



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

(21) **PI0707312-7 A2**

(22) Data de Depósito: 24/01/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/437
A61P 33/00

(54) Título: **INIBIDORES DE PIRROLO [3,2-C]PIRIDINA-4-ONA 2-INDOLINONA PROTEÍNA CINASE**

(30) Prioridade Unionista: 27/01/2006 CN 200610003229.6, 15/03/2006 CN 200610065001.X, 30/08/2006 CN 200610122000.4, 27/01/2006 CN 200610003229.6, 27/01/2006 CN 200610003229.6, 15/03/2006 CN 200610065001.X, 15/03/2006 CN 200610065001.X, 30/08/2006 CN 200610122000.4

(73) Titular(es): Shanghai Hengrui Pharmaceutical Co., LTD.

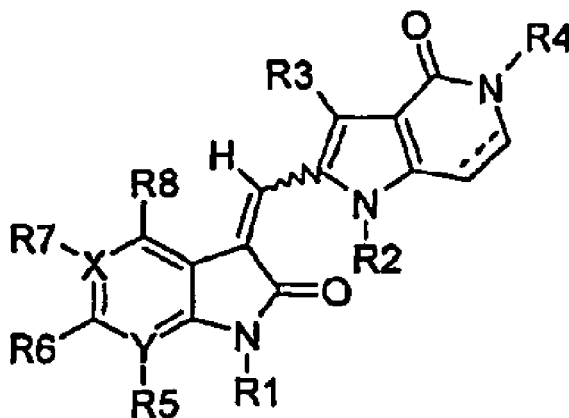
(72) Inventor(es): Lei Zhang, Lu Xiao, Peng Cho Tang, Yidong Su

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

(86) Pedido Internacional: PCT CN2007000256 de 24/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/085188 de 02/08/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE PIRROLO [3,2-C] PIRIDINA-4-ONA 2-INDOLINONA PROTEÍNA CINASE. A presente invenção refere-se aos compostos de pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona 2-indolinona de Fórmula (I) e seus sais dos mesmos farmacologicamente aceitáveis em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ X, Y e têm o significado citado na especificação. Estão também descritas as composições farmacêuticas contendo os compostos precedentes, métodos para a preparação e uso farmacêutico dos mesmos, particularmente como inibidores de proteína cinase.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE PIRROLO [3,2-C]PIRIDIN-4-ONA 2-INDOLINONA PROTEÍNA CINA-SE".

CAMPO DA INVENÇÃO

- 5 Esta invenção refere-se a uma série de compostos heterocíclicos pirrolofundidos de seis elementos, especialmente os novos derivados de 2-(2-oxoindolin-3-ilideno)metil-6,7-diidro -1H-Pirrol[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, métodos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e uso terapêutico dos mesmos, particularmente seu uso farmacêutico como
- 10 inibidor de proteína tirosina cinase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- A transdução de sinal celular é um mecanismo fundamental por meio do qual os estímulos extracelulares são retransmitidos para o interior de células e subseqüentemente regulam diversos processos celulares. Es-
- 15 ses sinais regulam uma grande variedade de respostas físicas na célula incluindo proliferação, diferenciação, apoptose e motilidade. Os sinais extracelulares tomam a forma de uma variedade diversa de fatores solúveis incluindo fatores de crescimento como também fatores de paracrina, autocrina e endocrina. Pela ligação aos receptores de transmembranas específicos, os
- 20 ligantes de fator de crescimento comunicam sinais extracelulares para as vias de sinalização intracelular, dessa maneira fazendo a célula individual responder aos sinais extracelulares. Muitos desses processos de transdução de sinal utilizam o processo reversível da fosforilação de proteínas envolvendo proteína cinases e fosfatases específicas.

- 25 Proteína cinases (PKs) são enzimas que catalizam a fosforilação de grupos hidróxi em resíduos de proteínas tirosina, serina e treonina, enquanto que as fosfatases de proteína hidrolizam porções de fosfato de substratos de proteína fosforilada. As funções conversas de proteína cinases e proteína fosfatases equilibram e regulam o fluxo de sinais nos processos de
- 30 transdução de sinal. O estado de fosforilação de uma proteína pode afetar sua conformação, atividade enzimática e localização celular, é modificado através de ações recíprocas de proteína cinases e proteína fosfatases. A

fosforilação é um mecanismo regulador importante no processo de transdução de sinal e aberração no processo resultam em diferenciação, transformação e crescimento de célula anormal. Por exemplo, foi descoberto que uma célula pode se tornar cancerosa em virtude da transformação de uma porção de seu DNA em uma oncogene. Diversos desses oncogenes codificam proteínas que são receptoras para os fatores de crescimento, por exemplo tirosinas cinases. As tirosinas cinases podem também ser mudadas para constitutivamente ativar formas que resultam na transformação de uma variedade de células humanas. Alternativamente, a superexpressão de enzimas de tirosina cinase normais pode também resultar em proliferação anormal da célula.

Há duas classes de Pks, a proteína tirosinas cinases (PTKs) e as serina -treonina cinases (STKs). As PTKs fosforilam o resíduo de tirosina em uma proteína. As STKs fosforilam serina ou/e treonina em uma proteína. Tirosinas cinases podem ser não somente do tipo receptor (tendo domínios extracelular, transmembrana e intracelular) mas o tipo não-receptor (sendo totalmente intracelular). Um dos principais aspectos da atividade de PTK é o seu envolvimento com os receptores do fator de crescimento que são proteínas da superfície da célula. Os receptores deator de crescimento com atividade de PTK são conhecidos como tirosinas cinases receptoras ("RTKs"). Cerca de 90 tirosinas cinases foram identificadas no genoma humano, das quais cerca de 60 são do tipo receptor e cerca de 30 são do tipo não receptor. Essas podem ser categorizadas em 20 sub-famílias de tirosina cinase receptoraa de acordo com as famílias de fatores de crescimento que elas ligam em 10 sub-famílias de tirosina cinase não receptoras (Robinson *et al*, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557). A classificação inclui a família de EGF tirosinas cinases receptoras tais como receptores de EGF, TGF α , Neu e erbB, a família de insulina de tirosinas cinases receptoras tais como a insulina e os receptores de IGF1 e o receptor relacionao à insulina (IRR) e a família da Classe III de tirosinas cinases receptoras tais como tirosina cinases receptoras de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) , por exemplo os receptores de PDGF α PDGF β , a tirosina cinase receptoraa de

fator de célula tronco SCF RTK (comumente conhecida como c-Kit), a tirosina cinase relacionada à fms 3 (Flt3) a tirosina cinase receptora e a tirosina cinase receptora do fator 1 estimulante da colônia (CSF-1R), que desempenha um papel crítico no controle do crescimento e diferenciação da célula e são mediadores chave de sinais celulares levando à produção dos fatores de crescimento e citocinas (Schlessinger e Ullrich, *Neuron* 1992, 9, 383). Uma lista de tais cinases parcial, não-limitante inclui Abl, ARaf, ATK, ATM, bcr-abl, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CHK, AuroraA, AuroraB, AuroraC, cfms, c-fms, c-Kit, c-Met, cRaf1, CSF1R, CSK, c-Src, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, gsk3a, gsk3b, Hck, Chk, Axl, Pim-1, Plh-1, IGF-IR, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, Integrin-linked cinase, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKC1, PKCm, PKCz, PLK1, Polo-like cinase, PYK2, tie₁, tie₂, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes e Zap70. Proteína cinases têm sido também implicadas como alvos em distúrbios do sistema nervoso central tais como Alzheimer (Mandelkow, E. M. et al. *FEBS Lett.* 1992, 314, 315; Sengupta, A. et al. *Mol. Célula. Biochem.* 1997, 167,99), sensação de dor (Yashpal, K. J. *Neurosci.* 1995, 15, 3263-72), distúrbios inflamatórios tais como artrite (Badger, J. *Pharmn Exp. Ther.* 1996, 279, 1453), psoríase (Dvir, et al, *J. Célula Biol.* 1991, 113, 857), doenças dos ossos tais como osteoporose (Tanaka et al, *Nature*, 1996, 383, 528). câncer (Hunter and Pines, *Célula* 1994, 79, 573), aterosclerose (Hajjar and Pomerantz, *FASEB J.* 1992, 6, 2933), trombose (Salari, *FEBS* 1990,263,104), distúrbios metabólicos tais como diabetes (Borthwick, A. C. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995,210,738), distúrbios proliferativos dos vasos sanguíneos tais como angiogênese (Strawn et al *Câncer Res.* 1996, 56, 3540; Jackson et al *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998, 284, 687), restenose (Buchdunger et al, *Proc, Nat. Acad. Sci USA* 1991, 92, 2258), doenças autoimunes e rejeição a transplante (Bolen and Brugge, *Ann. Rev. Immunol.* 1997, 15, 371) e doenças infecciosas tais como infecções virais (Littler, E.

Nature 1992,358,160), e fúngicas (Lum, R. T. PCT Int Appl., WO 9805335 A1 980212).

A transdução de sinal mediada por RTKs é iniciada pela interação extracelular com um fator de crescimento específico (ligante), seguido pela dimerização do receptor, estimulação transiente da atividade da proteína tirosina cinase intrínseca e fosforilação. Sítios de ligação são dessa maneira criados para moléculas de transdução de sinal intracelular e levam à formação de complexos com um espectro de moléculas de sinalização citoplásmica que facilitam as respostas celulares apropriadas (por exemplo, divisão de célula, homeostase metabólica, e respostas para o microambiente extracelular).

Com respeito às tirosinas cinases receptoras, foi demonstrado também que os sítios de fosforilação de tirosina funcionam como sítios de ligação de afinidade alta para SH2 (homologia de src) domínios de moléculas de sinalização. Diversas proteínas do substrato intracelular que são associadas com tirosinas cinases receptoras foram identificadas. Elas podem ser divididas em dois grupos principais: (1) substratos que têm um domínio catalítico; e (2) substratos que não têm tal domínio mas servem como adaptadores e se associam com as moléculas cataliticamente activas. A especificidade das interações entre receptores ou proteínas e domínios de SH2 para seus substratos é determinada pelos resíduos de aminoácidos circundando imediatamente o resíduo de tirosina fosforilado. As diferenças nas afinidades de ligação entre os domínios de SH2 e as seqüências de aminoácidos que circundam os resíduos de fosfotirosina em receptores particulares são consistentes com as diferenças observadas em seus perfís de fosforilação de substratos. Essas observações sugerem que a função de cada tirosina cinase receptora é determinada não só por seu padrão de expressão e disponibilidade de ligante mas também pela disposição de vias de transdução de sinais a jusante que são ativadas por um receptor em particular. Dessa maneira, a fosforilação provê uma etapa reguladora importante que determina a seletividade das vias de sinalização recrutadas por receptores de fator de crescimento específicos, como também receptores de fator de diferenciação.

Expressões ou mutações aberrantes na proteína tirosina cinases têm demonstrado que levam à proliferação descontrolada da célula (por exemplo crescimento de tumor maligno) ou à defeitos nos processos de desenvolvimento chave.

5 Foi identificado que tais formas mudadas e superexpressas de tirosinas cinases estão presentes em uma grande proporção de câncers comuns do ser humanos tais como leucemia, câncer de mama, câncer de próstata, câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC) incluindo adenocarcinomas e câncer de células escamosas, câncer gastrointestinal incluindo
10 câncer do cólon, retal e do estômago, câncer da bexiga, câncer esofageal, câncer ovariano e câncer pancreático. À medida que tecidos de tumores de seres humanos são testados, espera-se que a prevalência e relevância muito difundida de tirosina cinases será adicionalmente estabelecida. Por exemplo, foi demonstrado que a tirosina cinase de EGFR é mudada e / ou super-
15 expressa em diversos cânceres de seres humanos incluindo tumores de pulmão, cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, mama, esôfago, ovário, útero, bexiga e tireoide.

Uma subfamília designada, as RTKs "HER" ou "Erb" RTKs, que incluem EGFR (receptor de fator de crescimento epitelial), HER2, HER3 e
20 HER4. Essas RTKs consistem em um domínio de ligação de ligante glicosilado extracelular, um domínio de transmembrana e um domínio catalítico de citoplasma intracelular que pode fosforilar resíduos de tirosina em proteínas. A atividade enzimática de tirosinas cinases receptoras pode ser estimulada por superexpressão, ou por dimerização mediada por ligante. A formação de
25 homodímeros como também de heterodímeros tem sido demonstrada para a família de receptor de HER. Um exemplo de homodimerização é a dimerização de HER1 (Receptor de EGF) por uma das famílias de EGF de ligantes (que inclui EGF, transformar o fator de crescimento alfa, betacelulina, EGF de ligação de heparina, e epiregulina). A heterodimerização entre as quatro
30 cinsases receptoras de HER pode ser promovida pela ligação para membros da família de ligantes heregulina (também referida como neuregulina). Tal heterodimerização como envolve HER2 e HER3, ou uma combinação de

HER3 e HER4, resulta em uma estimulação significativa da atividade da tirosina cinase do dímeros do receptor muito embora um dos receptores (HER3) seja enzimaticamente inerte. A atividade de cinase de HER2 foi demonstrada como sendo ativado também em virtude da superexpressão do receptor sozinho em uma variedade de tipos de células. A ativação de homodímeros e heterodímeros de receptor resulta em fosforilação de resíduos de tirosina nos receptores e em outras proteínas intracelulares. Isto é seguido pela ativação de vias de sinalização intracelulares tais como aquelas que envolvem o microtúbulo associado à proteína cinase (cinase de MAP) e a fosfatidilinositol3-cinase (PI3 cinase). Tem sido demonstrado que a ativação dessas vias leva à proliferação das células e à inibição de apoptose. A inibição da sinalização da cinase de HER foi apresentada para inibir a proliferação e sobrevivência da célula.

Outra subfamília de RTK consiste de receptor de insulina (IR), receptor de fator de crescimento I do tipo insulina (IGF-1R) e receptor relacionado à receptor de insulina (IRR). IR e IGF-1R interagem com insulina, IGF-I e IGF-II para formar um heterotetrâmero de duas subunidades α inteiramente extracelulares glicosiladas e duas subunidades β que cruzam a membrana da célula e que contêm o domínio da tirosina cinase.

Uma terceira subfamília de RTK é referida como o grupo do receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas ("PDGFR"), que inclui PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, c-Kit e c-fms. Esses receptores consistem em domínios extracelulares glicosilados compostos de números variáveis de loops do tipo imunoglobina e um domínio intracelular em que o domínio da tirosina cinase é interrompido por seqüências de aminoácidos não relacionados.

Receptores de fator de crescimento derivados de plaquetas tais como PDGFR α e PDGFR β são também tirosina cinase receptoras de transmembrana. Mediante ligação do ligante, eles formam ou homodímeros (PDGF-AA, PDGF-BB) ou heterodímeros (PDGF-AB). Em seguida estão os dimerizes de receptor, sua tirosina cinase é ativada. Isto leva à sinalização à jusante e dessa maneira pode apoiar o crescimento do tumor. As mutações

neste gene permite a ativação do receptor independente de ligação de ligante a parece ser forças propulsoras em oncogênese. Alguns tumores podem ser caracterizados pela PDGFR mudada como marcadores de um gene para terapia tal como GIST. Uma expressão de PDGF, o fator de crescimento que

5 ativa a PDGFR, foi observada em diversas linhas de células de tumor diferentes, *inter alia* em mama, cólon, ovariano, carcinoma de próstata, sarcoma e linhas de células glioblastomas. Entre tumores, os tumores cerebrais e carcinoma de próstata (incluindo adenocarcinomas e metástase óssea) encontraram um interess especial. Dados interessantes também existem a res-

10 peito de gliomas malignos (astrocitomas/glioblastomas anaplásticos).

C-Kit é uma tirosina cinase receptora que pertence à família de receptores PDGF e torna-se ativada mediante a ligação de seus ligante de SCF (fator de célula tronco). O padrão de expressão de c-Kit tem sido estudado por exemplo em um painel de tumores sólidos primários diferentes.

15 Uma forte expressão de c-Kit poderá ser encontrada *inter alia* em sarcoma, tumores estromais gastrintestinais (GIST), seminoma e carcinoides [Weber et al., J. Clin. Oncol. 22(14S), 9642 (2004)]. GISTs são tumores não epiteli-

20 ais, diagnosticamente separados de outras formas comuns de câncer intestinal. Muitos ocorrem no estômago, menos no intestino delgado e ainda menos no esôfago. A disseminação para o fígado, omento e cavidade peritoneal pode ser observada. GISTS provavelmente aparecem nas Células Cajal Intersticiais (ICC) que normalmente fazem parte do sistema nervoso autônomo do intestino e tomam parte no controle da motilidade. A maioria (50 a 80%) de GISTS surgem devido a mutação de gene de c-Kit. No intestino,

25 uma coloração positiva para c-Kit/CD117 é provável que seja uma GIST. Mutações de c-Kit podem tornar a função de c-Kit independente de ativação por SCF, levando a uma taxa alta de divisão de célula e possivelmente instabilidade genômica. Além disso, em tumores de células de mama aberra-

30 ções de c-Kit podem ser observadas, como também em mastocitose e síndrome mieloproliferativo associado e Urticária Pigmentosa. Uma expressão e / ou aberrações de c-Kit podem também ser encontradas em mieloicanemia aguda (AML) e linfomas malignos. Uma expressão de c-Kit podem também

ser demonstrada em carcinoma grânquico de células pequenas, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliais testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, sarcoma de Ewing, alguns sarcomas de partes moles como também carcinoma de tireoide papilar / folicular (veja Schütte et al., *Innovartis* 3/2001). Mutações herdadas da proto-oncogene de RET (rearrumadas durante a transfecção) são por exemplo conhecidas como sendo tumorigênicas em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2) que podem levar à feocromocitoma, carcinoma de tireoide medular e hiperplasia/adenoma de paratireoide (veja Huang et al., *Câncer Res.* 60, 6223-6 (2000)). Em pacientes com MEN 2, mutações de linhas de germes de RET a às vezes duplicação de um alele de RET mutante em trissomia 10 ou perda de alele de RET do tipo selvagem são comumente identificadas e acredita-se que sejam ativadoras, isto é, causem dimerização do receptor independente do ligante.

Outro grupo que, por causa de sua similaridade com a subfamília de PDGFR, é às vezes agrupado a um grupo posterior de subfamília de receptor de cinase de fígado de feto ("Flk"). Acredita-se que esse grupo é feito de cinase-1 de fígado fetal de receptor – domínio de inserção de cinase (KDR/FLK-1, VEGFR2), Flk-1R, Flk-4 e tirosina cinase 1 do tipo Fms (Flt-1),

Um outro membro da família de receptor de fator de crescimento de tirosina cinase é o subgrupo de receptor fator de crescimento de fibroblasto ("FGF"). Esse grupo consiste em quatro receptores, FGFR1-4, e sete ligantes, FGF1-7. Embora ainda não esteja bem definido, parece que os receptores consistem em um domínio extracelular glicosilado contendo um número variável de loops do tipo imunoglobina e um domínio intracelular em que a sequência de tirosina cinase é interrompida pelas regiões de sequências de aminoácidos não relacionados.

Ainda outro membro da família de receptores de fator de crescimento de tirosina cinase é o subgrupo do receptor do fator de crescimento endotelial vascular ("VEGF"). O VEGF é uma glicoproteína dimérica similar ao PDGF mas tem funções biológicas diferentes e especificidade de célula alvo *in vivo*. Em particular, os VEGFRs são conhecidos por estarem envolvi-

dos no controle do início de angiogênese. Como tumores sólidos especialmente dependem de um bom suprimento de sangue, a inibição de VEGFRs e portanto de angiogênese está sob investigação clínica no tratamento de tais tumores, apresentando resultados promissores. O VEGF é também um

5 importante ator em leucemias e linfomas e altamente expresso em uma variedade de tumores malignos sólidos, correlacionando bem como o progresso da doença maligna. Exemplos de doenças tumorais com expressão de VEGFR-2 (KDR) são carcinomas pulmonares, carcinomas de mama, linfomas de Não Hodgkin, carcinoma ovariano, câncer pancreático, mesotelioma

10 e melanoma pleural maligno. Em adição à sua atividade angiogênica, o ligante de VEGFR, VEGF, pode promover o crescimento do tumor através de efeitos pró-sobrevivência diretos em células tumorais. O PDGF está também envolvido em angiogênese, o processo de formação de novos vasos sanguíneos que é crítico para continuar o crescimento do tumor. Normalmente, a

15 angiogênese desempenha um papel importante em processos tais como desenvolvimento embrionário, cura de lesão e diversos componentes da função reprodutora feminina. Entretanto, a angiogênese indesejável ou patológica tem sido associada um número de estados doentiosos incluindo retinopatia diabética, psoríase, câncer, artrite reumatóide, ateroma, sarcoma de Kaposi e hemangioma. A angiogênese é estimulada *através da* promoção do

20 crescimento de células endoteliais. Diversos polipeptídeos com atividade promotora de crescimento da célula endotelial *in vitro* têm sido identificados incluindo fatores de crescimento de fibroblasto ácido e básico (aFGF e bFGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em virtude da expressão restrita de seus receptores, a atividade do fator de crescimento de

25 VEGF, em contraste com aquela de aFGF e bFGF, é relativamente específica no sentido das células endoteliais. Evidência recente indica que a VEGF é um estimulante importante de ambas as angiogêneses, normal e patológica, e da permeabilidade vascular. Essa citocina induz um fenótipo brotando vascular induzindo a proliferação de células endoteliais, expressão e

30 migração de protease que subsequente leva à formação de tubos capilares que promovem a formação de rede vascular imatura, hiperpermeável

que é a característica da angiogênese patológica. Por isso, espera-se que o antagonismo da atividade de VEGF seja benéfico no tratamento de diversos estados doentes que são associados com angiogênese e / ou aumento da permeabilidade vascular tal como câncer, especialmente na inibição do desenvolvimento de tumores.

FLT3 é um membro da família de tirosina cinase receptora do tipo III (RTK). A FLT3 (tirosina cinase do tipo fms) é também conhecida como FLk-2 (cinase 2 de fígado fetal). A expressão aberrante do gene de FLT3 tem *inter alia* sido documentado em alucemias de adulto e de crianças incluindo leucemia mieloide aguda (AML). AML com mielodisplasia de trilinearagem (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), e síndrome mielodisplástico (MDS), como também MLL (leucemia se linhagem mista). A ativação de mutações do receptor de FLT3 foi encontrada em cerca de 35% de pacientes com leucemia mieloblástica aguda (AML), e estão associadas com um prognóstico fraco. A mutação mais comum envolve uma duplicação em estrutura dentro do domínio da justamembrana, com um adicional de 5-10% de pacientes tendo um ponto de mutação em asparagine 835. Essas duas mutações estão associadas com a ativação constitutiva da atividade da tirosina cinase de FLT3, e resulta em sinais de proliferação e viabilidade na ausência do ligante. Pacientes que expressam a forma mutante do receptor têm sido mostrados como tendo uma chance de cura diminuída. Dessa maneira, existe um acúmulo de evidência para um papel para atividade de cinase de FLT3 hiperativada (mudada) em leucemias e síndrome mielodisplástico de seres humanos.

A tirosina cinase receptora (RTK) do receptor (c-MET ou HGFR) do receptor do fator de crescimento do hepatócito (HGF) tem sido apresentada em muitos cânceres de seres humanos por estar envolvida em oncogênese, progresso do tumor com motilidade e invasão da célula aumentadas, como também metástase (veja, por exemplo, Ma, P.C., Maulik, G., Christensen, J. & Salgia, R. (2003b). *Câncer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G., Shrikhande, A., Kijima, T., Ma, P.C., Morrison, P.T. & Salgia, R. (2002b). *Citocina Growth Factor Rev*, 13, 41-59). c-MET (HGFR) pode ser ativada atra-

vés de superexpressão ou mutações em vários cânceres de seres humanos incluindo câncer pulmonar de célula pequena (SCLC) (Ma, P.C., Kijima, T., Maulik, G., Fox, E.A., Sattler, M., Griffin, J.D., Johnson, B.E. & Salgia, R. (2003a). *Câncer Res*, 63, 6272-6281).

- 5 c-MET é um tirosina cinase receptora que é codificada pela proto-oncogene de Met e transduz os efeitos biológicos do fator de crescimento de hepatócito (HGF), que é também referido como fator de dispersão (SF). Jiang *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29: 209-248 (1999). c-MET e HGF são expressos em numerosos tecidos, embora sua expressão esteja normalmente confinada predominantemente às células de origem epitelial e mesenquimal, respectivamente. c-MET e HGF são necessárias para o desenvolvimento normal de mamíferos e têm sido apresentadas como sendo importantes na migração de células, proliferação e sobrevivência de células, diferenciação morfogênica, e organização de estruturas tubulares tridimensionais (por exemplo, células tubulares renais, formação de glândula etc.). Além dos seus efeitos sobre as células epiteliais, HGF/SF foi informado ser um fator angiogênico, e a sinalização de c-MET pode induzir muitas das respostas celulares necessárias para a angiogênese (proliferação, motilidade, invasão).
- 20 O receptor de c-MET foi noticiado ser expresso em diversos cânceres humanos. c-Met e seu ligante, HGF, também mostraram ser co-expressos em níveis elevados em uma variedade de cânceres humanos (particularmente sarcomas). Entretanto, devido o receptor e o ligante serem usualmente expressos por diferentes tipos de célula, a sinalização de c-MET
- 25 é mais comumente regulada pelas interações tumor-stroma (tumor-hospedeiro). Além do mais, a ampliação, mutação e reorganização do gene de c-MET foi observada em um subgrupo de cânceres humanos. Famílias com mutações de linha de germe que ativa a cinase de c-MET são propensas a tumores de rins múltiplos como também tumores em outros tecidos.
- 30 Numerosos estudos correlacionaram a expressão de c-MET e / ou HGF/SF com o estado de avanço da doença de diferentes tipos de câncer (incluindo cânceres de pulmão, cólon, mama, próstata, fígado, pâncreas, cérebro, rim,

ovários, estômago, pele e osso). Além do mais, a superexpressão de c-MET ou HGF mostrou ser correlata com o mau prognóstico e início da doença em vários dos principais cânceres de seres humanos incluindo pulmão, fígado, gástrico, e mama. A c-MET tem sido também diretamente implicada em cânceres sem um regime de tratamento bem sucedido tal como câncer pancreático, glioma, e carcinoma hepatocelular.

Uma relação mais completa das subfamília de RTK conhecidas é descrita em Plowman et al., *DN&P* 7(6): 334-339 (1994) que está incorporada por referência, incluindo quaisquer desenhos, como se totalmente descrita aqui a seguir.

As tirosinas cinases não- receptoras representam uma coleção de enzimas celulares em que faltam seqüências de transmembrana e extracelular. Atualmente, mais de vinte e quatro tirosinas cinases não- receptoras individuais, compreendendo onze subfamílias (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack e LIMK) foram identificadas. Atualmente, a subfamília Src de tirosinas cinases não-receptoras compreendem o maior número de PTKs e incluem Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk. A subfamília Src de enzimas foi ligada à oncogênese. Uma discussão mais detalhada sobre tirosinas cinases não receptoras é provida em Bolen, 1993, *Oncogen* 8: 2025-2031, que está incorporada aqui a seguir por referência.

As serina/treonina cinases, STKs, como as CTKs, são predominantemente intracelulares embora existam um pouco de cinases receptoras do tipo STK. As STKs são as mais comuns das cinases citosólica; isto é, cinases que executam sua função naquela parte do citoplasma em vez de organelas citoplásmicas e citoesqueleto. A citosólica e a região dentro da célula em que muito da atividade biossintética e metabólica intermediária da célula ocorre; por exemplo, é na citosólica que as proteínas são sintetizadas em ribossomas.

Uma outra característica de doenças hiperproliferativas tais como câncer é a lesão às vias celulares que controlam o avanço através do ciclo da célula que, em células eucarióticas normais, envolve uma cascata ordenada de fosforilação de proteína. Quanto aos mecanismos de transdu-

ção de sinal, diversas famílias de proteína cinases parecem desempenhas papéis críticos na cascata do ciclo da célula. Desses reguladores de ciclo de célula a mais amplamente estudada é a família de cinases dependente de ciclina (as CDKs). A atividade de CDKs específicas em horas específicas é

5 essencial tanto para iniciar e coordenar o avanço através do ciclo da célula. Por exemplo, a proteína CDK4 parece controlar a entrada no ciclo da célula (a transição de G₀-G₁-S) por fosforilar o produto do gene de retinoblastoma pRb que estimula a liberação do fator de transcrição E2F da pRb que, por sua vez, atua para aumentar a transcrição de genes necessários para entrar

10 na fase S. A atividade catalítica de CDK4 é estimulada pela ligação a uma proteína parceira, Ciclina D. Uma das primeiras demonstrações de uma ligação direta entre câncer e o ciclo da célula foi feita com a observação que o gene de Ciclina D foi ampliada nos níveis de proteína Ciclina D aumentados em muitos tumores humanos.

15 Mais recentemente, as proteína cinases que são estruturalmente distintas da família de CDK foram identificadas, as quais desempenham papéis críticos na regulação do ciclo da célula e que também parecem ser importantes em oncogênese. Elas incluem os homólogos humanos da *Drosophila* aurora e proteínas S. *cerevisiae* Ipl 1. Os três homólogos humanos

20 desses genes Aurora-A, Aurora-B e Aurora-C codificam o ciclo da célula regularam as proteína cinases de serina-treonina que mostram um pico de expressão e atividade de cinase através de G₂ e mitose. Diversas observações implicam o envolvimento das proteínas aurora de seres humanos em câncer, especialmente Aurora-A e Aurora-B. A revogação da expressão de Aurora-A

25 e função por tratamento de oligonucleotídeo antisentido de linhas de células de tumor de ser humanos leva à interrupção do ciclo da célula e exerce um efeito anti-proliferativo. Adicionalmente, inibidores de molécula pequena de Aurora-A e Aurora-B foram demonstrados ter um efeito anti-proliferativo em células de tumores humanos.

30 Com relação ao câncer, duas das maiores hipóteses avançadas para explicar a proliferação celular excessiva que leva ao desenvolvimento do tumor referem-se às funções conhecidas por serem PK reguladas. Isto é,

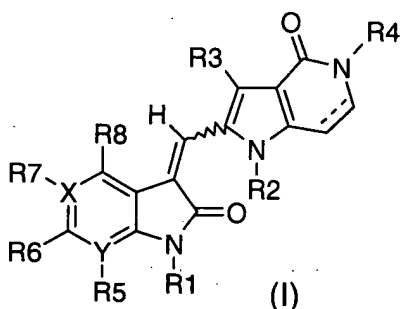
foi sugerido que o crescimento da célula maligna resulta de um esgotamento dos mecanismos que controlam a divisão e/ou diferenciação de células. Tem sido demonstrado que os produtos de proteína de um número de proto-oncogenes estão envolvidos nas vias de transdução de sinal que regulam o crescimento e a diferenciação da célula. Esses produtos de proteína de proto-oncogenes incluem os fatores de crescimento extracelular, receptores de PTH de fator de crescimento de transmembrana (RTKs), PTKs citoplásmicas (CTKs) e STKs citosólicas, discutidos acima.

Existe uma necessidade de compostos de molécula pequena que possam ser prontamente sintetizados e sejam inibidores potentes de uma ou mais RTKs, CTKs ou STKs que possuam atividade proliferativa de célula anti-tumor e como tal sejam úteis para tratar ou melhorar RTKs, CTKs or STKs mediadas, angiogênese mediada ou distúrbio hiperproliferativo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida para compostos de indolinona de Fórmula (I) e métodos para tratar distúrbios e doenças relacionadas à proteína cinase. Esses compostos de Fórmula (I) são capazes de modular, regular e / ou inibir a transdução de sinal de proteína cinase. Tais compostos são úteis para o tratamento de doenças relacionadas à transdução de proteína cinase desregulada, incluindo doença proliferativa das células tais como câncer, angiogênese, aterosclerose, restenose, doenças metabólicas tais como diabetes, doenças inflamatórias tais como psoríase, doença pulmonar obstrutiva crônica e artrite, distúrbios vasculares proliferativos tais como retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade e retinopatia de prematuridade, doenças autoimunes e rejeição à transplante, distúrbio do sistema nervoso central tal como doença de Alzheimer, sensação de dor, doenças dos ossos tais como osteoporose, doença de infecção tal como infecção viral e fúngica.

Conseqüentemente, em um primeiro aspecto, esta invenção provê um composto de Fórmula (I):



em que:

— é uma ligação única ou ligação dupla;

X e Y são cada um independentemente selecionados de C N;

X e Y são N, em que R5 e R7 estão ausentes;

5 R1 e R2 são cada um independentemente selecionado de H, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, alcoxila, arioxila, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ e -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

10 R3 é selecionado de alquila, trifluórmethyl, arila e aralquila, em que a dita alquila, arila ou aralquila é substituída por um ou mais halogênio e hidrogênio;

15 R4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ e -(CH₂)_nNR₉R₁₀, em que a dita alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada um opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e -NR₉R₁₀;

20 X e Y são C, em que R5, R6, R7, R8 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidroxila, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN e -NO₂, em que as ditas arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos incluindo alquila, alcoxila e halogênio;

25

R_9 e R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_9 e R_{10} podem ser em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados para formar um anel de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos podem ainda opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidróxil, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

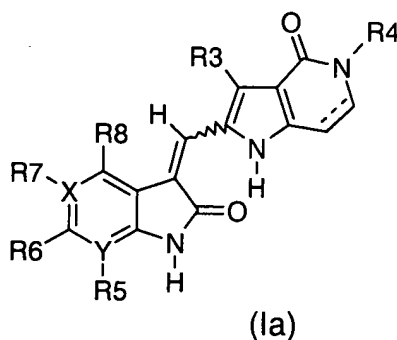
R_{11} é hidrogênio ou alquila;

n é 2-6; e

r é 1-6; ou

sais ou estereoisômeros dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

Em outro aspecto particular desta modalidade, o composto tem fórmula (Ia):



em que:

— é uma ligação única ou ligação dupla;

X e Y são selecionados de C ou N;

X e Y são cada um independentemente N, em que R5 e R7 estão ausentes;

R3 é selecionado de alquila, trifluórmethyla, arila e aralquila, em

que as ditas alquila, arila e aralquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais halogênio e hidrogênio;

R4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ and $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, em que a dita alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo alquila é opcionalmente independentemente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-NR_9R_{10}$;

X e Y são cada um independentemente C, em que R5, R6, R7 e R8 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidróxil, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ e $-NO_2$, em que a dita arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são independentemente substituídas por um ou mais grupos incluindo alquila, alcoxila e halogênio;

R₉ e R₁₀ são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que a dita alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R₉ e R₁₀ podem em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados formar um anel de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos podem ainda opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente independentemente substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxi-

la, hidróxil, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

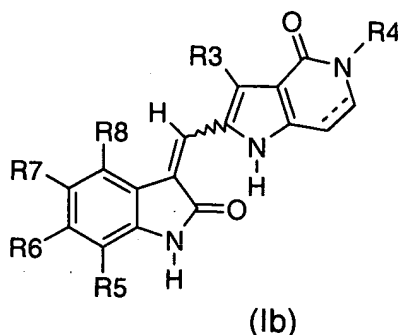
R_{11} é hidrogênio ou alquila;

5 n é 2-6; e

r é 1-6; ou

sais ou estereoisômeros dos mesmo farmaceuticamente aceitáveis.

Em ainda aspecto, esta invenção é dirigida aos compostos de fórmula (Ib)



10 em que:

— é uma ligação única ou ligação dupla;

R_3 é selecionado de alquila, trifluórmethyla, arila e aralquila, em que a dita alquila, arila e aralquila é substituída por um ou mais halogênio e hidrogênio;

15 R_4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ e $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, em que a dita alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionado from the grupo consistindo em ari-

20 la, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-NR_9R_{10}$;

X e Y são cada um independentemente C, em que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, halo-

25 alcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidróxil, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$,

-NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN e -NO₂, em que a dita arila, heteroarila, cicloalquila e heterociclo alquila são cada um independentemente substituído por um ou mais grupos incluindo alquila, alcoxila ou halogênio;

R₉ e R₁₀ são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo alquila são substituídas por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R₉ e R₁₀ podem em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados formar um anel de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos podem ainda opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidróxil, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e -NR₉R₁₀;

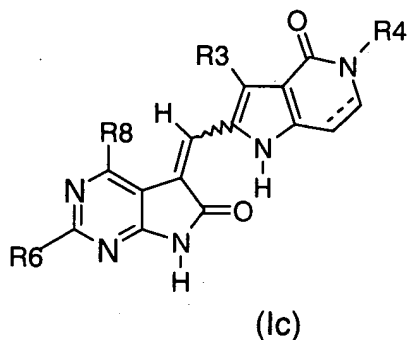
R₁₁ é hidrogênio ou alquila;

n é 2-6; e

r é 1-6; ou

sais ou estereoisômeros dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Em outro aspecto, esta invenção é dirigida a compostos de fórmula (Ic)



em que:

— é uma ligação única ou ligação dupla;

R3 é selecionado de alquila, trifluórmethyla, arila and aralquila, em que a dita alquila, arila ou aralquila é substituída por um ou mais halogênio e hidrogênio;

5 R4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ e $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em
10 arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-NR_9R_{10}$;

X e Y são C, em que R5, R6, R7, R8 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidróxil, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ e $-NO_2$, em que as ditas arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos incluindo alquila, alcoxila ou halogênio;
20

R9 e R10 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;
25

R9 e R10 podem ser em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos podem ainda opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formado é opcionalmente substituído por um ou mais grupos consis-
30

tindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidróxil, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxilquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

R_{11} é hidrogênio ou alquila;

5

n é 2-6; e

r é 1-6; ou

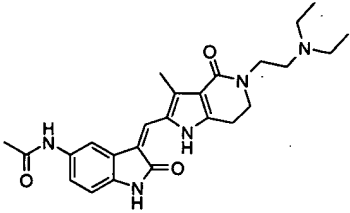
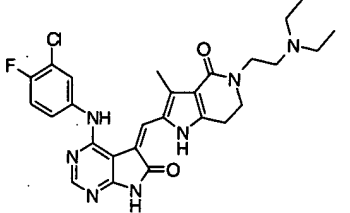
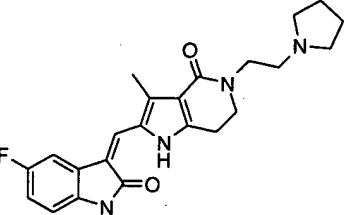
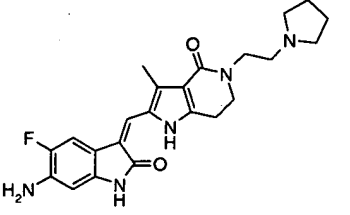
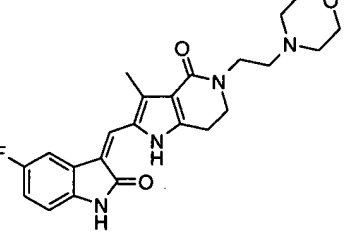
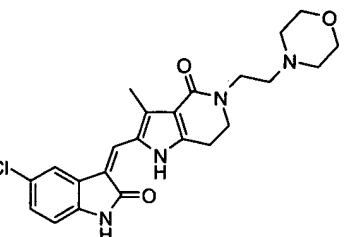
sais ou estereoisômeros dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis.

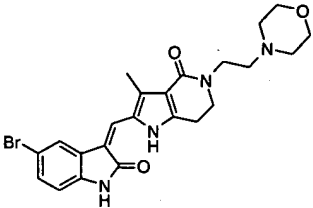
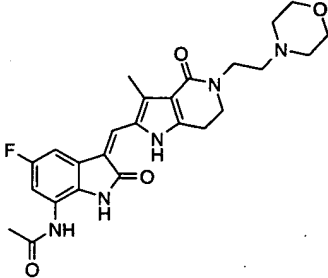
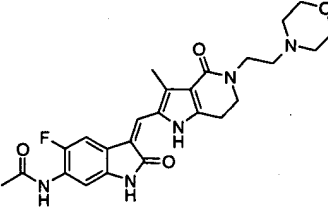
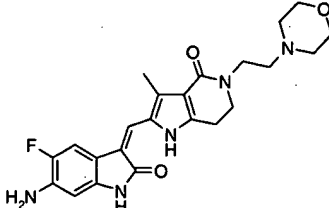
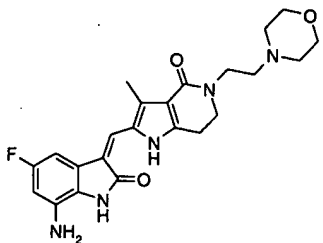
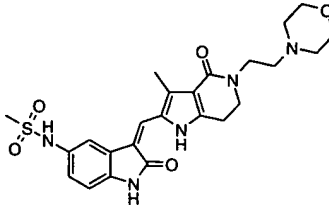
Em outro aspecto, esta invenção provê um composto selecionado do grupo apresentado na Tabela I.

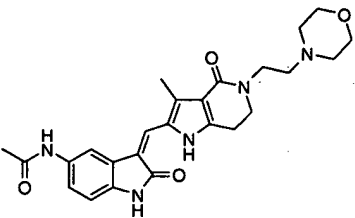
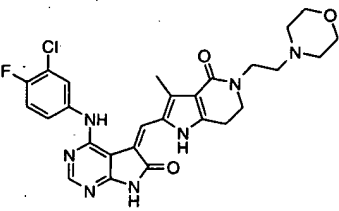
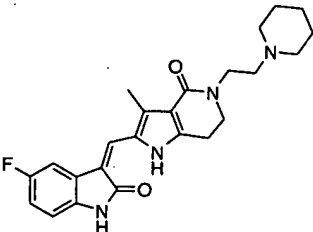
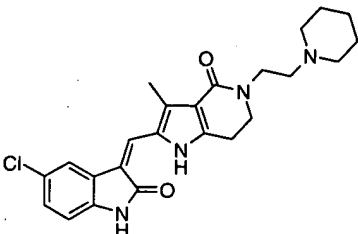
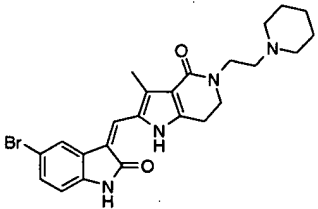
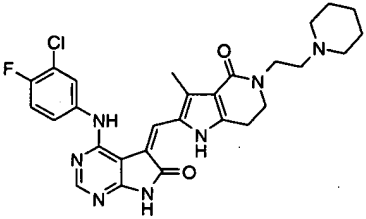
10 Tabela I

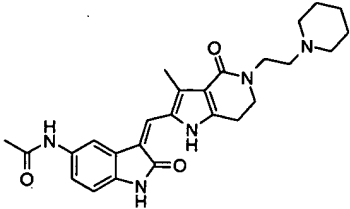
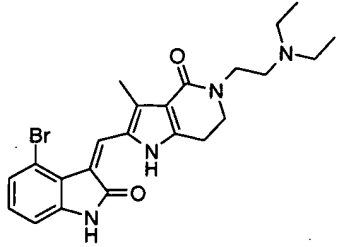
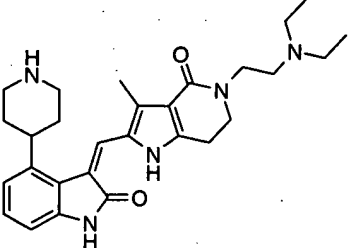
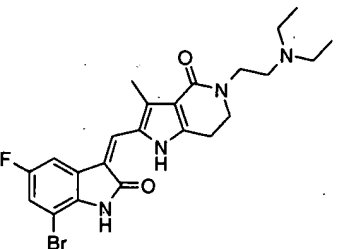
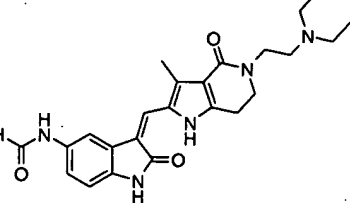
Exemplo No Após menciona-do	Estrutura	Nome
1		5-(2-Dietilamin-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piridin-4-ona
2		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona
3		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
4		2-(7-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
5		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-formamida
6		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-acetamida
7		2-(6-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro- pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona
8		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-yl}-formamida
9		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo- 2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida
10		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-methanesulfonamide

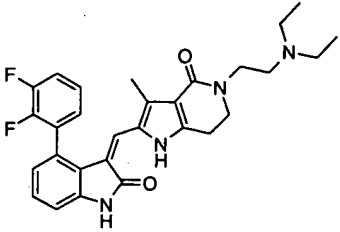
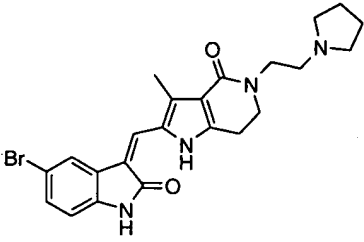
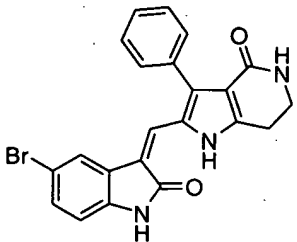
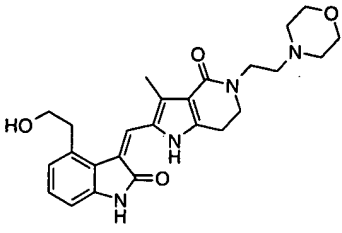
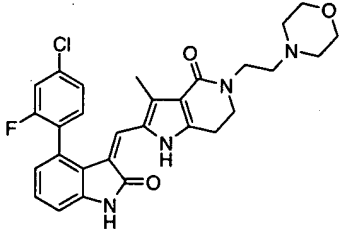
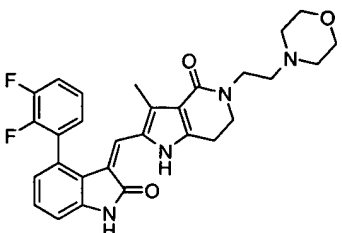
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
11		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-yl}-acetamida
12		4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro- pir-rolo[2,3-d] pyrimidin-6-ona
13		2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
14		2-(6-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
15		2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
16		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
17		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morpholin-4-il-ehtyl)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
18		N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2- oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}- acetamida
19		N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2- oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}- acetamida
20		2-(6-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
21		2-(7-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
22		N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}- me-tanossulfonamida

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
23		N-(3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol-2-il-metilen-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il]-acetamida
24		4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol-2-il-metilenone]-5,7-diidro-pirrol-2-il-metilenone
25		2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol-2-il-metilenone
26		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol-2-il-metilenone
27		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol-2-il-metilenone
28		4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol-2-il-metilenone]-5,7-diidro-pirrol-2-il-metilenone

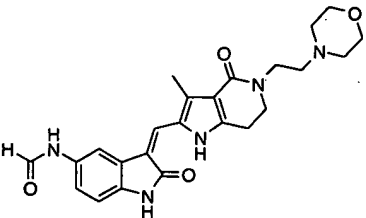
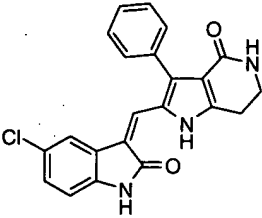
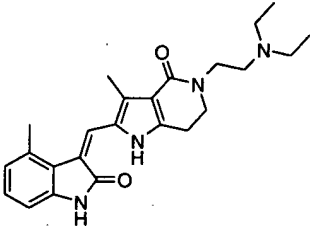
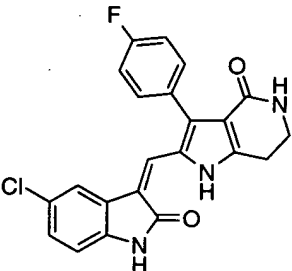
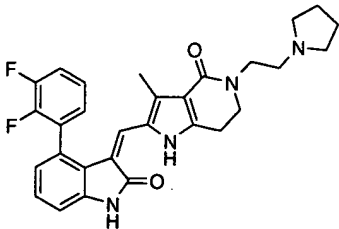
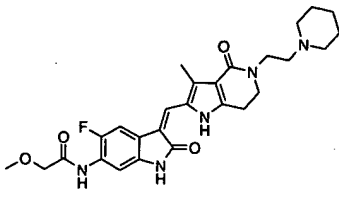
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
29		N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-il-metileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida
30		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
31		5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
32		2-(7-Bromo-5-fluor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
33		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-il-metileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
34		2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2- dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
35		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
36		2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2- dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
37		5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
38		5-(2-Dietilamino-etil)-2-[5-(4- metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7- te-traidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

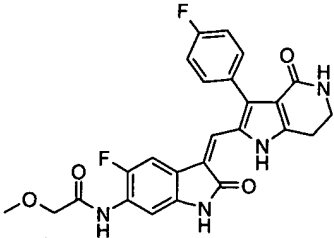
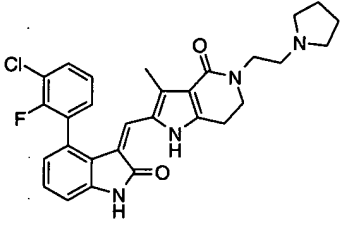
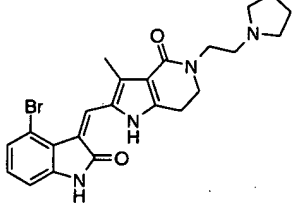
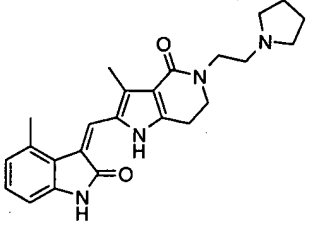
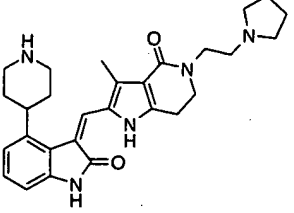
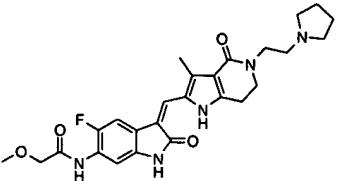
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
39		5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
40		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
41		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenometil)-3-fenil-1,5,6,7- te- traidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
42		2-[4-(2-Hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
43		2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-inol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
44		2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7- te- traidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
45		2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo [3,2-c]piridin-4-ona
46		2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona
47		4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrólo[2,3-d]pyrimidin-6-ona
48		2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona
49		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo [3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
50		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro- pirrolo-[2,3-b]piridin-3- ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin- 4-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
51		3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-5-(2-morfolin- 4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
52		3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2- oxo-4-piperidin-4-yl-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7- tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4- ona
53		N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7- tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2- ilmetileno]-2- oxo-2,3-diidro-1H- indol-6-yl}-2- metoxi- acetamida
54		2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2- diidro- indol-3-ilidenometil)-3- metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)- 1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2- c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
55		N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
56		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-fenil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
57		5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
58		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
59		2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
60		N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida

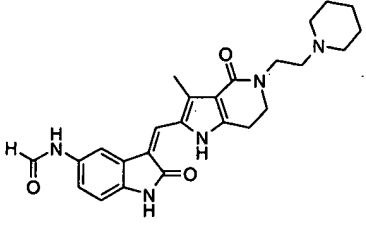
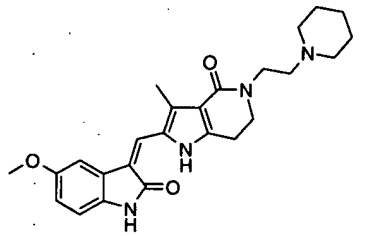
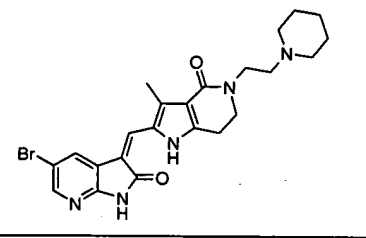
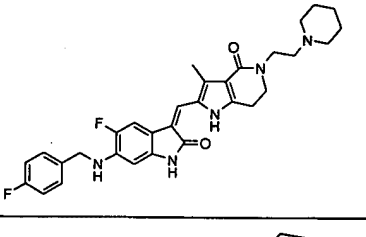
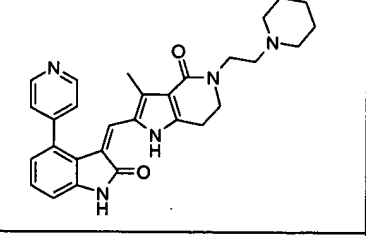
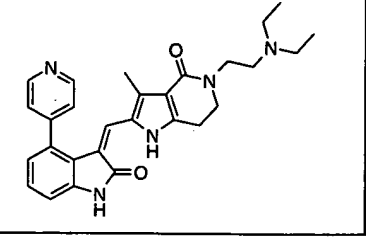
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
61		N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2- hidróxi- acetamida
62		2-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
63		2-[4-(2,6-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
64		2-[4-(3-Flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
65		N-{5-Flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-acetamida
66		N-{3-[3-(4-Flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-2-hidróxi-acetamida

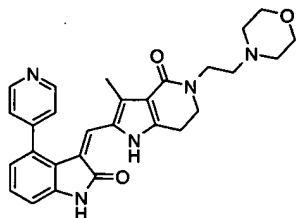
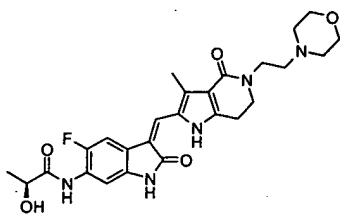
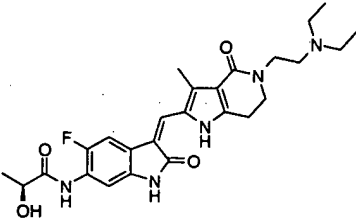
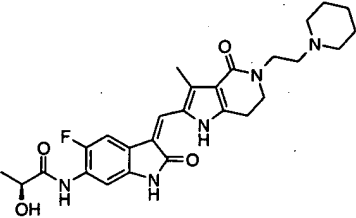
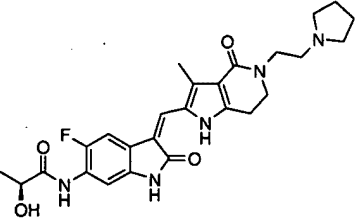
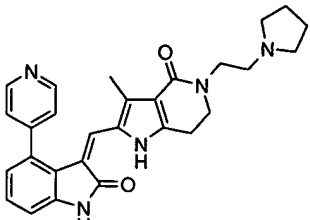
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
67		N-{5-Flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6il}-2-metoxi-acetamida
68		2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
69		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
70		3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
71		3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
72		N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6il}-2-metoxi-acetamida

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
73		N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2- hidróxi-acetamida
74		2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
75		2-[4-(2-Hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
76		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-pirrolo [2,3-b]piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
77		2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
78		N-[5-Flúor-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridin-2-ilmetileno)-2,3-diidro-1H-indol-6-il]-2-hidróxi-acetamida

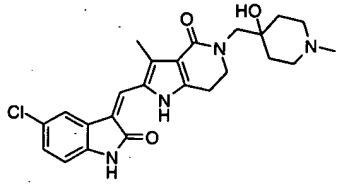
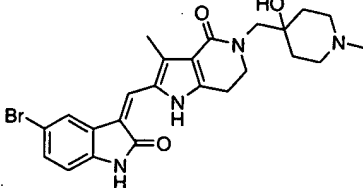
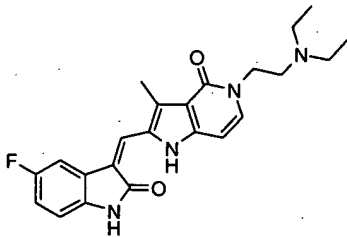
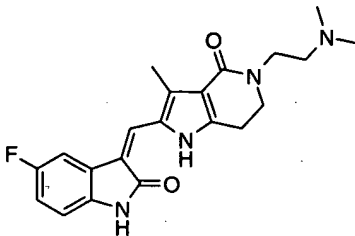
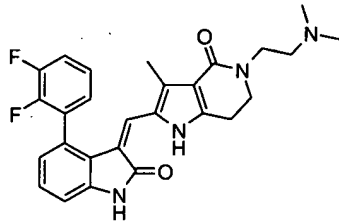
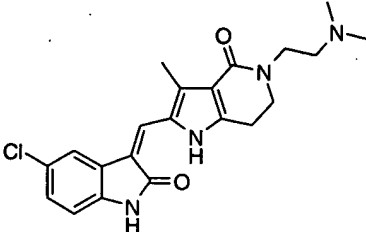
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
79		2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
80		N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
81		2-[5-Flúor-6-(4-flúor-benzylamino)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
82		N-{3-[3-(4-Flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-2-metoxi-acetamida
83		2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
84		2-[4-(2-Hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
85		2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
86		2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
87		2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
88		3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
89		3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2- diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2- piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
90		2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro- indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
91		N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
92		2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
93		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-pirrolo [2,3-b]piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
94		2-[5-Flúor-6-(4-flúor-benzylamino)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
95		3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
96		5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

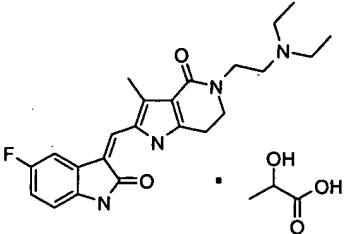
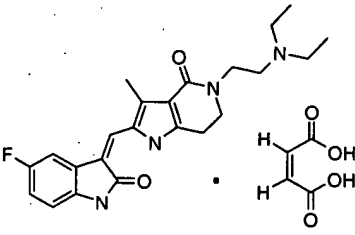
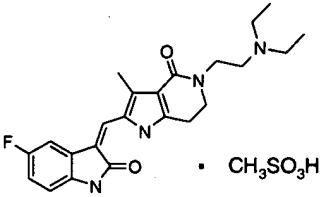
Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
97		3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
98		(S)-N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-yl}-2-hidróxi-propionamida
99		(S)-N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida
100		(S)-N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida
101		(S)-N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida
102		3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
103		N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2- hidróxi-2-metil-propionamida
104		N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2- hidróxi-2-metil-propionamida
105		N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2- hidróxi-2-metil-propionamida
106		5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3- metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piridin-4-ona
107		2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
108		2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4- ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
109		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil- piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
110		2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil- piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
111		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenometil)-3-metil-1,5-diidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
112		5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
113		2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2- diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2- dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
114		2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenometil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
115		4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro- pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
116		N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
117		N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2-metil-propionamida
118		5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3- metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piridin-4-ona
119		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-hidróximetil-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
120		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
121		5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

Exemplo No Após menciona- do	Estrutura	Nome
122		2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
123		5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-trifluórmetil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
124		4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluórmetil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
125		Malato de 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
126		Malato de 2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-yl-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
127		Malato de 5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3- difluór-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

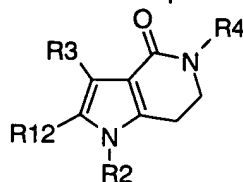
Exemplo No Após mencionado	Estrutura	Nome
128		Lactato de 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona
129		Maleato de 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona
130		Mesilato de 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona

Os compostos apresentados aqui a seguir são exemplares somente e não devem ser considerados como limitando o escopo desta invenção de alguma maneira. O formulação química referida aqui a seguir pode 5
exibir os fenômenos de tautomerismo e isommerismo estrutural. Por exemplo, os compostos descritos aqui a seguir podem adotar uma configuração E ou uma Z a respeito da ligação dupla conectando a porção de 2-indolinona à porção de pirrol, ou eles podem ser uma mistura de E e Z. Esta invenção abrange qualquer forma tautomérica ou isomérica estrutural e misturas das mesmas que possuem a capacidade de modular a tirosina cinase receptora, 10
a tirosina cinase não-receptora e / ou uma atividade de serina-treonina cinase e não está limitada a qualquer uma forma tautomérica ou isomérica estrutural.

Além disso, os sais farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a presente invenção são aqueles formados do presente composto com 15
os ácidos selecionados do grupo de ácido málico, ácido láctico, ácido malei-

co, ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético e ácido trifluoracético.

Em outro aspecto esta invenção provê um composto de fórmula (II) que é um intermediário na síntese do presente composto:



II

5 em que:

R2 é selecionado de H, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, alcoxila, arioxila, $-\text{COOR}_9$, $-\text{CONR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{COR}_9$, $-\text{SOR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ e $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_9)(\text{OR}_{10})$;

10 R3 é selecionado de alquila, trifluormetila, arila e aralquila; em que as ditas alquila, arila ou aralquila são independentemente substituídas por um ou mais halogênio e hidrogênio;

15 R4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, $-(\text{CH}_2)_n(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_r\text{R}_{11}$, $-\text{[CH}_2\text{CH}(\text{OH})]_r\text{CH}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$ e $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}_9\text{R}_{10}$; em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila opcionalmente são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

20 R_9 e R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, hidróxil, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_9 e R_{10} podem ser em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados para formar um anel de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8

elementos podem ainda opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidróxil, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidróxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

R_{11} é hidrogênio ou alquila;

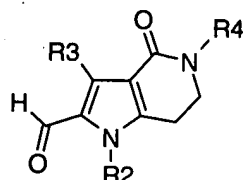
R_{12} é hidrogênio ou aldeído;

n é 2-6; e

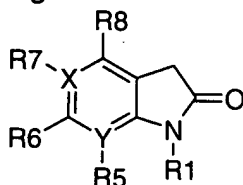
10 r é 1-6; ou

sais ou estereoisômero do mesmo farmaceuticamente aceitáveis.

Em outro aspecto, esta invenção é dirigida para o processo de fabricação do presente composto de fórmula (I): compreendendo reagir um oxindol com um aldeído ou uma cetona na presença de uma base incluindo
15 piperidina ou trietilamina em um solvente de 1-2 ml/mol de 2-oxindol, e a mistura é depois aquecida por cerca de 2 a cerca de 12 horas, em que o aldeído tem a estrutura a seguir:

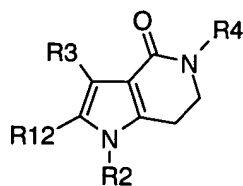


e o oxindol tem a estrutura a seguir:



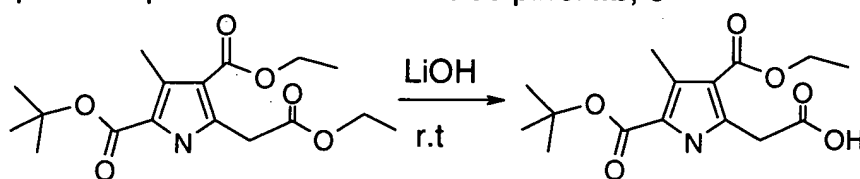
em que, as definições de R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 e R8 são as mesmas
20 que aquelas correspondentemente definidas acima.

Em outro aspecto, esta invenção é dirigida para o processo de fabricação de fórmula intermediária (II), compreendendo:



II

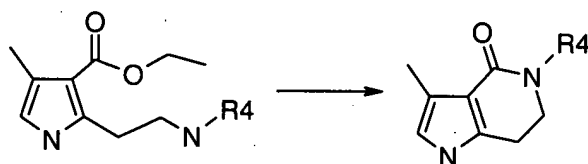
pirrol triéster **IIa** é seletivamente hidrolizada por uma primeira base a uma certa temperatura para dar diéster de ácido pirrol **IIb**; e



IIa

IIb

éster de amina pirrol **IIc** é aquecido com uma segunda base em solvente para dar o produto ciclizado de lactam pirrolo fundido **IId**, o solvente é tolueno ou glicol;

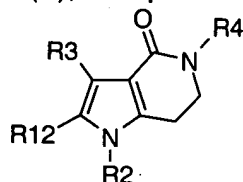


IIc

IId

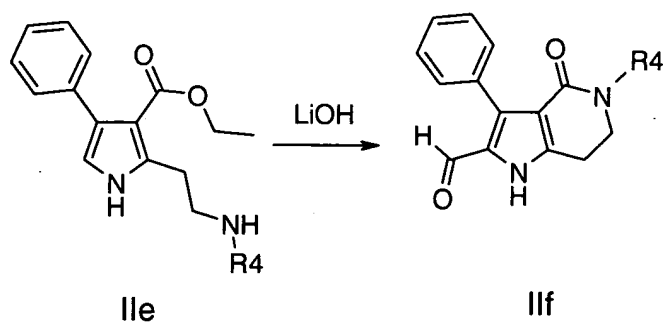
em que, a dita primeira base é selecionada de hidróxido de lítio aquoso, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio; e a dita segunda base é selecionada de hidróxido de lítio, trietilamina, t-BuOK ou trimetil alumínio; e as definições de R2, R3, R4 e R12 são as mesmas que aquelas definidas acima; a temperatura de hidrolização seletiva de Pirrol triéster **IIa** é 10° a 50°.

Além do mais, esta invenção é dirigida para o processo de fabricação de fórmula intermediária (II), compreendendo:



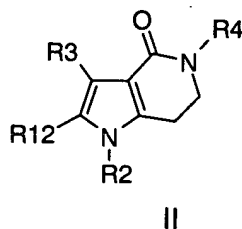
II

éster de pirrol amina **Ile** é aquecido com uma base em 95% de etanol para uma temperatura de reação para dar o produto ciclizado de pirrolo lactam **IIf**;

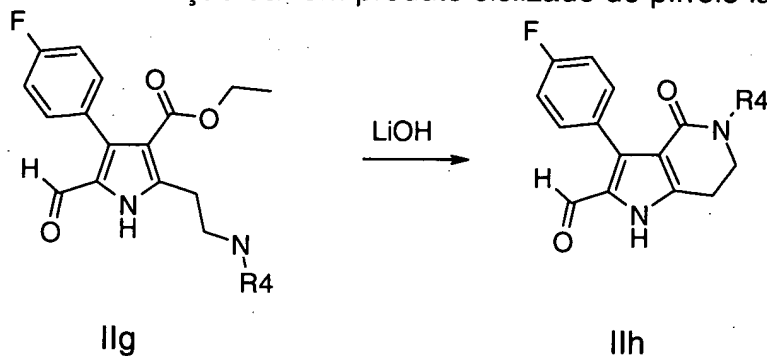


em que, a dita base é selecionada de hidróxido de lítio ou carbonato de potássio; e as definições de R2, R3, R4 e R12 são as mesmas que aquelas definidas na reivindicação 8, e a temperatura de reação é 35□□80□.

Além do mais, esta invenção é dirigida ao processo de fabricação de processo de fabricação de fórmula intermediária (II), compreendendo:

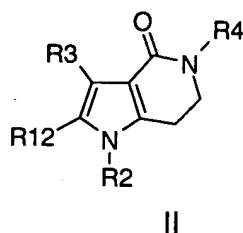


éster de pirrole amina **IIg** é aquecida com uma base em 95% de etanol para uma temperatura de reação dar um produto ciclizado de pirrolo lactam **IIh**;

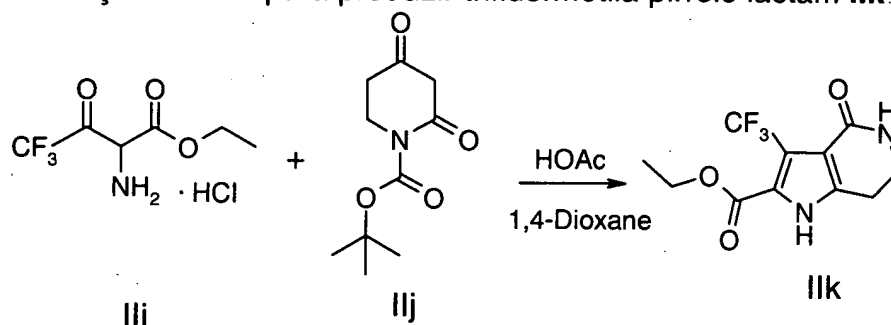


em que a dita base é selecionada de hidróxido de lítio, carbonato de potássio; e as definições de R2, R3, R4 e R12 são as mesmas que aquelas definidas na reivindicação 8, e a temperatura da reação é 35□□80□.

Além do mais, esta invenção é dirigida para o processo de fabricação de processo de fabricação de fórmula intermediária (II), compreendendo:

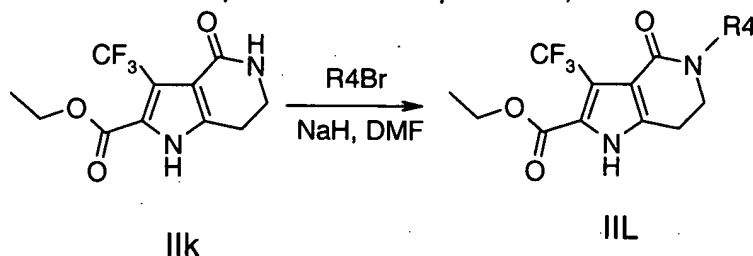


o éster de trifluormetil amina **III** e lactam cetona **IIj** é reagido em ácido acético por ciclização "knorr" para produzir trifluormetila pirrolo lactam **IIk**.

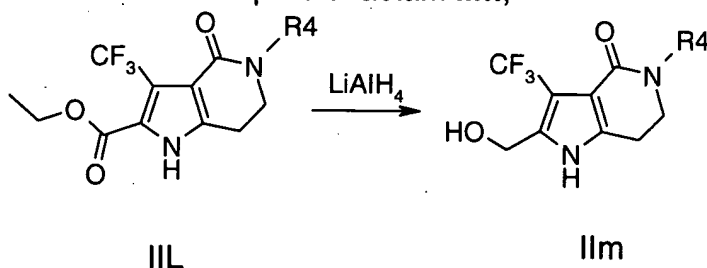


[legenda:] Dioxane = Dioxano

- trifluormetil pirrolo lactam **IIk** é seletivamente alquilado por hidreto de sódio e R_4Br em dimetil formamida para dar o composto **IIl**;
- 5



o composto **III** é reagido com um agente de redução tal como hidreto de alumínio de lítio ou DIBAL-H em tetraidrofurano ou diclorometano a uma certa temperatura para obter hidroxil pirrolo lactam **IIm**;



- hidróxil pirrolo lactam **IIm** é oxidado com ácido 2-iodoxibenzóico como oxidante e ácido paratoluenossulfônico em DMSO para dar aldeído pirrolo lactam **IIn**;
- 10



as definições de R2, R3, R4 e R12 são as mesmas que aquelas definidas na reivindicação 8, e a temperatura de ciclização "knorr" é 100□□140□, a temperatura certa de redução é -5□□25□.

Outro aspecto desta invenção é dirigido para uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais composto(s) de Fórmula (I) ou um sal do(s) mesmos(s) farmaceuticamente aceitável e veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Outro aspecto desta invenção é dirigido para tratar um mamífero de um distúrbio relacionado à proteína cinase que responde à modulação de uma ou mais proteínas cinases compreendendo administrar para o mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz do presente composto de fórmula (I) ou composição farmacêutica do mesmo. Em que a proteína cinases é pelo menos uma selecionada do grupo consistindo em EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk, como também formas aberrantes das mesmas. Preferivelmente a proteína cinases é pelo menos uma selecionada do grupo consistindo em HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, como também formas aberrantes das mesmas incluindo formas mutantes e variantes alélicas. Além do mais, o dito mamífero é um ser humano.

Mais preferivelmente, os distúrbios relacionados à proteína cina-
ses são selecionados do grupo consistindo em leucemias, especialmente
leucemia mielógena crônica, acute myeloid leucemia, leucemia mieloide a-
guda, com mielodisplasia de trilhaagem, leucemia linfoblástica aguda, sín-
drome mielodisplástico, leicemia de linhagem mista; tumores sólidos diferen-
tes incluindo tipos benígnos ou especialmente malignos, preferivelmente

sarcoma, tumores estromais gastrintestinais, seminoma, carcinoides, tumores de células da mama, carcinomas pulmonares, carcinomas bronquícos, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliais testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma de tireóide papilar /

5 folicular, linfomas malignos, linfoma de Não Hodgkin, neoplasia endócrina múltipla tipo 2, feocromocitoma, carcinoma da tireoide, hiperplasia / adenoma de paratireoide, carcinoma de mama, câncer de cólon, adenoma coloretal, câncer ovariano, câncer de mama, carcinoma da próstata, glioblastoma, tumores cerebrais, carcinoma de próstata incluindo adenocarcinomas e me-

10 tástase óssea, gliomas malignos, (astrocitomas/ glioblastomas anaplásticos, câncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de rim, fígado, glândula adrenal, bexiga, estômago incluindo tumores gástricps, reto, vagina, cervix, endometrio, mieloma múltiplo, tumores de pescoço e cabeça, incluindo neoplasias, especialmente de

15 caráter epitelial, nefrosclerose maligna; outras hiperplasias ou doenças proliferativas, incluindo mastocitose, síndrome mieloproliferativo associado, Urticaria Pigmentosa, uma hiperproliferação epidérmica, especialmente psoríase; hiperplasia da próstata; doenças inflamatórias, especialmente doenças reumatóides ou inflamatória reumática, preferivelmente artrite, mais preferi-

20 velmente artrite reumatóide, outros distúrbios inflamatórios crônicos, incluindo asma crônica, aterosclerose arterial ou pós-transplante, outras doenças associadas angiogênese desregulada incluindo fibrose, angiogênese, proliferação do músculo liso nos vasos sangüíneos, incluindo estenose orrestenose em seguida à angioplastia; retinopatias, degeneração da mácula outras

25 doenças dos olhos, especialmente retinopatia diabética ou glaucoma neovascular; doenças renais incluindo glomerulonefrite; nefropatia diabética; doença intestinal inflamatória, doença de Crohn, síndromes microangiopáticos trombóticos; rejeição de transplantes ou glomerulopatia; doenças fibróticas incluindo cirrose do fígado; doenças proliferativas de célula mesangial e

30 lesões do tecido nervoso; e / ou de doenças que respondem ao efeito de um dito composto ou sais farmaceuticamente aceitáveis como imunossupressores, como um auxiliar na cura de ferimento sem cicatriz, e para tratamento de

manchas da idade e dermatite por contato. Preferivelmente, o dito distúrbio relacionado à proteína cinase é câncer. Em que o dito câncer é pelo menos um selecionado do grupo consistindo em câncer pulmonar, câncer dos ossos, câncer pancreático, câncer de pele, câncer de cabeça e pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, 5 câncer da região anal, câncer de estômago, câncer do cólon, câncer de mama, carcinoma das trompas de falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cervix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, Doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tiroide, câncer da glândula paratiroide, câncer 10 da glândula adrenal, sarcoma de tecido liso, câncer da uretra, câncer do pênis, câncer de próstata, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfocíticos, câncer da bexiga, câncer dos rins ou ureter, carcinoma da célula renal, carcinoma da pelvis renal, neoplasms do sistema nervoso central (CNS), linfoma do CNS primário, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma da pituitária, e combinações dos mesmos. Preferivelmente, o dito 15 câncer é selecionado de tumores estromais gastrintestinais, carcinoma da célula renal, câncer de mama, câncer coloretal, câncer pulmonar de célula pequena, tumores neuroendócrinos, câncer da tireoide, câncer pulmonar de célula pequena, mastocitose, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, 20 câncer de próstata, linfoma, e combinações dos mesmos.

Além do mais, o presente método ainda compreende co-administrar pelo menos um agente anti-tumor selecionado do grupo consistindo em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibió- 25 ticos de intercalação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anticorpos, citotóxicos, anti-hormônios, anti-andrógenos e misturas dos mesmos.

Em ainda outro aspecto, esta invenção é dirigida para um método de modulação de uma proteína cinase compreendendo contactar a dita 30 proteína cinase com um composto de Fórmula (I) ou um profármaco ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de Fórmula (I). Em uma

modalidade preferida, o distúrbio relacionado à proteína cinase responde à modulação, especialmente inibição, de uma ou mais proteína cinases selecionadas do grupo consistindo em tirosinas cinases receptoras (RTKs), proteína tirosinas cinases não receptoras (CTKs) proteína cinases de serina /treonina (STKs). Em particular, usando um composto de Fórmula (I), pode ser executado *in vitro* ou *in vivo*. Em outra modalidade preferida, o distúrbio relacionado à proteína cinase responde à modulação, especialmente inibição, de uma ou mais proteína cinases selecionadas consistindo em EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk como também formas aberrantes das mesmas, tais como formas mutantes e alélicas

Em ainda outro aspect, esta invenção refere-se a um método para tratar um mamífero de um distúrbio relacionado à proteína cinase que responde à modulação de uma ou mais proteína cinases compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do presente composto de fórmula (I) ou composição farmacêutica do mesmo. Em uma modalidade preferida, o mamífero é um ser humano. Em outra modalidade preferida, o distúrbio relacionado à proteína cinase responde à modulação, especialmente inibição, de uma ou mais proteína cinases, especialmente pelo menos uma selecionada do grupo consistindo em PDGFR, VEGFR-2, EGFR, HER-2, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, como também formas aberrantes das mesmas, tais como formas mutantes ou variantes alélicas.

Em ainda outro aspecto, a invenção é dirigida para um método para tratar um mamífero do distúrbio relacionado à proteína cinase que responde à modulation de uma ou mais proteína cinases compreendendo administrar para o mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do presente composto de fórmula (I) ou composição farmacêutica do mesmo. Em que um ou mais distúrbios relacionados à proteína cinases selecionados do grupo consistindo em leucemias, especialmente leucemia mielógena crônica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, com mielodisplasia de trilineagem, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplástico, leu-

cemia de linhagem mista; diferentes tumores sólidos (especialmente primários, mas também derivados) (incluindo os de tipo benígno ou especialmente maligno), preferivelmente sarcoma, tumores estromais gastrintestinais, seminoma, carcinoides, tumores da célula da mama, carcinomas pulmonares, carcinomas brônquicos, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliais testiculares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma papilar / folicular da tireoide, linfomas malignos, linfoma de Não Hodgkin, neoplasia endócrina múltipla tipo 2, feocromocitoma, carcinoma da tireoide, hiperplasia/adenoma da paratiroide, carcinoma da mama, câncer do cólon, adenoma coloretal, câncer ovariano, câncer de mama, carcinoma da próstata, glioblastoma, tumores cerebrais, carcinoma da próstata (incluindo adenocarcinomas e metástase dos ossos), gliomas malignos, (astrocitomas/glioblastomas anaplásticos, câncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma dos rins, fígado, glândula adrenal, bexiga, estômago (especialmente tumores gástricos), reto, vagina, cervix, endométrio, mieloma múltiplo, tumores do pescoço e da cabeça, incluindo neoplasias, especialmente de caráter epitelial, nefrosclerose maligna; outras hiperplasias ou doenças proliferativas, especialmente mastocitose, associadas a síndrome mieloproliferativa, Urticaria Pigmentosa, e hiperproliferação epidérmica, especialmente psoríase; hiperplasia da próstata; doenças inflamatórias, especialmente doenças inflamatórias reumatóides ou reumáticas, preferivelmente artrite, mais preferivelmente artrite reumatóide, outros distúrbios inflamatórios crônicos, especialmente asma crônica, aterosclerose arterial ou pós-transplantacional, outras doenças associadas com angiogênese desregulada, especialmente fibrose (preferivelmente pulmonar, mas também outros tipos de fibrose, especialmente fibrose renal), angiogênese, proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos, especialmente estenose ou restenose em seguida à angioplastia; retinopatias, degeneração da mácula, outras doenças dos olhos, especialmente retinopatia diabética ou glaucoma neovascular; doenças renais, especialmente glomerulonefrite; nefropatia diabética; doença intestinal inflamatória, especialmente doença de Crohn, síndromes microangiopáticas trombóticas; rejeição a transplantes ou

glomerulopatia; doenças fibróticas, especialmente cirrose do fígado; doenças proliferativas da célula mesangial e lesões do tecido nervoso; e / ou de doenças que respondem ao efeito de dito composto ou sais farmacêuticamente aceitáveis como imunossuppressores, como um auxiliar na cura de ferimento sem cicatriz, e para tratar manchas da idade e dermatite de contato. Em uma modalidade preferida, o distúrbio relacionado à proteína cinase é um câncer selecionado do grupo consistindo em câncer pulmonar, câncer dos ossos, câncer pancreático, câncer de pele, câncer da cabeça e pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer pulmonar de célula pequena, carcinoma de célula escamosa, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, glioblastoma, câncer pulmonar de célula não pequena, câncer da região anal, câncer genitourinário, câncer gastrointestinal, câncer de estômago, câncer do cólon, câncer de mama, carcinoma das trompas de falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cervix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, Doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireoide, câncer da glândula paratiroide, câncer da glândula adrenal, sarcoma de tecido liso, câncer da uretra, câncer do penis, câncer de próstata, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfocíticos, câncer da bexiga, câncer do rim ou ureter, carcinoma da célula renal, carcinoma da pelvis renal, neoplasmas do sistema nervoso central (CNS), linfoma primário do CNS, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma da pituitária, e combinações dos mesmos. Em uma modalidade ainda mais preferida, o câncer é selecionado do grupo de tumores estromais gastrointestinais, carcinoma da célula renal, câncer de mama, câncer colorectal, câncer pulmonar da célula não pequena, tumores neuroendócrinos, câncer da tireoide, câncer pulmonar da célula pequena, mastocitose, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, câncer de próstata, linfoma, e combinações dos mesmos.

Em outro aspecto, esta invenção é dirigida a um método de tratamento o à fabricação de um medicamento para o tratamento de um mamífero do distúrbio relacionado à proteína cinase selecionado do grupo consistindo em diabetes, um distúrbio autoimune, um distúrbio de hiperproliferação,

restenose, fibrose, psoríase, doença de von Hippel-Lindau, osteoartrite, artrite reumatóide, angiogênese, um distúrbio inflamatório, um distúrbio imunológico, um distúrbio cardiovascular e um distúrbio do sistema nervoso central.

Em outro aspecto, esta invenção é dirigida para um método

5 compreendendo co-administrar uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais composto(s) de Fórmula (I) ou um sal do mesmo farmacêuticamente aceitável e excipientes farmacêuticamente aceitáveis com pelo menos um agente antitumoral selecionado do grupo consistindo em inibidores mitóticos, agentes de aquilação, antimetabólitos, intercalando antibióti-

10 cos, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anticorpos, citotóxicos, anti-hormônios, anti-andrógenos e misturas dos mesmos.

É também um aspecto desta invenção que um composto descrito aqui a seguir, ou seus sais, possam ser combinados com outros agentes

15 quimioterápicos para o tratamento das doenças e dos distúrbios discutidos acima. Por exemplo, um composto ou sal desta invenção poderá ser combinado com agentes de aquilação tais como fluoruracil(5-FU) sozinho ou em combinação adicional com leucovorin; ou outros agentes de aquilação tais

20 como, sem limitação, outros análogos de pirimidina tais como UFT, capecitabina, gemcitabina e citarabina, os sulfonatos de alquila, por exemplo, busulfan (usado no tratamento de leucemia granulocítica crônica), improssulfan e pipossulfan; aziridinas, *por exemplo*, benzodepa, carboquona, meturedpa e uredepa; etilenoiminas e metilmelaminas, por exemplo, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforarnida e trimetilolmelamina; e as mustardas de nitrogênio, *por exemplo*, clorarnbucil (usado no

25 tratamento de leucemia linfocítica crônica, macroglobulinemia primária e linfoma de não-Hodgkin), ciclofosfamida (usada no tratamento de doença de Hodgkin, mieloma múltiplo, neuroblastoma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer pulmonar, tumor de Wilrn e rabdomiossarcoma), estramustina,

30 ifosfamida, novembrichina, prednimustina e uracil mustarda (usadas no tratamento de trombocitose primária, linfoma de não-Hodgkin, doença de

Hodgkin e câncer ovariano); e triazinas, *por exemplo*, dacarbazina (usada no tratamento de sarcoma de tecido mole). Da mesma maneira um composto ou sal desta invenção podem ser espetados ter um efeito benéfico em combinação com outros agentes quimioterapêuticos antimetabólitos tais como, sem limitação, análogos ao ácido fólico, *por exemplo* metotrexato (usado no tratamento de leucemia linfocítica aguda, coriocarcinoma, micoses fungoides, câncer de mama, câncer de cabeça e pescoço e sarcoma osteogênico) e pteropterina; e os análogos de purina tais como mercaptopurina e tioguanina e que são utilizados no tratamento de leucemias granulocítica aguda, linfocítica aguda e granulocítica crônica.

Poderá também se esperar que um composto ou sal desta invenção comprove combinação eficaz com produto natural baseado em agentes quimioterapêuticos tais como, sem limitação, os alcaloides de vinca, *por exemplo*, vinblastina (usado no tratamento de câncer de mama e testicular), vincristina e vindesina; as epipodofilotoxinas, *por exemplo*, etopósida e tenipósida, das quais ambas são úteis no tratamento de câncer testicular e sarcoma de Kaposi; os agentes quimioterapêuticos antibióticos, *por exemplo*, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitomicina (usados para tratar câncer de estômago, cervix, cólon, mama, bexiga e pancreático), dactinomina, temozolomida, plicamicina, bleomicina (usados no tratamento de câncer de pele, esôfago e trato genitourinário); e os agentes quimioterapêuticos enzimáticos tais como L-asparaginase. Em adição do acima, poderá esperar-se que um composto ou sal desta invenção tenha um efeito benéfico em combinação com os complexos de coordenação de platina (cisplatina *etc.*); uréias substituídas tais como hidroxauréia; derivados de metilidrazina, *por exemplo*; procarbina; repressores adrenocorticais, *por exemplo*, mitotano, aminoglutetimida; e hormônio e antagonistas de hormônio tais como os adrenocorticosteroides (*por exemplo*, prednisona), progestinas (*por exemplo*, hidroxiprogesterona, caproato); estrógenos (*por exemplo*, dietilstilbesterol); antiestrógenos tais como tamoxifen; andrógenos, *por exemplo*, propionato de testosterona; e inibidores de aromatase (tais como anastrozol.) Finalmente, pode-se esperar que a combinação de um composto desta invenção seja

particularmente eficaz na combinação com mitoxantrona ou paclitaxel para o tratamento de cânceres de tumor sólido ou leucemias tais como, sem limitação, leucemia mielógena aguda (não-linfocítica). O método acima pode ser executado em combinação com um agente quimioterápico selecionado do grupo consistindo em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-hormônios, agentes antiangiogênicos tais como inibidores de MMP-2, MMP-9 e COX-2 e antiandrógenos.

5 Em ainda outro aspecto, esta invenção é também dirigida a um método de identificar um composto químico que modula a atividade catalítica de uma proteína cinase por contactar células que expressam a dita proteína cinase com um dito composto e depois monitorar as ditas células para um efeito.

15 Outro aspecto desta invenção é também dirigido para um composto ou os sais do mesmo farmacêuticamente aceitáveis de acordo com esta invenção, em que compostos de Fórmula (I) é a base livre ou sais de adição de ácido, em que os sais consistem em malato, lactato, maleato, cloridrato, mesilato, sulfato, fosfato, citrato, acetato, trifluoracetato.

20 Outro aspecto desta invenção é também dirigido para um uso do presente composto na preparação de fármacos para o tratamento de distúrbio relacionado à proteína cinase em um mamífero que responde à modulação de uma ou mais proteína cinases. Em que os fármacos combinam com outro agente anti-tumor selecionado do grupo consistindo em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibióticos intercalados, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anticorpos, citotóxicos, anti-hormônios, antiandrógenos e misturas dos mesmos para tratar distúrbio relacionado à proteína cinase.

25 30 Outro aspecto desta invenção é também dirigido para um uso da presente composição na preparação de medicamento para o tratamento de distúrbio relacionado à proteína cinase em um mamífero que responde à modulação de uma ou mais proteína cinases. Em que a dita composição

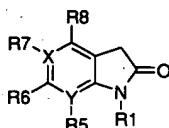
- adicionalmente compreende agente antitumor selecionado do grupo consistindo em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibióticos de intercalação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anticorpos, citotóxicos, anti-hormônios, antiandrógenos e misturas dos mesmos para tratar distúrbio relacionado à proteína cinase.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

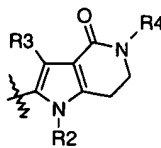
Definições

- A não ser que estabelecido de outra maneira, os seguintes termos usados no relatório descritivo e nas reivindicações possuem os significados discutidos abaixo. Além disso, muitos dos grupos definidos aqui a seguir podem ser opcionalmente substituídos. A lista nessa seção de definições de substituintes típicos é exemplar e não pretende limitar os substituintes definidos em outros lugares nesse relatório descritivo and nas reivindicações.

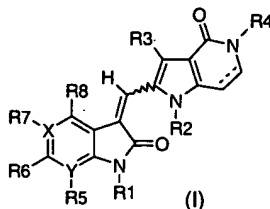
Os termos "indolinona", "2-indolinona" e "indolin-2-ona" são usados de modo intercambiável aqui a seguir para referir-se a uma molécula tendo a estrutura química:



"Pirrol" refere-se a uma molécula tendo a estrutura química:



- "Pirrol-substituído 2-indolinona" e "3-pirrolidinil-2-indolinona" são usados de modo intercambiável aqui a seguir para referir-se a um composto químico tendo a estrutura geral mostrada na fórmula (I):



"Alquila" refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado incluin-

do grupos de cadeias lineares e cadeias ramificadas de 1 a 20 átomos de carbono (toda vez que uma faixa numérica, por exemplo, "1 – 20", for indicada aqui a seguir, significa que o grupo, nesse caso o grupo alquila, pode conter 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. até e incluindo 20 átomos de carbono). Os grupos alquila contendo 1 a 4 átomos de carbono são designados como grupos alquila inferiores. Quando os ditos grupos alquila inferiores carecem de substituintes, são designados como grupos alquila inferiores não substituídos. Mais preferivelmente, um grupo alquila é uma alquila de tamanho médio que possui 1 a 10 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, 2-propila, n-butila, iso-butila, terc-butila, pentila, e similares. Mais preferivelmente, trata-se de uma alquila inferior tendo 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, 2-propila, n-butila, iso-butila, ou terc-butila, e similares. O grupo alquila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais individualmente selecionados a partir de halo, hidroxila, $-OR_9\text{---}O[CH_2CH_2O]_rR_{11}\text{---}SR_9\text{---}NR_9R_{10}\text{---}SOR_9\text{---}SO_2R_9\text{---}NSO_2R_9\text{---}SO_2NR_9R_{10}\text{---}(CH_2)_nCO_2R_9\text{---}(CH_2)_nCONR_9R_{10}\text{---}C(=S)NR_9R_{10}\text{---}COR_9\text{---}NR_9COR_{10}\text{---}NHCO_2R_{10}\text{---}OCO_2R_9\text{---}OCO_2NR_9R_{10}\text{---}CN$, $-NO_2$, tiocarbonila, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo, alquenila, alquinila, arila, heteroarila. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais, mais preferivelmente um a três, até mesmo mais preferivelmente um ou dois substituinte(s) independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halo, hidroxila, alcoxi inferior não substituído, arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxila, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, ariloxi opcionalmente substituído com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxila, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, heteroarila de 6 elementos tendo de 1 a 3 átomos de nitrogênio no anel, os carbonos no anel sendo opcio-

nalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, heteroarila de 5 elementos tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, o carbono e os átomos de nitrogênio no grupo sendo opcionalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, grupo heteroalíclico de 5 ou 6 elementos tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de carbono e de nitrogênio (quando presentes) no grupo sendo opcionalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, mercapto, (alquila inferior não substituída) tio, ariltio opcionalmente substituído com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, ciano, acila, tioacila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, e $-NR'R''$, em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior não substituída, trihalometila, (C_3-C_6) cicloalquila não substituída, alquenila inferior não substituída, alquinila inferior não substituída e arila opcionalmente substituída com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos.

Preferivelmente, o grupo alquila é substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidroxí, grupo heteroalíclico de 5 ou 6 elementos tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de carbono e de nitrogênio (quando presentes) no gru-

po sendo opcionalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, heteroarila de 5 elementos tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de carbono e de nitrogênio no grupo sendo opcionalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, heteroarila de 6 elementos tendo de 1 a 3 átomos de nitrogênio no anel, os carbonos no anel sendo opcionalmente substituídos com um ou mais grupos, preferivelmente um, dois ou três grupos que são independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, ou $-NR'R''$, em que R' e R'' são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior não substituída. Até mesmo mais preferivelmente, o grupo alquila é substituído com um ou dois substituintes que são independentemente um do outro hidroxí, dimetilamino, etilamino, dietilamino, dipropilamino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, alquilpiperazino 4-inferior, fenila, imidazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolila, triazinila, e similares.

"Alquenila" refere-se a um hidrocarboneto alifático tendo pelo menos um ligação dupla carbono carbono, incluindo grupos de cadeias lineares, de cadeias ramificadas ou cíclicos tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Preferivelmente, o grupo alquenila tem 2 a 20 átomos de carbono (toda vez que uma faixa numérica, por exemplo, "2-20", estiver indicada aqui a seguir, significa que o grupo, nesse caso o grupo alquenila, pode conter 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. até e incluindo 20 átomos de carbono). Mais preferivelmente, trata-se de uma alquenila de tamanho médio tendo 2 a 10 átomos de carbono. Mais preferivelmente, trata-se de uma alquenila inferior tendo 2 a 6 átomos de carbono. O grupo alquenila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais individualmente sele-

cionados a partir de halo, $-OR_9\text{---}O[CH_2CH_2O]_rR_{11}\text{---}SR_9\text{---}NR_9R_{10}\text{---}SOR_9\text{---}SO_2R_9\text{---}NSO_2R_9\text{---}SO_2NR_9R_{10}\text{---}(CH_2)_nCO_2R_9\text{---}(CH_2)_nCONR_9R_{10}\text{---}C(=S)NR_9R_{10}\text{---}COR_9\text{---}NR_9COR_{10}\text{---}NHCO_2R_{10}\text{---}OCO_2R_9\text{---}OCO_2NR_9R_{10}\text{---}CN$, $-NO_2$, tiocarbonila, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo, alquenila, alquinila, arila, heteroarila.

"Alquinila" refere-se a um hidrocarboneto alifático tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono, incluindo grupos de cadeias lineares, cadeias ramificadas ou cíclicas tendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Preferivelmente, o grupo alquenila tem 2 a 20 átomos de carbono (toda vez que uma faixa numérica, por exemplo, "2-20", estiver indicada aqui a seguir, significa que o grupo, nesse caso o grupo alquinila, pode conter 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. até e incluindo 20 átomos de carbono). Mais preferivelmente, trata-se de uma alquinila de tamanho médio tendo 2 a 10 átomos de carbono. Mais preferivelmente, trata-se de uma alquinila inferior tendo 2 a 6 átomos de carbono. O grupo alquinila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais individualmente selecionados a partir de halo, $-OR_9\text{---}O[CH_2CH_2O]_rR_{11}\text{---}SR_9\text{---}NR_9R_{10}\text{---}SOR_9\text{---}SO_2R_9\text{---}NSO_2R_9\text{---}SO_2NR_9R_{10}\text{---}(CH_2)_nCO_2R_9\text{---}(CH_2)_nCONR_9R_{10}\text{---}C(=S)NR_9R_{10}\text{---}COR_9\text{---}NR_9COR_{10}\text{---}NHCO_2R_{10}\text{---}OCO_2R_9\text{---}OCO_2NR_9R_{10}\text{---}CN$, $-NO_2$, tiocarbonila, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo, alquenila, alquinila, arila, heteroarila.

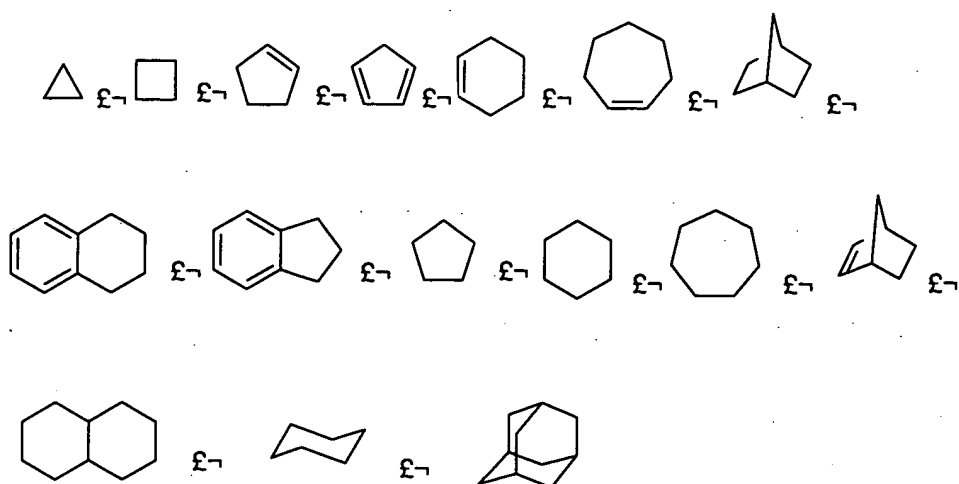
"Arila" refere-se a um grupo monocíclico totalmente de carbono ou a grupos policíclicos de anéis fundidos (isto é, anéis que compartilham pares adjacentes de átomos de carbono) de 1 a 12 átomos de carbono tendo um sistema de pi-elétrons completamente conjugados. Exemplos, sem limitação, de grupos arila são fenila, naftalenila and antracenila. O grupo arila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituído(s) é preferivelmente um ou mais, mais preferivelmente um, dois ou três, até mesmo mais preferivelmente um ou dois, independentemente

selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior não substituída, trihaloalquila, halo, hidroxí, alcoxi inferior não substituído, mercapto, (alquila inferior não substituída)tio, ciano, acila, tioacila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $-C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, e $-NR'R''$, com R' e R'' como foi definido acima. Preferivelmente, o grupo arila é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de halo, alquila inferior não substituída, trihaloalquila, hidroxí, mercapto, ciano, N-amido, mono ou dialquilamino, carboxi, or N-sulfonamido.

10 **"Cicloalquila"** refere-se a um anel monocíclico totalmente de carbono de 3 a 8 elementos, um grupo de anel bicíclico fundido totalmente de carbono de 5 elementos/6 elementos ou de 6-elementos/6 elementos ou um anel fundido multicíclico (um sistema de anéis "fundidos" significa que cada anel no sistema compartilha um par adjacente átomos de carbono com
15 cada outro anel no sistema) em que um ou mais dos anéis podem conter uma ou mais ligações duplas, porém nenhum dos anéis possui um sistema de pi-elétrons complementamente conjugados.

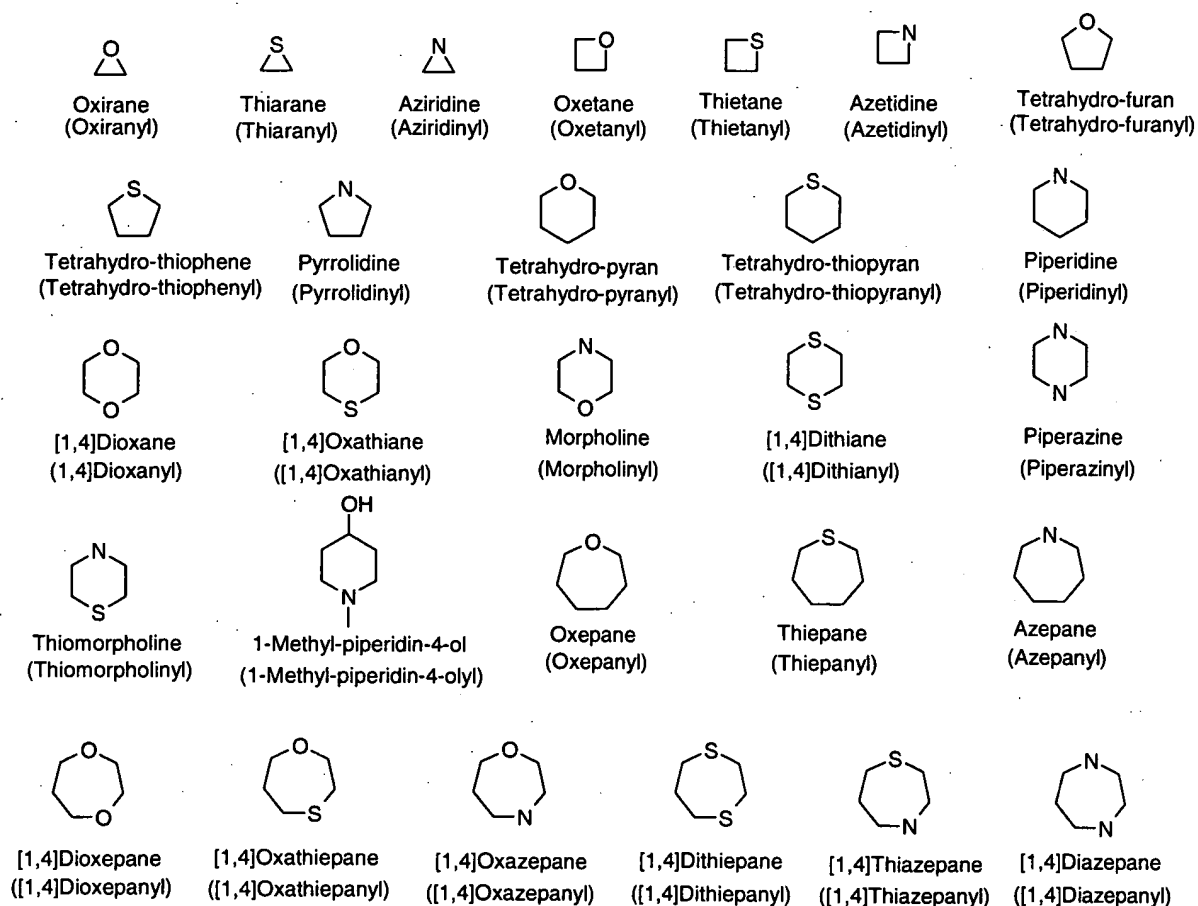
Exemplos, sem limitação, de grupos cicloalquila são o ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno,
20 adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno, e similares. Um grupo cicloalquila pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais individualmente selecionados a partir de halo, hidroxila, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$,
25 $C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, CN , $-NO_2$, tiocarbonila, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo, alquenila, alquinila, arila, heteroarila. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais, mais preferivelmente
30 um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior não substituída, trihaloalquila, halo, hidroxí, alcoxi inferior não substituído, arila opcionalmente substituída com um ou

- mais, preferivelmente um ou dois grupos independentemente uns dos outros halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, ariloxi opcionalmente substituído com um ou mais, preferivelmente um ou dois grupos independentemente um do outro halo, hidroxí, al-
- 5 quila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, heteroarila de 6 elementos tendo 1 a 3 átomos de nitrogênio no anel, os carbonos no anel sendo opcionalmente substituídos com um ou mais, preferivelmente um ou dois grupos independentemente um do outro halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos,
- 10 heteroarila de 5 elementos tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de carbono e de nitrogênio do grupo sendo opcionalmente substituídos com um ou mais, preferivelmente um ou dois grupos independentemente um do outro halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não
- 15 substituídos, grupo heteroalíclico de 5 ou 6 elementos tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre, os átomos de carbono e de nitrogênio (quando presentes) no grupo sendo opcionalmente substituídos com um ou mais, preferivelmente um ou dois grupos independentemente um do outro halo, hidroxí, alquila inferior
- 20 não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, mercapto (alquila inferior não substituída) tio, ariltio opcionalmente substituído com um ou mais, preferivelmente um ou dois grupos independentemente um do outro halo, hidroxí, alquila inferior não substituída ou grupos alcoxi inferiores não substituídos, ciano, acila, tioacila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, nitro, N-sulfonamido, S-sulfonamido,
- 25 R'S(O)-, R'S(O)₂-, -C(O)OR', R'C(O)O-, e -NR'R'' como foi definido acima. Exemplos ilustrativos de cicloalquila são derivados de, mas não são limitados aos seguintes:



- Um "anel heterocíclico" ou um grupo "heterociclo" refere-se a um grupo de anéis monocíclicos ou fundidos apresentando no(s) anel(éis) um ou mais átomos selecionados a partir do grupo consistindo em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os anéis também podem ter uma ou mais ligações duplas. Entretanto, os anéis podem ou não ter um sistema de pi-elétrons completamente conjugado. O anel heterocíclico may be substituído ou não substituído . O anel heterocíclico pode conter um ou mais grupos oxo. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituído(s) é preferivelmente um ou mais individualmente selecionados a partir de halo, hidroxila, $-OR_9\text{---}O[CH_2CH_2O]_rR_{11}\text{---}SR_9\text{---}NR_9R_{10}\text{---}SOR_9\text{---}SO_2R_9\text{---}NSO_2R_9\text{---}SO_2NR_9R_{10}\text{---}(CH_2)_nCO_2R_9\text{---}(CH_2)_nCONR_9R_{10}\text{---}C(=S)NR_9R_{10}\text{---}COR_9\text{---}NR_9COR_{10}\text{---}NHCO_2R_{10}\text{---}OCO_2R_9\text{---}OCO_2NR_9R_{10}\text{---}CN$, $-NO_2$, tiocarbonila, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo, alquenila, alquinila, arila, heteroarila.

Exemplos de grupos heteroalíclicos saturados apropriados incluem, mas não são limitados a:



[Legenda da Figura]

Oxirane (Oxiranyl) = Oxirano (Oxiranila)

5 Thiarane (Thiaranyl) = Tiarano (Tiaranila)

Aziridine (Aziridiny) = Aziridina (Aziridinila)

Oxetane (Oxetanyl) = Oxetano (Oxetanila)

Azetidine (Azetidiny) = Azetidina (Azetidinila)

Tetrahydro-furan (Tetrahydro-furanyl) = Tetraidrofurano (Tetraidrofuranila)

10 Tetrahydro-thiophene (Tetrahydro-thiophenyl) = Tetraidro-tiofeno (Tetraidro-tiofenila)

Pyrrolidine (Pyrrolidiny) = Pirrolidina (Pirrolidinila)

Tetrahydro-pyran (Tetrahydro-pyranyl) = Tetraidro-pirano (Tetraidro-piranila)

15 Tetrahydro-thiopyran (Tetraidro-thiopyranil) = Tetraidro-tiopirano (Tetraidro-tiopiranila)

Piperidine (Piperidiny) = Piperidina (Piperidinila)

[1,4]Dioxane ([1,4]Dioxanyl) = [1,4]Dioxano ([1,4]Dioxanila)

[1,4]Oxathiane ([1,4]Oxathianyl) = [1,4]Oxatiano ([1,4]Oxatianila)

Morpholine (Morpholinyl) = Morfolina (Morfolinila)

[1,4]Dithiane ([1,4]Dithianyl) = [1,4]Ditiano ([1,4]Ditianila)

Piperazine (Piperazinyl) = Piperazina (Piperazinila)

5 Thiomorpholine (Thiomorpholinyl) = Tiomorfolina (Tiomorfolinila)

1-Methyl-piperidin-4-ol (1-Methyl-piperidin-4-olyl) = 1-Metil-piperidin-4-ol (1-Metil-piperidin-4-olila)

Oxepane (Oxepanyl) = Oxepano (Oxepanila)

Thiepane (Thiepanyl) = Tiepano (Tiepanila)

10 Azepane (Azepanyl) = Azepano (Azepanila)

[1,4]Dioxepane ([1,4]Dioxepanyl) = [1,4]Dioxepano ([1,4]Dioxepanila)

[1,4]Oxathiepane ([1,4]Oxathiepanyl) = [1,4]Oxatiepano ([1,4]Oxatiepanila)

[1,4]Oxazepane ([1,4]Oxazepanyl) = [1,4]Oxazepano ([1,4]Oxazepanila)

[1,4]Dithiepane ([1,4]Dithiepanyl) = [1,4]Ditiepano ([1,4]Ditiepanila)

15 [1,4]Thiazepane ([1,4]Thiazepanyl) = [1,4]Tiazepano ([1,4]Tiazepanila)

[1,4]Diazepane ([1,4]Diazepanyl) = [1,4]Diazepano ([1,4]Diazepanila)

Exemplos de grupos heteroalíclicos parcialmente insaturados apropriados incluem, mas não são limitados a:



3,4-Dihydro-2H-pyran
(3,4-Dihydro-2H-pyranyl)



3,6-Dihydro-2H-pyran
(3,6-Dihydro-2H-pyranyl)



2H-Pyran
(2H-Pyranyl)



1,2,3,4-Tetrahydro-pyridine
(1,2,3,4-Tetrahydro-pyridinyl)



1,2,3,6-Tetrahydro-pyridine
(1,2,3,6-Tetrahydro-pyridinyl)

[Legenda da Figura]

20 3,4- Dihydro-2H-pyran (3,4- Dihydro-2H-pyranyl) = 3,4 -Diidro-2H-pirano (3,4 -Diidro-2H-piranila)

3,6- Dihydro-2H-pyran (3,6- Dihydro-2H-pyranyl) = 3,6 -Diidro-2H-pirano (3,6 -Diidro-2H-piranila)

2H-Pyran (2H-Pyranyl) = 2H-Pirano (2H-Piranila)

1,2,3,4-Tetrahydro-pyridine (1,2,3,4-Tetrahydro-pyridinyl) = 1,2,3,4-Tetraidro-piridina (1,2,3,4-Tetraidro-piridinila)

1,2,3,6-Tetrahydro-pyridine (1,2,3,6-Tetrahydro-pyridinyl) = 1,2,3,6-Tetraidro-piridina (1,2,3,6-Tetraidro-piridinila)

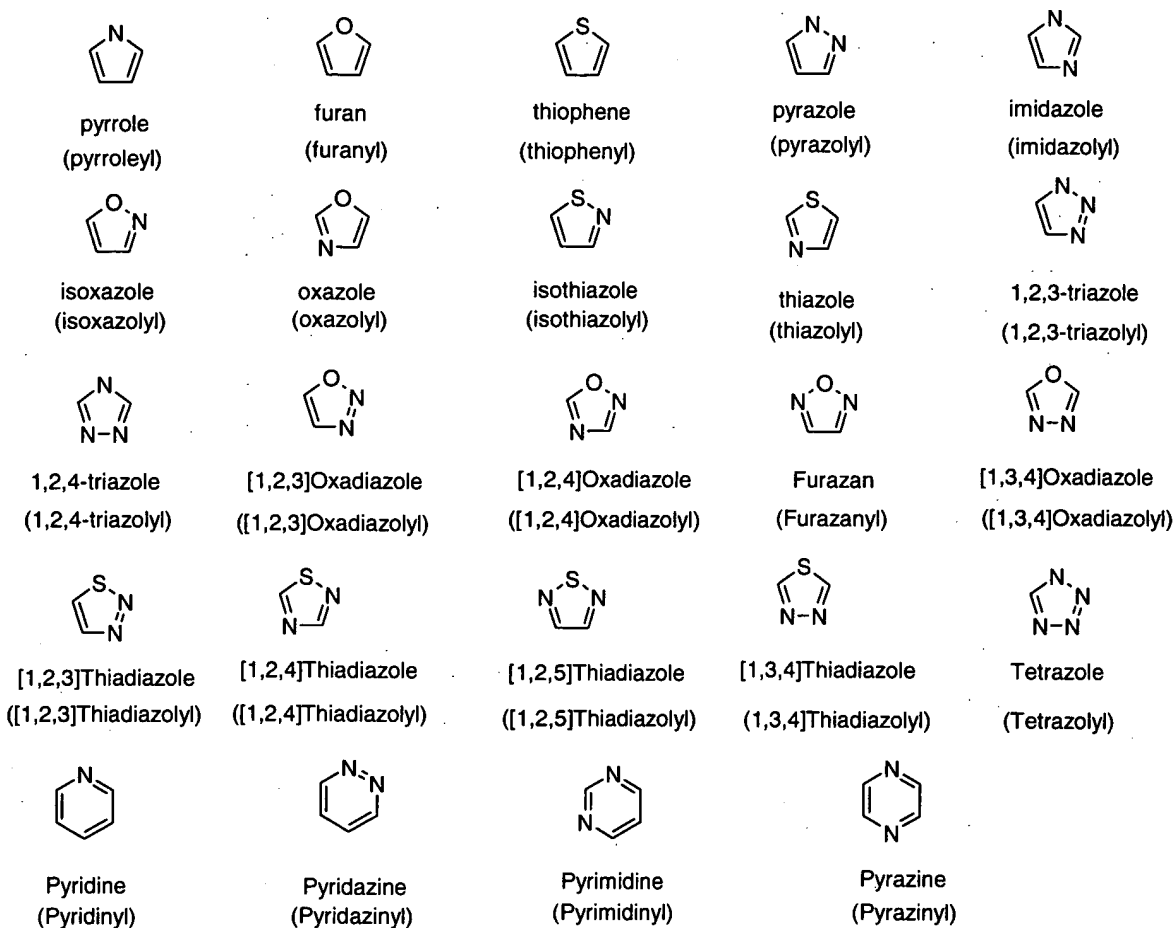
- 5 "Heteroarila" refere-se a um grupo de anéis monocíclicos ou fundidos (isto é, anéis que compartilham um par adjacente de átomos) de 5 a 12 átomos no anel contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados a partir de N, O, ou S, os átomos do anel restantes sendo C, e , além disso , tendo um sistema de pi-elétrons completamente conjugados.
- 10 Exemplos, sem limitação, de grupos heteroarila não substituídos são pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina e carbazol. O grupo heteroarila pode ser substituído ou não substituído . Quando substituído, o(s) grupo(s) substituinte(s) é preferivelmente um ou mais individualmente selecionados a partir de halo, hidroxi-
- 15 la, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_r$, R_{11} , $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$, $-NO_2$, tiocarbonila, perfluoroalquila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, silila, amônio, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo, alquenila, alquini-
- 20 la, arila, heteroarila. Quando substituído, o(s) grupo(s) substituído(s) é preferivelmente um ou mais, mais preferivelmente um, dois ou três, até mesmo mais preferivelmente um ou dois, independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior não substituída, trihaloalquila, halo, hidroxi, alcoxi inferior não substituído, mercapto, (alquila inferior não substituída)tio, ciano, acila, tioacila, O-carbamila, N-carbamila, O-tiocarbamila, N-tiocarbamila, C-amido, N-amido, nitro, Nsulfonamido, S-sulfonamido, $R'S(O)-$, $R'S(O)_2-$, $-C(O)OR'$, $R'C(O)O-$, e $-NR'R''$, com R' e R'' como foi definido acima. Preferivelmente, o grupo heteroarila é opcionalmente substituído com
- 25 um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de halo, alquila inferior não substituída, trihaloalquila, hidroxi, mercapto, ciano, N-amido, mono ou dialquilamino, carboxi, ou Nsulfonamido.
- 30

Uma heteroarila farmaceuticamente aceitável é aquela que é

suficientemente estável para ser ligada a um composto da invenção, formulada em uma composição farmacêutica e subsequentemente administrada a um paciente com necessidade da mesma.

Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos típicos incluem, mas não são

5 limitados a:



[Legenda da Figura]

Pyrrole (Pyrroleyl) = Pirrol (Pirroleila)

10 Furan (Furanyl) = Furano (Furanila)

Thiophene (Thiophenyl) = Tiofeno (Tiofenila)

Pyrazole (Pyrazolyl) = Pirazol (Pirazolila)

Imidazole (Imidazolyl) = Imidazol (Imidazolila)

Isoxazole (Isoxazolyl) = Isoxazol (Isoxazolila)

15 Isothiazole (Isothiazolyl) = Isotiazol (Isotiazolila)

1,2,3-triazole (1,2,3-triazolyl) = 1,2,3-triazol (1,2,3-triazolila)

1,2,4-triazole (1,2,4-triazolyl) = 1,2,4-triazol (1,2,4-triazolila)

[1,2,3]Oxadiazole ([1,2,3]Oxadiazolyl) = [1,2,3]Oxadiazol ([1,2,3]Oxadiazolila)

[1,2,4]Oxadiazole ([1,2,4]Oxadiazolyl) = [1,2,4]Oxadiazol ([1,2,4]Oxadiazolila)

Furazan (Furazanyl) = Furazano (Furazanila)

[1,3,4]Oxadiazole ([1,3,4]Oxadiazolyl) = [1,3,4]Oxadiazol ([1,3,4]Oxadiazolila)

5 [1,2,3]Thiadiazole ([1,2,3]Thiadiazolyl) = [1,2,3] Tiadiazol ([1,2,3Tiadiazolila)

[1,2,4]Thiadiazole ([1,2,4]Thiadiazolyl)= [1,2,4] Tiadiazol ([1,2,4Tiadiazolila)

[1,2,5]Thiadiazole ([1,2,5]Thiadiazolyl) = [1,2,4] Tiadiazol ([1,2,4Tiadiazolila)

[1,3,4]Thiadiazole ([1,3,4]Thiadiazolyl) = [1,3,4] Tiadiazol ([1,3,4]Tiadiazolila)

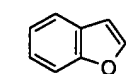
Tetrazole (Tetrazolyl) = Tetrazol (Tetrazolila)

10 Pyridine (Pyridinyl) = Piridina (Piridinila)

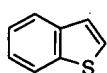
Pyridazine (Pyridazinyl) = Piridazina (Piridazinila)

Pyrazine (Pyrazinyl) = Pirazina (Pirazinila)

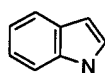
Exemplos de grupos heteroarila de anéis fundidos apropriados incluem, mas não são limitados a:



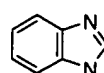
Benzofuran
(Benzofuranyl)



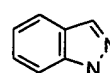
Benzo[b]thiophene
(Benzo[b]thiophenyl)



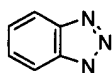
Indole
(Indolyl)



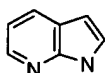
Benzoimidazole
(Benzoimidazolyl)



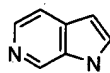
Indazole
(Indazolyl)



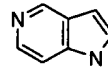
Benzotriazole
(Benzotriazolyl)



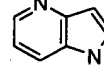
Pyrrolo[2,3-b]pyridine
(Pyrrolo[2,3-b]pyridinyl)



Pyrrolo[2,3-c]pyridine
(Pyrrolo[2,3-c]pyridinyl)



Pyrrolo[3,2-c]pyridine
(Pyrrolo[3,2-c]pyridinyl)



Pyrrolo[3,2-b]pyridine
(Pyrrolo[3,2-b]pyridinyl)

15

[Legenda da Figura]

Benzofuran (Benzofuranyl) = Benzofurano (Benzofuranila)

Benzo[b] thiophene (Benzo[b]thiophenyl) = Benzo[b]tiofeno (Benzo[b]tiofenila)

20 Indole (Indolyl) = Indol (Indolila)

Benzoimidazole (Benzoimidazolyl) = Benzoimidazol (Benzoimidazolila)

Indazole (Indazolyl) = Indazol (Indazolila)

Benzotriazole (Benzotriazolyl) = Benzotriazol (Benzotriazolila)

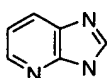
25 Pyrrolo[2,3]pyridine (Pyrrolo[2,3]pyridinyl) = Pirrolo[2,3]piridina (Pirrolo[2,3]piridinila)

Pyrrolo[2,3-c]pyridine (Pyrrolo[2,3-c]pyridinyl) = Pirrolo[2,3-c]piridina (Pirrolo[2,3-c]piridinila)

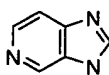
Pyrrolo[3,2-c]pyridine (Pyrrolo[3,2-c]]pyridine = Pirrolo[3,2-c]piridina (Pirrolo[3,2-c]piridinila)

Pyrrolo[3,2-b]pyridine (Pyrrolo[3,2-b]]pyridinyl = Pirrolo[3,2-b]piridina (Pirrolo[3,2-b]piridinila)

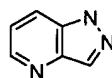
5



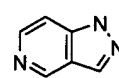
Imidazo[4,5-b]pyridine
(Imidazo[4,5-b]pyridinyl)



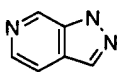
Imidazo[4,5-c]pyridine
(Imidazo[4,5-c]pyridinyl)



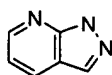
Pyrazolo[4,3-b]pyridine
(Pyrazolo[4,3-b]pyridinyl)



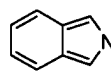
Pyrazolo[4,3-c]pyridine
(Pyrazolo[4,3-c]pyridinyl)



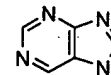
Pyrazolo[3,4-c]pyridine
(Pyrazolo[3,4-c]pyridinyl)



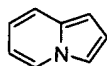
Pyrazolo[3,4-b]pyridine
(Pyrazolo[3,4-b]pyridinyl)



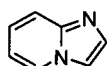
Isoindole
(Isoindolyl)



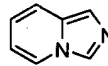
Purine
(Purinyl)



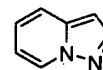
Indolizine
(Indolizinyl)



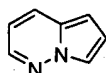
Imidazo[1,2-a]pyridine
(Imidazo[1,2-a]pyridinyl)



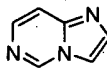
Imidazo[1,5-a]pyridine
(Imidazo[1,5-a]pyridinyl)



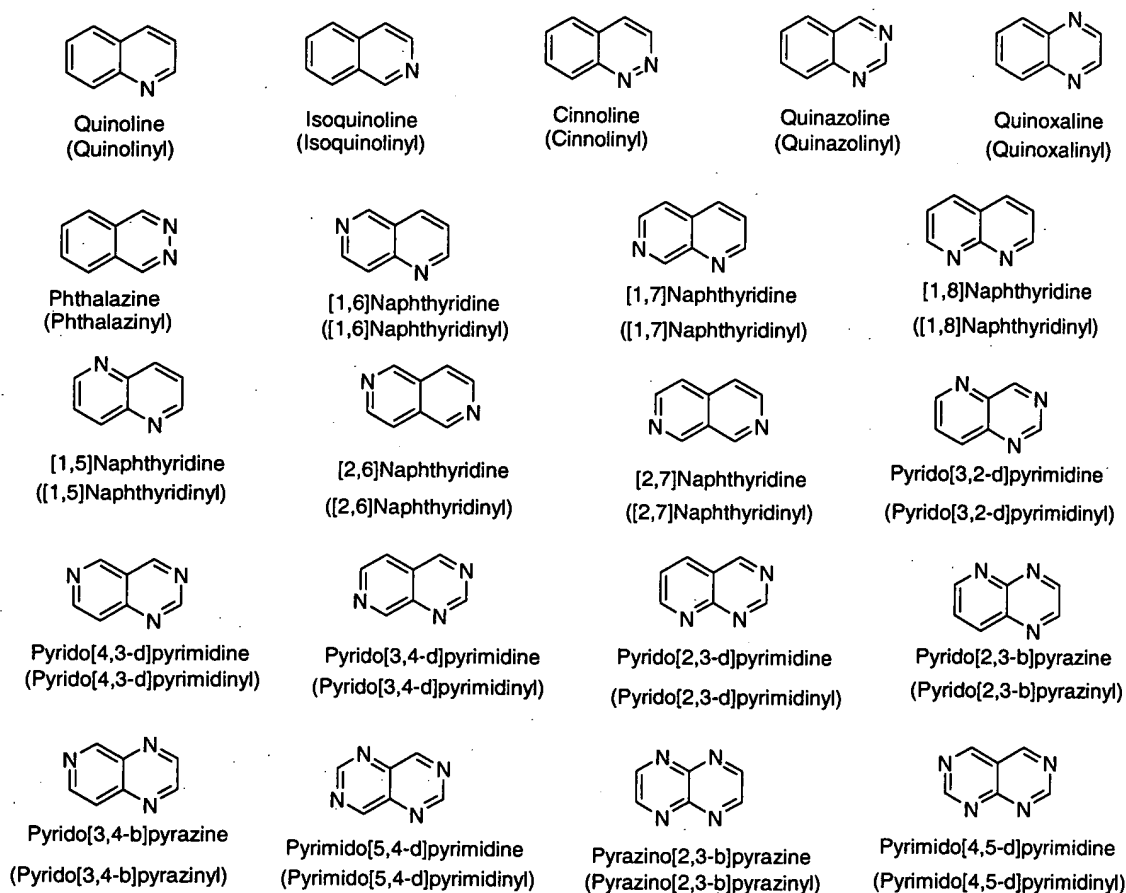
Pyrazolo[1,5-a]pyridine
(Pyrazolo[1,5-a]pyridinyl)



(Pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl)
Pyrrolo[1,2-b]pyridazine



Imidazo[1,2-c]pyrimidine
(Imidazo[1,2-c]pyrimidinyl)



[Legenda da Figura]

- Imidazo[4,5-b]pyridine (Imidazo[4,5-b]pyridiny) = Imidazo[4,5-b]piridina (Imidazo[4,5-b]piridinila)
- 5 Imidazo[4,5-c]pyridine (Imidazo[4,5-c]pyridiny) = Imidazo[4,5-c]piridina (Imidazo[4,5-c]piridinila)
- Pyrazolo[4,3-b]pyridine (Pyrazolo[4,3-b]pyridiny) = Pirazolo[4,3-b]piridina (Pirazolo[4,3-b]piridinila)
- 10 Pyrazolo[4,3-c]pyridine (Pyrazolo[4,3-c]pyridiny) = Pirazolo[4,3-c]piridina (Pirazolo[4,3-c]piridinila)
- Pyrazolo[3,4-c]pyridine (Pyrazolo[3,4-c]pyridiny) = Pirazolo[3,4-c]piridina (Pirazolo[3,4-c]piridinila)
- Pyrazolo[3,4-b]pyridine (Pyrazolo[3,4-b]pyridiny) = Pirazolo[3,4-b]piridina
- 15 (Pirazolo[3,4-b]piridinila)
- Isoindole (Isoindoly) = Isoindol (Isoindolila)
- Purine (Puriny) = Purina (Purinila)

- Indolizine (IndolizinyI) = Indolizina (Indolizinila)
- Imidazo[1,2-a]pyridine (Imidazo[1,2-a]pyridinyI) = Imidazo[1,2-a]piridina (Imidazo[1,2-a]piridinila)
- Imidazo[1,5-a]pyridine (Imidazo[1,5-a]pyridinyI) = Imidazo[1,5-a]piridina (Imidazo[1,5-a]piridinila)
- 5 Pyrazolo[1,5-a]pyridine (Pyrazolo[1,5-a]pyridinyI) = Pirazolo[1,5-a]piridina (Pirazolo[1,5-a]piridinila)
- (Pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl_) Pyrrolo [1,2-b]pyridazine = (Pirrolo[1,2-b]piridazinila_) Pirrolo [1,2-b]piridazina
- 10 Imidazo[1,2-c]pyrimidine (Imidazo[1,2-c]pyrimidinyI) = Imidazo[1,2-c]pirimidina (Imidazo[1,2-c]pirimidinila)
- Quinoline (QuinolinyI) = Quinolina (Quinolinila)
- Isoquinoline (IsoquinolinyI) = Isoquinolina (Isoquinolinila)
- Cinnoline (CinnolinyI) = Cinolina (Cinolinila)
- 15 Quinazoline (QuinazolinyI) = Quinazolina (Quinazolinila)
- Quinoxaline (QuinoxalinyI) = Quinoxalina (Quinoxalinila)
- Phthalazine (Phthalazinyl) = Ftalazina (Ftalazinila)
- [1,6]Naphthyridine ([1,6]NaphthyridinyI) = [1,6]Naftiridina ([1,6]Naftiridinila)
- [1,7]Naphthyridine ([1,7]NaphthyridinyI) = [1,7]Naftiridina ([1,7]Naftiridinila)
- 20 [1,8]Naphthyridine ([1,8]NaphthyridinyI) = [1,8]Naftiridina ([1,8]Naftiridinila)
- [1,5]Naphthyridine ([1,5]NaphthyridinyI) = [1,5]Naftiridina ([1,5]Naftiridinila)
- [2,6]Naphthyridine ([2,6]NaphthyridinyI) = [2,6]Naftiridina ([2,6]Naftiridinila)
- [2,7]Naphthyridine ([2,7]NaphthyridinyI) = [2,7]Naftiridina ([2,7]Naftiridinila)
- Pyrido[3,2-d]pyrimidine (Pyrido[3,2-d]pyrimidinyI) = Pirido[3,2-d]pirimidina
- 25 (Pirido[3,2-d]pirimidinila)
- Pyrido[4,3-d]pyrimidine (Pyrido[4,3-d]pyrimidinyI) = Pirido[4,3-d]pirimidina (Pirido[4,3-d]pirimidinila)
- Pyrido[3,4-d]pyrimidine (Pyrido[3,4-d]pyrimidinyI) = Pirido[3,4-d]pirimidina (Pirido[3,4-d]pirimidinila)
- 30 Pyrido[2,3-d]pyrimidine (Pyrido[2,3-d]pyrimidinyI) = Pirido[2,3-d]pirimidina (Pirido[2,3-d]pirimidinila)
- Pyrido[2,3-b]pyrazine (Pyrido[2,3-b]pyrazinyI) = Pirido[2,3-b]pirazina (Piri-

do[2,3-b]pirazinila)

Pyrido[3,4-b]pyrazine (Pyrido[3,4-b]pyrazinyl) = Pirido[3,4-b]pirazina (Pirido[3,4-b]pirazinila)

Pyrimido[5,4-d]pyrimidine (Pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl) = Pirimido[5,4-d]pirimidina (Pirimido[5,4-d]pirimidinila)

Pyrazino [2,3-b]pyrazine (Pyrazino [2,3-b]pyrazinyl) = Pirazino [2,3-b]pirazina (Pirazino [2,3-b]pirazinila)

Pyrimido[4,5-d]pyrimidine (Pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl) = Pirimido[4,5-d]pirimidina (Pirimido[4,5-d]pirimidinila)

10 **"Alcoxila"** refere-se a um grupo tanto -O- (alquila não substituída) quanto -O-' (cicloalquila não substituída). Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, e similares.

15 **"Ariloxila"** refere-se a um grupo tanto -O-arila quanto -O-heteroarila, como é definido aqui a seguir. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, fenoxi, piridiniloxi, furaniloxi, tieniloxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi, e similares, e derivados dos mesmos.

"Halo" refere-se a fluoro, cloro, bromo, ou iodo.

20 **"Haloalcoxi"** refere-se a um radical de -OR onde R é uma haloalquila como foi definido acima, por exemplo, trifluorometoxi, tricloroetoxi, 2,2-dicloropropoxi, e similares.

25 **"Hidroxialquila"** significa um radical de hidrocarboneto monovalente linear ou ramificado saturado de um a seis átomos de carbono substituídos com um ou dois grupos hidroxila, contanto que, se dois grupos hidroxil estiverem presentes, ambos não estejam no mesmo átomo de carbono. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroxil metil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-diidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietila, 2,3-diidroxibutila, 3,4-diidroxibutila e 2-

30 (hidroximetil)-3-hidroxipropila, preferivelmente 2-hidroxietila, 2,3-diidroxipropila e 1-(hidroximetil)-2-hidroxietila.

"Aminoalquila" significa um radical de hidrocarboneto monova-

lente linear ou ramificado saturado de um a seis átomos de carbono substituídos com um ou dois -NH₂ por exemplo, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-aminopropila, 2-, 3-, ou 4-aminobutila, e similares.

"**Amina**" refere-se a uma porção química de fórmula --NRaRb onde R, e Rb são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila saturada ou insaturada, e anel aromático ou heteroaromático de cinco elementos ou de seis elementos, onde o anel é opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em alquila, halogênio, trihalometila, carboxilato, nitro, e porções éster.

"**Aminocarbonila**" refere-se a um radical de -C(O)R onde R é uma amina como foi definido acima.

"**Ácido carboxílico**" ou "**carboxilato**" refere-se a uma porção química com fórmula -(R)_n-COOH, onde R é selecionado a partir do grupo consistindo em alquila saturada ou insaturada e anel aromático ou heteroaromático de cinco elementos ou de seis elementos e onde n é 0 ou 1,

"**Acila**" refere-se a um grupo -C(O)-R", onde R" é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior não substituída, trihalometila, cicloalquila não substituída, arila opcionalmente substituída com um ou dois, preferivelmente um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior não substituída, trihalometila, alcoxi inferior não substituído, halo e grupos -NR'R" , heteroarila (ligada através de um anel do carbono) opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior não substituída, trihaloalquila, alcoxi inferior não substituído, halo e grupos -NR'R" e heteroalíclico (ligado através de um carbono de anel) opcionalmente substituído com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em alquila inferior não substituída, trihaloalquila, alcoxi inferior não substituído, halo e grupos -NR'R" . Os grupos aci representativos incluem, mas não são limitados a, acetila, trifluoroacetila, benzoila, e similares.

"**Aldeído**" refere-se a um grupo acila em que R" é hidrogênio.

"**Tioacila**" refere-se a um grupo $-C(S)-R$ ", com R" como é definido aqui a seguir.

"**Éster**" refere-se a um grupo $-C(O)OR$ " com R" como é definido aqui a seguir, exceto que R" não pode ser hidrogênio.

5 "**Ciano**" refere-se a um grupo $-C\equiv N$.

"**Hidroxi**" refere-se a um grupo $-OH$.

Como é usado aqui a seguir, "**PK**" refere-se à proteína receptora tirosina cinase (RTKs), à tirosina cinase "celular" ou não receptora (CTKs) e a serina-treonina cinases (STKs).

10 "**Opcional**" ou "**opcionalmente**" significa que o evento ou a circunstância subsequente descritos podem, mas não precisam ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o evento ou a circunstância ocorrem e casos em que não o fazem. Por exemplo, "um grupo heterociclo opcionalmente substituído com um grupo alquila" significa que a alquila pode, mas não precisa estar presente, e a descrição inclui situações em que o grupo heterociclo é substituído com um grupo alquila e situações em que o grupo heterociclo não é substituído com o grupo alquila.

15 O termo "**método**" refere-se a maneiras, meios, técnicas e procedimentos para a execução de uma determinada tarefa incluindo, mas não limitado a, as maneiras, meios, técnicas e procedimentos conhecidos, ou facilmente desenvolvidos a partir de maneiras, meios, técnicas e procedimentos por profissionais nas técnicas químicas, farmacêuticas, biológicas, bioquímicas e médicas.

20 "**In vitro**" refere-se a procedimentos realizados em um ambiente artificial, tais como, por exemplo, sem limitação, em tubo de ensaio ou em meio de cultura. A pessoa versada irá compreender que, por exemplo, uma PK isolada pode entrar em contato com um modulador em um ambiente in vitro. Alternativamente, uma célula isolada pode entrar em contato com um modulador em um ambiente in vitro.

30 Como é usado aqui a seguir, "**in vivo**" refere-se a procedimentos realizados no interior de um organismo vivo, tais como, sem limitação, um camundongo, rato, coelho, ungulado, bovino, eqüino, porcino, canino,

felino, primata, ou ser humano.

Como é usado aqui a seguir, "**distúrbio relacionado a**" "**distúrbio impulsionado por**," e "**atividade anormal de PK**" referem-se todos a uma condição caracterizada por uma atividade catalítica de PK inapropriada, isto é, diminuída ou, mais comumente, aumentada, em que a PK particular pode ser uma RTK, uma CTK ou uma STK. A atividade catalítica inapropriada pode surgir em consequência de: (1) expressão da PK em células que normalmente não expressam PKs, (2) expressão aumentada da PK levando a uma proliferação, diferenciação e/ou crescimento indesejáveis das células, ou (3) expressão diminuída da PK levando a reduções não desejadas na proliferação, diferenciação e/ou crescimento das células. A hiperatividade de uma PK refere-se a uma amplificação do gene que codifica uma PK particular ou à produção de um nível de atividade de PK que pode se correlacionar com um distúrbio na proliferação, diferenciação e/ou crescimento celulares (isto é, à medida que o nível de PK aumenta, a gravidade de um ou mais dos sintomas do distúrbio celular aumenta). A atividade deficiente é, naturalmente, o inverso, em que a gravidade de um ou mais sintomas de um distúrbio celular aumenta à medida que o nível de atividade da PK diminui.

Como é usado aqui a seguir, os termos "**tratar**", "**tratando**" e "**tratamento**" referem-se a um método de aliviar ou de abolir um distúrbio celular mediado pela PK e/ou seus sintomas associados. No que diz respeito particularmente ao câncer, esses termos simplesmente significam que a expectativa de vida de um indivíduo acometido de câncer será aumentada ou que um ou mais dos sintomas da doença serão reduzidos.

O termo "**organismo**" refere-se a qualquer entidade viva compreendida de pelo menos uma célula. Um organismo vivo pode, for exemplo, ser tão simples quanto uma única célula eucariótica ou tão complexo quanto um mamífero. Em um aspecto preferido, o organismo é um mamífero. Em um aspecto particularmente preferido, o mamífero é um ser humano.

O termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**" como é usado aqui a seguir refere-se à quantidade do composto sendo administrada que irá aliviar, em certo grau, um ou mais dos sintomas do distúrbio que está

sendo tratado. Em referência ao tratamento do câncer, uma quantidade terapêuticamente eficaz refere-se à quantidade que tem o efeito de (1) reduzir o tamanho do tumor, (2) inibir (isto é, diminuir em certo grau, preferivelmente interromper) as metástases do tumor, (3) inibir em certo grau (isto é, diminuir em certo grau, preferivelmente interromper) o crescimento do tumor, e/ou, (4) aliviar em certo grau (ou, preferivelmente, eliminar) um ou mais sintomas associados ao câncer.

Uma "**composição farmacêutica**" refere-se a uma mistura de um ou mais dos compostos descritos aqui a seguir, ou a sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, com outros componentes químicos, tais como excipientes farmacêuticamente aceitáveis. A finalidade de uma composição farmacêutica é facilitar a administração de um composto a um organismo.

Um "**excipiente farmacêuticamente aceitável**" refere-se a uma substância inerte adicionada a uma composição farmacêutica para facilitar ainda mais a administração de um composto. Exemplos, sem limitação, de excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares e tipos de amido, derivados da celulose, gelatina, óleos vegetais e polietileno glicóis.

Um "**sal farmacêuticamente aceitável**" refere-se aos sais que retêm a eficácia biológica e as propriedades do composto original. Tais sais incluem:

(1) Sal por adição de ácido, que é obtido pela reação da base livre do composto original com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido hidrobromídico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, e ácido perclórico e similares, ou com ácidos orgânicos, tais como ácido acético, oxálico, (D) ou (L) ácido málico, ácido maleico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico e similares, preferivelmente ácido clorídrico ou ácido (L)-málico; ou

(2) sais formados quando um próton ácido presente no composto original é substituído por um íon metal, por exemplo, um íon de metal al-

calino, um íon alcalino terroso ou um íon alumínio; ou que se coordina com uma base orgânica, tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucarnina, e similares.

O composto de **Fórmula (I)** também pode atuar como um pró-fármaco. Um "**pró-fármaco**" refere-se a um agente, que é convertido na fármaco original in vivo. Os pró-fármacos são frequentemente úteis, visto que, em algumas situações, pode ser mais fácil administrá-los do que o fármaco original. Podem, por exemplo, ser biodisponíveis através de sua administração oral, enquanto o fármaco original não é. O pró-fármaco também pode ter melhor solubilidade em composições farmacêuticas em comparação com o fármaco original. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto da presente invenção, que é administrado na forma de éster (o "pró-fármaco"), carbamato ou uréia.

Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais por adição de ácido e sais de bases (incluindo disais). Sais por adição de ácidos apropriados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem o acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gliconato, glicuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clóridrato/cloreto, hidrobrometo/brometo, hidriodeto/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrogênio/fostato de diidrogênio, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato e sais de trifluoroacetato.

Sais de bases apropriados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e sais de zinco.

Para uma revisão sobre sais apropriados, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: properties, Selection, and Use" de Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002), cuja descrição é incorporada aqui a seguir por referência em sua inteireza.

Um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos da invenção pode ser facilmente preparado por meio da mistura das soluções do composto e do ácido ou base desejado, como é apropriado. O sal pode precipitar da solução e ser colhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar desde completamente ionizado a quase não ionizado.

A "**atividade catalítica**" refere-se à taxa de fosforilação da tirosina sob a influência, direta ou indireta, de RTKs e/ou CTKs ou de fosforilação da serina e da treonina sob a influência, direta ou indireta, de STKs.

10 A "**monitoração**" refere-se à observação ou detecção do efeito do contato de um composto com uma célula que expressa uma PK particular. O efeito observado ou detectado pode ser uma alteração no fenótipo da célula, na atividade catalítica de uma PK ou uma alteração na interação de uma PK com um parceiro de ligação natural. As técnicas para a observação ou a detecção de tais efeitos são bem conhecidas na técnica.

15 O termo "**efeito**" refere-se a uma mudança ou à ausência de mudança no fenótipo de uma célula ou na proliferação celular. O "efeito" também pode descrever uma alteração ou uma ausência de alteração na atividade catalítica da proteína cinase. O "efeito" também pode descrever uma alteração ou uma ausência de alteração na interação entre a proteína cinase e um parceiro de ligação natural.

20 O "**fenótipo celular**" refere-se à aparência externa de uma célula ou tecido ou à função biológica da célula ou do tecido. Exemplos, sem limitação, de um fenótipo celular incluem tamanho da célula, crescimento celular, proliferação celular, diferenciação celular, sobrevivência da célula, apoptose, e captação e uso de nutrientes. Essas características fenotípicas são mensuráveis por técnicas bem conhecidas na técnica.

25 Um "**parceiro de ligação natural**" refere-se a um polipeptídeo que se liga a uma PK particular em uma célula. Os parceiros de ligação naturais podem desempenhar um papel na propagação de um sinal em um processo de transdução de sinais mediado por PK. Uma alteração na interação do parceiro de ligação natural com a PK pode manifestar-se na forma de

um aumento ou de uma diminuição na concentração do complexo de PK/parceiro de ligação natural e, em consequência, em uma alteração observável na capacidade da PK de mediar a transdução de sinais.

Como é usado aqui a seguir, "**administrar**" ou "**administração**"

- 5 referem-se à distribuição de um composto ou sal da presente invenção ou de uma composição farmacêutica contendo um composto ou sal dessa invenção a um organismo com a finalidade de prevenção ou de tratamento de um distúrbio relacionado com a PK.

- 10 O termo "**aberração**," em conjunção com um processo de transdução de sinais, refere-se a uma proteína cinase que é hiperexpressa ou expressa de modo deficiente em um organismo, que sofreu mutação de tal modo que a sua atividade catalítica é mais baixa ou mais alta do que a atividade da proteína cinase de tipo selvagem, que sofreu mutação de tal modo que ela não pode mais interagir com um parceiro de ligação natural,
- 15 não é mais modificada por outra proteína cinase ou proteína fosfatase, ou não interage mais com um parceiro de ligação natural.

- O termo "**inibir**" refere-se a uma redução da função celular de uma proteína cinase. A função da proteína cinase é preferivelmente a interação com um parceiro de ligação natural e mais preferivelmente atividade ca-
- 20 talítica.

- Os compostos da invenção contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir na forma de dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto da invenção contém um grupo alquênico ou alquênico, são possíveis os isômeros geométricos **cis/trans (ou Z/E)**. Onde o
- 25 composto contém, por exemplo, um grupo ceto ou oxima ou uma porção aromática, pode ocorrer isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Um único composto pode exibir mais de um tipo de isomerismo.

- Incluídos no escopo da invenção estão todos os estereoisômeros, os isômeros geométricos e as formas tautoméricas dos compostos da
- 30 invenção, incluindo compostos que exibem mais de um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais dos mesmos. Estão também incluídos sais por adição de ácidos ou sais de bases, em que o contra-íon é opticamente ativo,

como, por exemplo, D-lactato ou L-lisina, ou racêmico, como, por exemplo, DL-tartarato ou DL-arginina.

5 **Os isômeros cis/trans** podem ser preparados por técnicas convencionais bem conhecidas daqueles versados na técnica, como, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionada.

10 As técnicas convencionais para a preparação/o isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese de quiral a partir de um precursor opticamente puro e apropriado ou resolução do racemato (ou do racemato de um sal ou derivado) usando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) quiral.

15 Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode reagir com um composto opticamente ativo apropriado, como, por exemplo, um álcool, ou, no caso em que o composto contém uma porção ácida ou básica, um ácido ou uma base, tais como ácido tartárico ou 1-feniletilamina. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionada e um ou ambos os diastereoisômeros convertidos no(s) enantiômero(s) puro(s) correspondente(s) por meios bem conhecidos daqueles versados na técnica.

20 Os **compostos quirais** da invenção (e precursores quirais dos mesmos) podem ser obtidos em uma forma enantiomericamente enriquecida usando a cromatografia, tipicamente a HPLC, ou uma resina assimétrica com uma fase móvel consistindo em um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50% de isopropanol, tipicamente de 2 a 20%, e de 0 a 5% de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. A concentração do eluato produz a mistura enriquecida.

25 Os conglomerados estereoisoméricos podem ser separados por técnicas convencionais conhecidos daqueles versados na técnica; ver, por exemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nova York, 1994), cuja descrição é incorporada aqui a seguir por referência em sua inteireza.

Composições farmacêuticas e Uso

30 Um composto da presente invenção ou um sal fisiologicamente

- aceitável do mesmo podem ser administrados como tais a um paciente humano ou podem ser administrados em composições farmacêuticas nas quais os materiais precedentes são misturados com transportadores ou excipiente(s) apropriados. Técnicas para a formulação e a administração de fármacos podem ser encontradas no "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, última edição.

Vias de administração

- As vias de administração apropriadas podem incluir, sem limitação, a administração oral, intraoral, retal, transmucosa or intestinal ou intramuscular, epicutânea, parenteral, subcutânea, transdérmica, intramedular, intratecal, intraventricular direta, intravenosa, intravítrea, intraperitoneal, intranasal, intramuscular, intradural, intra-respiratória, inalação nasal ou injeções intra-oculares. As vias de administração preferidas são as vias oral e parenteral.

- Alternativamente, pode-se administrar o composto de modo local mais do que de forma sistêmica, como, for exemplo, através da injeção do composto diretamente em um tumor sólido, freqüentemente em uma formulação de depósito ou de liberação prolongada.

- Além disso, pode-se administrar o fármaco através de um sistema de distribuição do fármaco direcionada, como, for exemplo, em um lipossoma revestido com anticorpo específico contra o tumor. Os lipossomas serão direcionados e captados seletivamente pelo tumor.

Composição/Formulação

- As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser fabricadas através de processos bem conhecidos na técnica, como, por exemplo, por meios de mistura convencional, dissolução, granulação, preparo de drágeas, processos de levigação, de emulsificação, de encapsulamento, aprisionamento, liofilização ou secagem com spray.

- As composições farmacêuticas para uso nos métodos da presente invenção podem ser preparadas por quaisquer métodos de farmácia, porém todos os métodos incluem a etapa de efetuar a associação do ingrediente ativo com o transportador que constitui um ou mais ingredientes ne-

cessários. Em particular, as composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de maneira convencional usando um ou mais transportadores fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada depende da via de administração escolhida.

As formas de dosagem incluem comprimidos, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, adesivos, xaropes, elixires, géis, pós, magmas, pastilhas, pomadas, cremes, pastas, emplastros, loções, discos, supositórios, sprays nasais ou orais, aerossóis e similares.

Para injeção, os compostos da invenção podem ser formulados em soluções aquosas, preferivelmente em tampões fisiologicamente compatíveis, tais como tampões com ou sem uma baixa concentração de tensoativo ou de co-solvente, ou tampão de soro fisiológico. Para administração transmucosa, penetrantes apropriados à barreira a ser atravessada são usados na formulação. Esses penetrantes são geralmente conhecidos na técnica.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados por meio de combinação dos compostos ativos com transportadores farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais transportadores permitem que os compostos da invenção sejam formulados na forma de comprimidos, pílulas, pastilhas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões e similares, para ingestão oral por um paciente. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser feitas usando um excipiente sólido, opcionalmente triturando a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após a adição de outros auxiliares apropriados, se desejado, a fim de obter comprimidos ou núcleos de drágeas. Os excipientes úteis são, em particular, agentes de enchimento tais como açúcares, incluindo lactose, sacatose, manitol, ou sorbitol, preparações de celulose tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz e amido de batata e outros materiais tais como gelatina, goma de tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil- celulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinil-

pirrolidona (PVP). Se desejado, agentes desintegradores podem ser adicionados, tais como polivinil pirrolidona de ligação cruzada, ágar, ou ácido algínico. Um sal, tal como o alginato de sódio também pode ser usado.

Os núcleos das drágeas são providos de coberturas externas apropriadas. Para essa finalidade, soluções concentradas de açúcar podem ser usadas, as quais podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos ou misturas de solventes apropriados. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou às coberturas externas das drágeas para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Composições farmacêuticas que podem ser usadas por via oral incluem cápsulas *push-fit* feitas de gelatina, bem como cápsulas vedadas moles feitas de gelatina e de um plastificante, tais como glicerol ou sorbitol. As cápsulas *push-fit* podem conter os ingredientes ativos em admistura com um agente de enchimento tal como lactose, um ligador tal como amido, e/ou um lubrificante, tal como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Nas cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos apropriados, tais como óleos gordurosos, parafina líquida, polietileno glicóis, cremoforo, capmul, mono-, di- ou triglicérides de cadeia média ou longa. Podem-se adicionar também estabilizadores a essas formulações.

Para administração por inalação, os compostos para uso de acordo com a presente invenção são convenientemente distribuídos na forma de um spray aerossolizado usando uma embalagem pressurizada ou um nebulizador e um propelante apropriado, como, por exemplo, sem limitação, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano ou dióxido de carbono. No caso de um aerossol pressurizado, a dose unitária pode ser controlada através de uma válvula para liberar uma quantidade dosimetrada. As cápsulas e os cartuchos de , por exemplo, gelatina para uso em um inalador ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó do composto e uma base de pó apropriada, tal como lactose ou amido.

Os compostos também podem ser formulados para administração parenteral, como, por exemplo, através de injeção intravenosa direta ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas na forma de dose unitária, como, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses, com adição de conservante. As composições podem assumir diversas formas, tais como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter materiais da formulação, tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou de dispersão.

As composições farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas de uma forma hidrossolúvel, tal como, sem limitação, um sal do composto ativo. Além disso, suspensões dos compostos ativos podem ser preparadas em um veículo lipofílico. Os veículos lipofílicos apropriados incluem óleos gordurosos, tais como óleo de gergelim, ésteres de ácidos graxos sintéticos, tais como oleato de etila e triglicerídeos ou materiais, tais como lipossomas. As suspensões aquosas injetáveis podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextrana. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes apropriados e/ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó para constituição com um veículo apropriado, como, por exemplo, água estéril desprovida de pirógenos, antes do uso.

Os compostos também podem ser formulados em composições retais, tais como supositórios ou enemas de retenção, usando, por exemplo, bases para supositórios convencionais, tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos.

Além das formulações descritas previamente, os compostos também podem ser formulados na forma de preparações de depósito. Essas formulações de ação longa podem ser administradas por implantação (for exemplo, por via subcutânea ou por via intramuscular) ou por injeção intramuscular. Um composto dessa invenção pode ser formulado para essa via

de administração com materiais poliméricos ou hidrofóbicos apropriados (por exemplo, em uma emulsão com um óleo farmacologicamente aceitável), com resinas trocadoras de íons, ou na forma de um derivado pouco solúvel, tal como, sem limitação, um sal pouco solúvel.

- 5 Um exemplo sem limitação de um transportador farmacêutico para os compostos hidrofóbicos da invenção é um sistema de co-solvente compreendendo álcool benzílico, um tensoativo não polar, um polímero orgânico miscível em água e uma fase aquosa, tal como o sistema de co-solvente VPD. O VPD é uma solução de 3% de p/v de álcool benzílico, 8%
10 p/v do tensoativo não polar Polisorbato 80, e 65% de p/v de polietileno glicol 300, preparado até volume em etanol absoluto. O sistema de co-solvente VPD (VPD:D5W) consiste em VPD diluído 1 : 1 com uma solução de 5% de dextrose em água. Esse sistema de co-solvente dissolve bem compostos hidrofóbicos, e produz em si baixa toxicidade com a sua administração sis-
15 têmica. Naturalmente, podem-se variar consideravelmente as proporções desse sistema de co-solvente sem destruir as suas características de solubilidade e de toxicidade. Além disso, a identidade dos componentes do co-solvent pode ser variada: por exemplo, outros tensoativos não polares de baixa toxicidade podem ser usados em lugar do Polisorbato 80, o tamanho da fração
20 de polietileno glicol pode ser variado, outros polímeros biocompatíveis podem substituir o polietileno glicol, como, por exemplo, polivinil pirrolidona, e outros açúcares ou polissacarídeos podem substituir a dextrose.

Alternativamente, outros sistemas de distribuição para compostos farmacêuticos hidrofóbicos podem ser empregados. Lipossomas e emul-
25 sões são exemplos bem conhecidos de veículos ou transportadores de distribuição para fármacos hidrofóbicos. Além disso, certos solventes orgânicos, tais como dimetilsulfóxido também podem ser empregados, embora frequentemente à custa de uma maior toxicidade.

Além disso, os compostos podem ser distribuídos usando um
30 sistema de liberação prolongada, tais como matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários materiais de liberação prolongada foram estabelecidos e são bem conhecidos por

aqueles versados na técnica. As cápsulas de liberação prolongada podem, dependendo de sua natureza química, liberar os compostos durante algumas semanas até mais de 100 dias. Dependendo da natureza química e da estabilidade biológica do reagente terapêutico, podem-se empregar estratégias adicionais para a estabilização de proteínas.

As composições farmacêuticas aqui a seguir também podem compreender transportadores ou excipientes de fase sólida ou em gel apropriados. Exemplos desses transportadores ou excipientes incluem, mas não são limitados a, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados da celulose, gelatina, e polímeros, tais como polietileno glicóis.

Muitos dos compostos moduladores de PK da invenção podem ser fornecidos na forma de sais fisiologicamente aceitáveis, em que o composto reivindicado pode formar a espécie de carga negativa ou positiva. Exemplos de sais em que o composto forma a porção positivamente carregada incluem, sem limitação, amônio quaternário (definido em outra parte aqui a seguir), sais tais como cloridrato, sulfato, carbonato, lactato, tartarato, maleato, succinato em que o átomo de nitrogênio do grupo amônio quaternário é um nitrogênio do composto selecionado dessa invenção, que reagiu com o ácido apropriado. Os sais em que um composto dessa invenção forma a espécie negativamente carregada incluem, sem limitação, os sais de sódio, potássio, cálcio and magnésio formados pela reação de um grupo de ácido carboxílico no composto com uma base apropriada (por exemplo, hidróxido de sódio (NaOH), hidróxido de potássio (KOH), hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂), etc.)

Dosagem

A quantidade do composto ativo administrado irá depender do sujeito que está sendo tratado, da gravidade do distúrbio ou da condição, da taxa de administração, da disposição do composto e do critério do médico que prescreve. Entretanto, uma dose eficaz situa-se tipicamente na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por kg de peso corporal por dia, preferivelmente cerca de 0,01 a cerca de 35 mg/kg/dia, em dose única ou em do-

ses fracionadas. Para um ser humano de 70 kg, essa dose atingiria cerca de 0,07 a cerca de 7000 mg/dia, preferivelmente cerca de 0,7 a cerca de 2500 mg/dia. Em alguns casos, os níveis de doses abaixo do limite inferior da faixa acima mencionada podem ser mais adequados, ao passo que, em outros

5 casos, doses ainda mais altas podem ser usadas sem causar qualquer efeito colateral prejudicial, sendo essas doses mais altas tipicamente fracionadas em doses menores para administração durante o dia.

Exemplos

Os exemplos que se seguem são apresentados para permitir

10 àqueles versados na técnica compreender mais claramente e praticar a presente invenção. Não devem ser considerados como passíveis de limitar o escopo da invenção, mas meramente como ilustrativos e representativos da mesma.

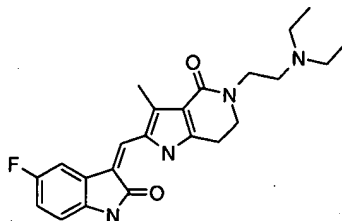
A determinação da estrutura dos compostos foi confirmada por

15 um espectrofotômetro Bruker AVANCE-400 e máquina FINNIGA N LCQ Ad (ESI) . Os deslocamentos químicos foram dados em ppm (10^{-6}). O solvente foi o dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-*d*6) com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

Exemplos de preparações

20 Exemplo 1

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3- metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



Uma solução agitada de terc-butil éster de ácido 3-oxo-butírico

25 (32 g, 0,2 mol) em ácido acético glacial foi adicionada em gotas com uma solução aquosa de nitrito de sódio (13,8 g, 0,2 mol de nitrito de sódio em 20 ml de água) enquanto se manteve a temperatura a $0 \pm 5^\circ\text{C}$. Após completar a adição, a mistura da reação foi agitada em um banho de água com gelo du-

rante 1 hora e à temperatura ambiente por outras 3 horas. Foi obtida a solução de terc-butil éster de ácido

2-hidroxiimino-3-oxo-butírico, que foi usada como tal. Uma mistura de dietil éster de ácido 3-oxo-glutárico (40 g, 0,2 mol) em 90 ml de ácido acético glacial foi adicionada com a solução acima de terc-butil éster de ácido de 2-hidroxiimino-3-oxo-butírico e pó de zinco (26 g, 0,4 mol) alternativamente em uma taxa para manter a temperatura da reação abaixo de 65°C. Após completar a adição, a mistura foi agitada a 75°C durante 2 horas, adicionada com água fria (100 ml), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O pó de zinco foi removido por filtração e o filtrado foi extraído com acetato de etila (100 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 ml x 3), solução saturada de bicarbonato de sódio (100 ml x 4), and salmoura (100 ml), secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o 2-terc-butil éster 4-etil éster de ácido 5-etoxycarbonilmetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (60 g, 88,5%) na forma de óleo amarelo.

MS m/z (ESI) 340[M+1]

Uma solução de 2-terc-butil éster 4-etil éster de ácido 5-etoxycarbonilmetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (30 g, 88,5 mmol) em tetraidrofurano (268 ml), and metanol (134 ml) foi adicionada com solução aquosa de hidróxido de lítio (0,465 mol de hidróxido de lítio em 197 ml of água). Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 1,5 hora à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado com água (200 ml) e extraído com éter etílico. A fase de água foi ajustada para um de pH 1-3 com 20% de solução de ácido clorídrico. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter etílico, e secado a vácuo para produzir o 2-terc-butil éster 4-etil éster de ácido 5-carboximetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (20 g, 72,3) na forma de um sólido amarelo.

Uma solução de 2-terc-butil éster 4-etil éster de ácido 5-carboximetil-3-metil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (6,3 g, 20 mmol) em 600 ml de diclorometano e ácido trifluoroacético (120 ml, 1,55 mol) foi aquecida até

refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 2,5 horas. A mistura da reação foi agitada no banho de gelo seco-etanol e adicionada com solução aquosa de hidróxido de sódio (1,55 mol hidróxido de sódio em 100 ml de água) enquanto se mantinha a temperatura a -30°C. Após completar a adição, a mistura foi extraída com diclorometano (100 ml x 7). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (3,6 g, 85,7 %) na forma de sólido branco.

10 Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,11 g, 10 mmol) em N, N-dimetilformamida (5 ml) e diclorometano (50 ml) foi adicionada com N1,N1-dietiletano-1,2-diamina (1,23 g, 11 mmol), cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (5 g, 26 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 11 mmol) em um
15 banho de água com gelo. Após completar a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, adicionada com água fria (50 ml), extraída com diclorometano (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado (50 ml), água (50 ml), salmoura (50 ml), secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 2-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (28,1g, 90,9 %)
20 na forma de óleo incolor.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (310 mg, 1 mmol) em
25 tetraidrofurano anidro (2 ml) foi adicionada lentamente em gotas com 1M de complexo de borano-tetraidrofurano em tetraidrofurano (3 ml, 3 mmol) sob uma atmosfera de argônio. Após completar a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e aquecida até refluxo durante outras 5 horas. A mistura da reação foi adicionada com água fria (5 ml) e ácido clorídrico 1N (2 ml) em gotas, a mistura foi agitada durante 5 minutos, ajustada para um pH de 10 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila (10 ml x 5). Os extratos orgânicos combinados
30

foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 2-[2-(2- dietilamino- etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (300 mg) na forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

- 5 Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-[2-(2-dietilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H- pirrol-3-carboxílico (295 mg, 1 mmol) em 5 ml de tolueno foi adicionada lentamente em gotas com trimetil alumínio 2 M em tolueno (1 ml, 2 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e aquecida até refluxo durante outras
- 10 4 horas. A mistura da reação foi resfriada até 0°C, adicionada com ácido clorídrico 1N (3 ml) e água fria (10 ml), e agitada durante 5 minutos. A mistura foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (30 ml x 4). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados através de um tampão de Celite. O filtrado foi
- 15 secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para produzir a 5-(2-dietilamino- etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ona (242 mg, 97%) na forma de um óleo marrom.

- Uma solução agitada of N, N-dimetilformamida (2 ml) foi adicionada lentamente com 104 µl de oxicloreto de fósforo sob uma atmosfera de
- 20 argônio enquanto se mantinha a temperatura a 0 °C. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, e resfriada até 0-5°C em um banho de água com gelo. Uma mistura de 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (249 mg, 1 mmol) em 2 ml de N, N-dimetilformamida foi adicionada em gotas à solução
- 25 acima. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 2 horas a 0°C, adicionada com água fria (15 ml), agitada durante 5 minutos. A mistura resultante foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (15 ml x 6). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de
- 30 sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluentes para produzir 5-(2-dietilamino-

etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído (105 mg, 38 %) na forma de um óleo rosado que foi usado como tal.

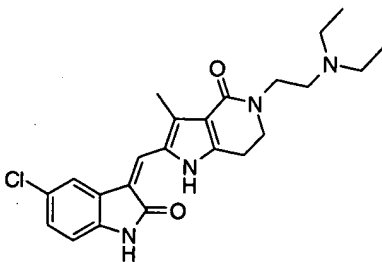
Uma solução agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7- tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (74 mg, 0,237 mmol), 5-fluoro-1,3-diidro- indol-2-ona (40 mg, 0,267 mmol, comercialmente disponível do Aldrich) em 0,66 ml de etanol foi adicionada em gotas com piperidina anidra (0,1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O sólido resultante foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com etanol anidro (1 ml $\times$ 3), purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com trietilamina : metanol :diclorometano (1:20:500) como eluentes para produzir 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piridin-4-ona (60 mg, 54,8%) na forma de um sólido amarelo

MS m/z (ESI) $\square$ 411,4[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7,76 (d, 1H, ArH), 7,74 (s, 1H,CH), 6,95 (td,1H, ArH), , 6,85~6,88 (m,1H, ArH), 3,62 (t, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,45 (t, 2H, CH₂), 2,99 (t, 2H, CH₂), 2,53 (s, 3H, -CH₃), 2,49 (q, 4H, 2 $\times$ -NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2 $\times$ -NCH₂ CH₃).

Exemplo 2

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3- metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



O composto do título foi preparado nas mesmas condições como foi descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-cloro-1,3-diidro-indol-2-ona (comercialmente disponível do Aldrich) como materiais de partida para produzir a 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piridin-4-ona (55 mg, 91,7 $\square$) na

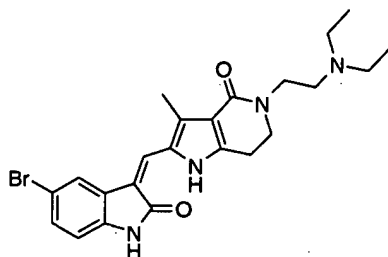
forma de um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 427[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,97(d, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H,CH), 7,16 (dd,1H, ArH), 6,89 (d,1H, ArH), 3,61 (t, 2H, CH₂), 3,45 (t, 2H, CH₂), 3,42 (t, 2H, CH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,51(q, 4H, 2xNCH₂), 0,97 (t, 6H, 2xNCH₂ CH₃)

Exemplo 3

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3- metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



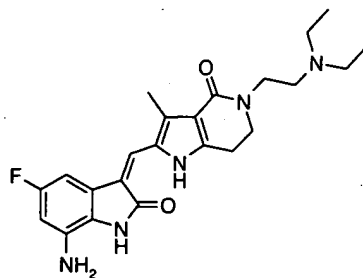
10 O composto do título foi preparado nas mesmas condições como foi descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-diidro-indole-2-ona (comercialmente disponível do Aldrich) como materiais de partida para produzir a 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-2-dietilamino-
15 etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (56 mg, 98,7%) na forma de um sólido marrom.

MS m/z (ESI) $\square$ 472[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 8,09 (d, 1H, ArH), 7,78 (s, 1H,CH), 7,28 (dd,1H, ArH), , 6,85 (d,1H, ArH), 3,62 (t, 2H, CH₂), 3,48 (t, 2H, CH₂), 3,43 (t, 2H, CH₂), 3,00 (t, 2H, CH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,50(q, 4H, 2x-NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2x-NCH₂ CH₃)

Exemplo 4

2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



A 5-Fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (5,0 g, 33 mmol) foi adicionada com 98% de ácido sulfúrico (17,6ml) e 65%-68% de ácido nítrico (2,1 ml) em um banho de água com gelo com sal a -5°C. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e adicionada com gelo-água até a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado e lavado com água (50 ml x 3) e recristalizado a partir de ácido acético e água para produzir a 7-amino-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (4,0 g, 62,5 %) na forma de um sólido de cor laranja.

MS m/z (ESI):196[M+1]

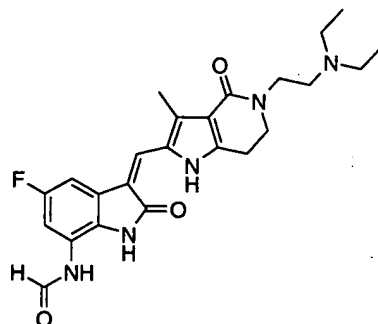
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como foi descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-fluoro-7-amino-1,3-diidro-indol- 2-ona para produzir a 2-(7- amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona (49 mg, 64,1%) na forma de um sólido de cor laranja.

MS m/z (ESI) : 426[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,57 (s, 1H,-CH), 6,96 (d, 1H, -ArH), 6,30 (d,1H, -ArH), 3,61 (t, 2H, -CH₂), 3,35 (t, 2H, -CH₂), 3,17 (t, 2H, -CH₂), 2,98 (t, 2H, -CH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (q, 4H, 2x-NCH₂), 0,97 (t, 6H, 2x-NCH₂ CH₃)

Exemplo 5

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-formamida



Uma solução de anidrido acético (0,8 ml) e de ácido fórmico (0,6 ml) foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, e adicionada com 7-amino-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (2,0 g, 12 mmol) obtida a partir do Exemplo 4 em 30 ml de tetraidrofurano e piperidina (0,02 ml). A mistura resultante foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente até a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado e recristalizado a partir de metanol para produzir a N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il)-formamida (700 mg, 30,4%) na forma de um sólido branco.

MS m/z (ESI):195[M+1]

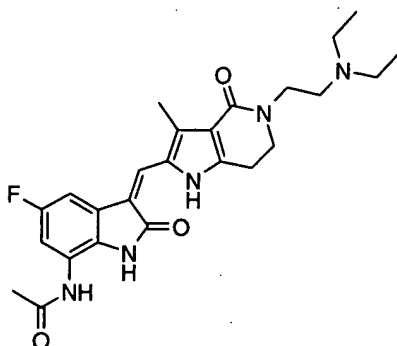
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il)-formamida para produzir a N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-formamida (36 mg, 40,5%) na forma de um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □454[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □9,798 (s, 1H, -NH), 8,328 (s, 1H, -CHO), 7,772 (s, 1H, -CH), 7,452~7,424 (d, 1H, -ArH), 3,637~3,603 (t, 2H, -CH₂), 3,450 (t, 2H, CH₂), 3,024~2,991 (t, 2H, -CH₂), 0,983~0,949 (t, 6H, 2×CH₃)

Exemplo 6

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-acetamida



Uma solução agitada de 7-amino-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (1,0 g, 6 mmol) obtida a partir do Exemplo 4 em 30 ml de tetraidrofurano foi adicionada com trietilamina (1,3 ml, 9 mmol). A solução foi resfriada até 0°C em um banho de água com gelo e adicionada com cloreto de acetila (1,3 ml, 9 mmol) em gotas. A mistura resultante foi aquecida até reflux durante 1,5 hora e resfriada até a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com água (50 ml x 3) e secado a vácuo para produzir a N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il)-acetamida (1,2 g, 96 %) na forma de um sólido branco.

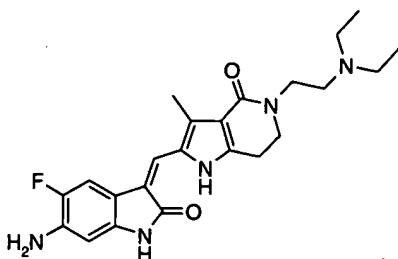
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H- indol-7-il)-acetamida que foi preparado pela acetilação de 7-amino-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6,114,371 □ US1997-810659) como materiais de partida para produzir a N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-acetamida (36 mg, 30,8%) na forma de um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 468 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,74 (s, 1H, -CH), 7,58 (d, 1H, -ArH), 7,39 (d, 1H, -ArH), 3,63 (t, 2H, -CH₂), 3,38 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,65 (q, 4H, 2x-NCH₂), 2,54 (s, 3H, -CH₃), 2,11 (s, 3H, -NHCOCH₃), 1,02 (t, 6H, 2x-NCH₂ CH₃)

Exemplo 7

2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

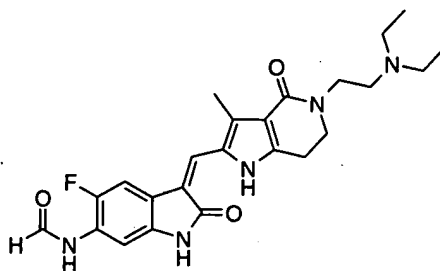


O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-fluoro-6-amino-1,3-diidro-indol- 2-ona (preparada de acordo com *J. Heterocilic Chem.*, 31, 1513, 1994) como materiais de partida para produzir a 2-(6-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piridin-4-ona (42 mg, 61,8 %) na forma de um sólido vermelho. MS m/z (ESI) □426[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,52 (d, 1H, -ArH), 7,36 (s, 1H,-CH), 6,36 (d,1H, -ArH), 5,30 (br s,1H, -NH₂), 3,61 (t, 2H, -CH₂), 3,32 (t, 2H, -CH₂), 3,17 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,45 (s, 3H, -CH₃), 2,64 (q, 4H, 2x-NCH₂), 1,01 (t, 6H, 2x-NCH₂ CH₃)

Exemplo 8

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-formamida



Uma solução de anidrido acético (1,6 ml) e de ácido fórmico (1,2 ml) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente, e adicionada com 6-amino-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (4,0 g, 24 mmol) obtida a partir do Exemplo 7 em 60 ml de tetraidrofurano e piperidina (0,04 ml). Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente até a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado e recristalizado a partir de metanol para produzir a N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il)-formamida

(4,6 g, 99 %) na forma de um sólido branco.

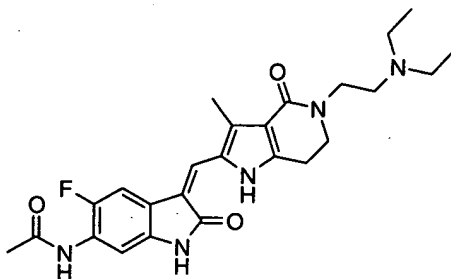
MS m/z (ESI):195[M+1]

O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-formamida como materiais de partida para produzir a N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-formamida (51 mg, 69,4 %) na forma de um sólido vermelho.

10 MS m/z (ESI) □454[M+1]

Exemplo 9

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c] piri-
din-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida



Uma solução agitada de 6-amino-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (1,0 g, 6 mmol) obtida a partir do Exemplo 7 em 30 ml de tetraidrofurano foi adicionada com tiretilamina (1,3 ml, 9 mmol). A solução foi resfriada até 0°C □ em um banho de água com gelo e adicionada com cloreto de acetila (1,3 ml, 9 mmol) em gotas. Após completar a adição, a mistura resultante foi aquecida até refluxo durante 1,5 hora e resfriada até a formação de precipi-
tado. O sólido foi filtrado, lavado com água (50 ml x 3) e secado a vácuo pa-
ra produzir a N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-acetamida (1,25 g, 99 %) na forma de um sólido branco.

MS m/z (ESI) □209[M+1]

O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H- indol-6-il)-acetamida como materiais de partida para produzir a N-

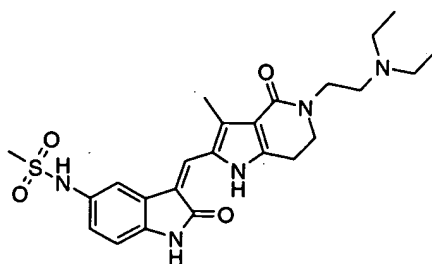
{3-[5-(2-dietilamino- etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5- fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida (38 mg, 32 %) na forma de um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) $\square$ 468[M+1]

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,80 (d, 1H, -ArH), 7,64 (s, 1H, -CH), 7,59 (d, 1H, -ArH), 3,66 (t, 2H, -CH₂), 3,38 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,52 (s, 3H, -CH₃), 2,50(q, 4H, 2x-NCH₂), 2,10 (s, 3H, -NHCOCH₃), 1,20 (t, 6H, 2x-NCH₂ CH₃)

Exemplo 10

- 10 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida



- Uma solução agitada de 5-amino-1,3-diidro-indol-2-ona (2 g, 13,5 mmol, preparada de acordo com US6114371) em 30 ml de diclorometano foi adicionada com tiretilamina (1,9 ml). A solução foi resfriada até -30°C $\square$ em um banho de acetona-gelo seco e adicionada com cloreto de metanosulfonila (1 ml, 13,5 mmol) em gotas . Após completar a adição, a mistura resultante foi aquecida a 45°C $\square$ durante 1 hora até a formação de um precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com água (50 ml $\times$ 3) e secado a vácuo para produzir a N-(2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-metanosulfonamida (2,7 g, 90 %) na forma de um sólido branco.

MS m/z (ESI) $\square$ 225 [M-1]

- O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-metanosulfonamino-1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4- oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida (56 mg, 64 %)

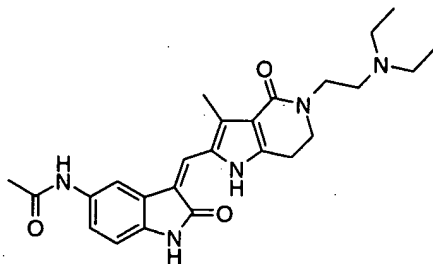
na forma de um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) $\square$ 486[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,60 (s, 1H, -CH), 7,02 (d, 1H, -ArH), 6,87 (d, 1H, -ArH), 6,78 (d, 1H, -ArH), 3,62 (t, 2H, -CH₂), 3,46 (t, 2H, -CH₂), 3,33 (t, 2H, -CH₂), 3,00 (t, 2H, -CH₂), 2,95 (s, 3H, -SO₂CH₃), 2,55 (s, 3H, -CH₃), 2,50 (q, 4H, 2x-NCH₂), 0,99 (t, 6H, 2x-NCH₂CH₃)

Exemplo 11

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida



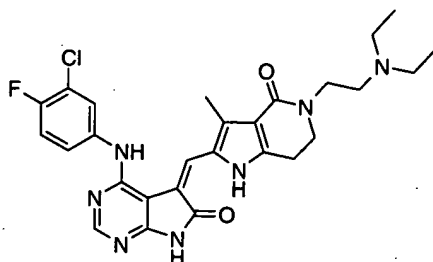
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrólo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-acetamino-1,3-diidro-indol-2-ona como materiais de partida para produzir a N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7- tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida (52 mg, 57,9 %) na forma de um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) $\square$ 450[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,84 (s, 1H, -CH), 7,49 (s, 1H, -ArH), 7,28 (d, 1H, -ArH), 6,83 (d, 1H, -ArH), 3,63 (t, 2H, -CH₂), 3,47 (t, 2H, -CH₂), 3,37 (t, 2H, -CH₂), 3,00 (t, 2H, -CH₂), 2,59 (q, 4H, 2x-NCH₂), 2,51 (s, 3H, -CH₃), 2,03 (s, 3H, -CH₃), 1,00 (t, 6H, 2x-NCH₂CH₃)

Exemplo 12

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrólo[2,3-d] pirimidin-6-ona



Uma solução agitada de 5-amino-1,3-diidro-indol-2-ona (3,5 g, 23,6 mmol, preparada de acordo com US6114371) em 20 ml de tetraidrofurano foi adicionada com tiretilamina (1,3 ml, 9 mmol). A solução foi resfriada até -30°C em um banho de acetona-gelo seco e adicionada com cloreto de acetila (1,3 ml, 9 mmol) em gotas. Após completar a adição, a mistura resultante foi agitada durante 20 minutos à temperatura ambiente e adicionada com acetato de etila (20 ml) até a formação de precipitado. O sólido foi filtrado, lavado com água (50 ml x 3) e secado a vácuo para produzir a N-(2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-acetamida (4 g, 88,9%) na forma de um sólido branco.

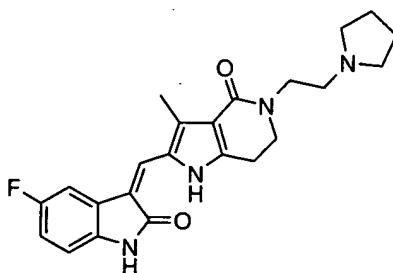
MS m/z (ESI) □191[M+1].

O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona como materiais de partida para produzir a 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (53 mg, 39,4 %) na forma de um sólido amarelo. MS m/z (ESI) □539[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8,31 (s, 1H, -CH), 7,69 (dd, 1H, -ArH), 7,36~7,39 (m, 3H, 2x-ArH, -CH), 3,61 (t, 2H, -CH₂), 3,44 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,83 (t, 2H, -CH₂), 2,51 (q, 4H, 2x-NCH₂), 2,37 (s, 3H, -CH₃), 0,96 (t, 6H, 2x-NCH₂CH₃)

Exemplo 13

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H- pirrol-3-carboxílico (1,27 g, 6 mmol) em N, N-dimetilformamida (3 ml) e diclorometano (30 ml) foi adicionada com 2-pirrolidin-1-il-etamina (0,83 ml, 6,6 mmol), cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (3 g, 12 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,9 g, 6 mmol) no banho de gelo/água. Após completar a adição, a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, a seguir adicionada com água fria (20 ml), extraída com diclorometano (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 ml), água (50 ml), salmoura(50 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 4-metil-2-[(2-pirrolidin-1-il- etilcarbamoyl)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (1,898 g, 100 %) na forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

MS m/z (ESI) □308[M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4-metil-2-[(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoyl)-metil]- 1H-pirrol-3-carboxílico (1,843 g, 6 mmol) em 12 ml de tetraidrofurano anidro foi adicionada lentamente em gotas com borano-tetraidrofurano em tetraidrofurano (18 ml, 18 mmol) sob uma atmosfera de argônio. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e aquecida até refluxo durante outras 5 horas. A mistura da reação foi adicionada com água fria (5 ml) e ácido clorídrico 1N (20 ml) em gotas. A mistura foi agitada durante outros 5 minutos, ajustada para um pH de 10 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila (20 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 4-metil-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3- carboxílico

(1,441 g) na forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4-metil-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (1,441 g, 4,92 mmol) em 22,5 ml de tolueno foi adicionada lentamente em gotas com trimetil alumínio 2M em tolueno (5,1 ml, 10,2 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e aquecida até refluxo durante outras 4 horas. A mistura da reação foi resfriada até 0°C, adicionada com ácido clorídrico 1N (20 ml) em gotas e água fria (20 ml), e agitada durante 5 minutos. A mistura foi ajustada para um pH de 12 with 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (40 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados através de um tampão de Celite. O filtrado foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para produzir a 3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (719 mg, 59,2 %) na forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

A N, N-dimetilformamida (1,5 ml) foi adicionada lentamente com oxicloreto de fósforo (115 µl, 3,2 mmol) sob uma atmosfera de argônio enquanto se mantinha uma temperatura a 0°C. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, e resfriada até 0-5°C em um banho de água com gelo. Uma mistura de 3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (719 mg, 2,91 mmol) em 3 ml de N, N-dimetilformamida foi adicionada em gotas à solução acima. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 2 horas a 0°C, adicionada com água fria (20 ml) e agitada durante outros 5 minutos. A mistura resultante foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (30 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com trietilamina: metanol: diclorometano (1:20:500) como eluentes para produzir o 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridina-2-carbaldeído (411 mg, 51,37 %) na forma de um óleo marrom que

foi usado como tal.

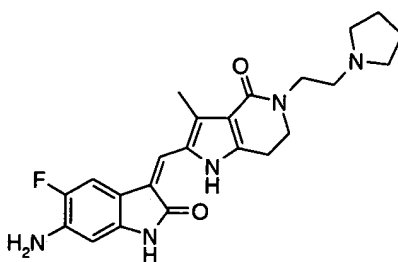
Uma solução agitada de 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (81 mg, 0,79 mmol), 5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (44 mg, 0,79 mmol) em 0,48 ml de etanol foi adicionada em gotas com piperidina anidra (0,06 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com etanol anidro (0,2 ml x 5) e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com trietilamina:metanol:diclorometano (1:20:500) como eluentes para produzir a 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (24 mg, 7,4 %) na forma de um sólido marrom

MS m/z (ESI) $\square$ 409[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7,80 (s, 1H, -ArH), 7,76 (s, 1H, -CH), 6,95 (td, 1H, -ArH), 6,84~6,87(m, 1H, -ArH), 3,62 (t, 2H, -CH₂), 3,52 (t, 2H, -CH₂), 3,01 (t, 2H, -CH₂), 2,60 (t, 2H, -CH₂), 2,55 (s, 3H, CH₃), 2,51 (q, 4H, 2x-NCH₂), 1,67~1,70 (m, 4H, 2x-CH₂)

Exemplo 14

2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



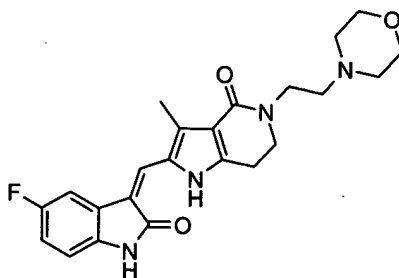
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-fluoro-6-amino-1,3-diidro-indol-2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(6-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (22 mg, 54%) na forma de um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) $\square$ 424[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7,53 (d, 1H, -ArH), 7,35 (s, 1H,-CH), 6,35 (d,1H, -ArH), 5,30(br s,1H, -NH₂), 3,60 (t, 2H, -CH₂), 3,51 (t, 2H, -CH₂), 2,96 (t, 2H, -CH₂), 2,60 (t, 2H, -CH₂), 2,51 (s, 3H, -CH₃), 2,47 (q, 4H, 2x-NCH₂), 1,64~1,69 (m, 4H, 2x-CH₂)

5 Exemplo 15

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H- pirrol-3-carboxílico (2,67 g, 12,67 mmol) em N, N-dimetilformamida (7 ml) e diclorometano (65 ml) foi adicionada com 2-morfolin-4-il-etamina (1,81 g, 13,9 mmol), cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (4,84 g, 25,34 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (1,71 g, 12,67 mmol) em um banho de gelo/água. Após completar a adição, a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, adicionada com água fria (50 ml) e extraída com diclorometano (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado (50 ml), água (50 ml), salmoura (50 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 4-metil-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,48 g, 85 %) na forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4-metil-2-[(2-morfolin-4-il-etilcarbamoil)-metil]- 1H-pirrol-3-carboxílico (3,48 g, 10,8 mmol) e tetraidrofurano anidro (20 ml) foi adicionada lentamente em gotas com o complexo de borano-tetraidrofurano 1M em tetraidrofurano (32,4 ml, 32,4 mmol) sob uma atmosfera de argônio. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e aquecida até refluxo durante outras 5 horas. A mistura resultante foi adicionada com água fria (5 ml) and ácido

clorídrico 1N (15 ml) em gotas, ajustada para um pH de 10 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila (10 ml x 5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão
 5 reduzida para produzir o etil éster de ácido 4-metil-2-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,08 g) na forma de um óleo vermelho que foi usado como tal.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4-metil-2-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,08 g, 10 mmol) em 50
 10 ml de tolueno foi adicionada lentamente em gotas com trimetil alumínio 2M em tolueno (10 ml, 20 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e aquecida até refluxo durante outras 4 horas. A mistura da reação foi resfriada até 0°C em banho de gelo/água, adicionada com ácido clorídrico 1N (30 ml) e água fria (50 ml), e
 15 agitada durante 5 minutos. A mistura foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (40 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), filtrados através de um tampão de Celite. O filtrado foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para produzir
 20 a 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-Pirrol [3,2-c]piridin-4-ona (2,31 g) na forma de um óleo vermelho que foi usado como tal.

A N, N-dimetilformamida (1,68 ml) foi adicionada lentamente em gotas com oxicloreto de fósforo (0,9 ml, 9,65 mmol) sob uma atmosfera de argônio enquanto se mantinha uma temperatura a 0°C. Após completar a
 25 adição, a mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente e resfriada até 0-5°C em um banho de água com gelo. Uma mistura de 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol [3,2-c]piridin-4-ona (2,31 g, 8,77 mmol) em 10,5 ml de N, N-dimetilformamida foi adicionada em gotas à solução acima. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 2 ho-
 30 ras a 0°C, adicionada com água fria (5 ml) e agitada durante 5 minutos. A mistura resultante foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (15 ml x 6). Os extra-

tos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano: metanol (10:1) como eluentes para produzir o 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (550 mg, 17,5 %) na forma de um óleo vermelho.

MS m/z (ESI) $\square$ 292[M+1]

^1H NMR (CHCl_3 -*d*6, 400 MHz) $\square$ 9,598 (s, 1H, -CHO), 3,730~3,614 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,000~2,966 (t, 2H, -CH₂), 2,628 (s, 3H, -CH₃), 2,603~2,569 (t, 2H, -NCH₂), 2,540~2,531 (m, 4H, 2x-NCH₂)

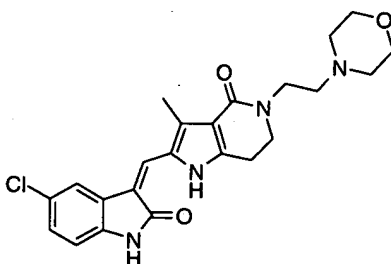
Uma solução agitada de 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (52 mg, 0,15 mmol), 5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (25 mg, 0,4 mmol) em 0,4 ml de etanol foi adicionada em gotas com piperidina anidra (0,04 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com etanol anidro (0,2 ml $\times$ 5), purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano:metanol (10:1) como eluentes para produzir a 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 38 %) na forma de um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 425[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,767~7,761 (d, 1H, -ArH), 7,742~7,734 (d, 1H, -CH=C), 6,974~6,928 (dd, 1H, -ArH), 6,885~6,853 (dd, 1H, -ArH), 3,633~3,474 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,021~2,987 (t, 2H, -CH₂), 2,530 (s, 3H, -CH₃), 2,465~2,428 (t, 2H, -NCH₂), 2,338~2,319 (m, 4H, 2x-NCH₂)

Exemplo 16

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirroló[3,2-c]piridin-4-ona



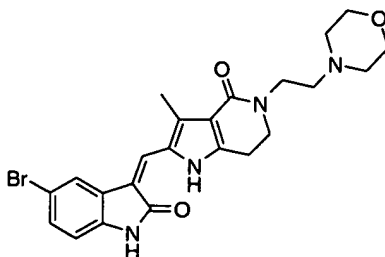
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-cloro -1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (31 mg, 38,8%) na forma de um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 441[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,975~7,971 (d, 1H, -ArH), 7,790~7,783 (d, 1H, -CH=C), 7,173~7,148 (dd, 1H, -ArH), 6,907~6,886 (dd, 1H, -ArH), 3,632~3,507 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,023~2,989 (t, 2H, -CH₂), 2,538(s, 3H, -CH₃), 2,473 (t, 2H, -NCH₂), 2,436 (m, 4H, 2x-NCH₂)

Exemplo 17

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-mopholin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



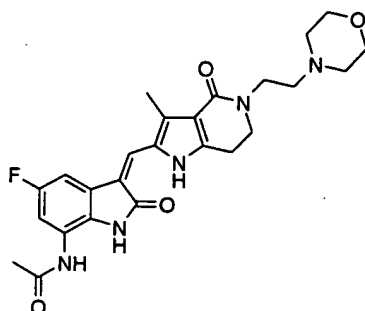
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-6-amino-1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 39,8%) na forma de um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □ 486[M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,101 (s, 1H, -ArH), 7,795~7,787 (d, 1H, -CH=C), 7,301~7,276 (dd, 1H, -ArH), 6,863~6,843 (dd, 1H, -ArH), 3,632~3,506 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,023~2,990 (t, 2H, -CH₂), 2,540 (s, 3H, -CH₃), 2,468 (t, 2H, -NCH₂), 2,430 (m, 4H, 2x-NCH₂)

5 Exemplo 18

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-acetamida



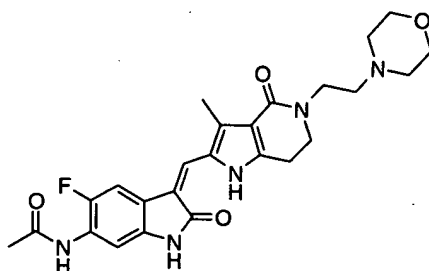
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H- indol-7-il)-acetamida como materiais de partida para produzir a N-{5-fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H- indol-7-il}-acetamida (33 mg, 37 %) na forma de um sólido de cor laranja.

15 MS m/z (ESI) δ 482[M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,740 (s, 1H, -CH=C), 7,587~7,571 (d, 1H, -ArH), 7,391~7,368 (d, 1H, -ArH), 3,635~3,512 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,036~3,002(t, 2H, -CH₂), 2,535(s, 3H, -CH₃), 2,466~2,450 (t, 2H, -NCH₂), 2,428 (m, 4H, 2x-NCH₂), 2,090 (s, 3H, -CH₃CO)

20 Exemplo 19

N-{5-Fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida



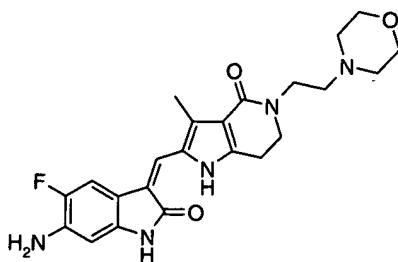
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-1H- indol-6-il)-acetamida como materiais de partida para produzir a N-
 5 {5-fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-
 pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida (35 mg, 39,3 %) na forma de um sólido marrom claro.

MS m/z (ESI) □ 482[M+1]

¹HNMNR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,801~7,773 (d, 1H, -ArH), 7,633 (s, 1H, -
 10 CH=C), 7,600~7,584 (d, 1H, -ArH), 3,623~3,498 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-
 CONCH₂), 3,005~2,973 (t, 2H, -CH₂), 2,511 (s, 3H, -CH₃), 2,465 (t, 2H, -
 NCH₂), 2,429 (m, 4H, 2x-NCH₂), 2,100 (s, 3H, -CH₃CO)

Exemplo 20

2-(6-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2- morfo-
 15 lin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



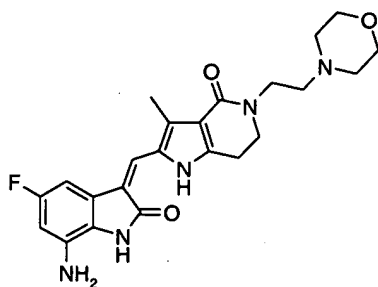
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-fluoro-6-amino-1,3-diidro-indol- 2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(6-amino-5-
 20 fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3- ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-
 1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 50 %) na forma de um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) $\square$ 440[M+1]

^1H NMR(MeOH-*d*6,400MHz) $\square$ 7,500 (s, 1H, -CH=C), 6,786~6,758 (dd, 1H, -ArH), 6,345~6,312 (dd, 1H, -ArH), 3,718~3,630 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,036~3,002 (t, 2H, -CH₂), 2,610~2,576 (t, 2H, -NCH₂), 2,550 (m, 4H, 2x-NCH₂), 2,535 (s, 3H, -CH₃)

Exemplo 21

2-(7-Amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



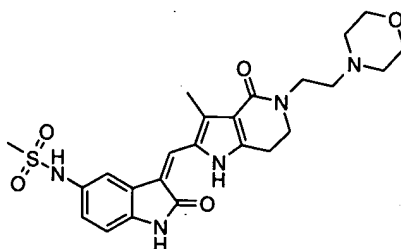
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo [3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-fluoro-7-amino-1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(7-amino-5-fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (35 mg, 43,8 %) na forma de um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) $\square$ 440[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,530~7,502 (d, 1H, -ArH), 7,339 (s, 1H, -CH=C), 6,363~6,344 (d, 1H, -ArH), 3,611~3,494 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 2,970~2,937 (t, 2H, -CH₂), 2,482 (t, 2H, -NCH₂), 2,461 (s, 3H, -CH₃), 2,450 (m, 4H, 2x-NCH₂)

Exemplo 22

N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida



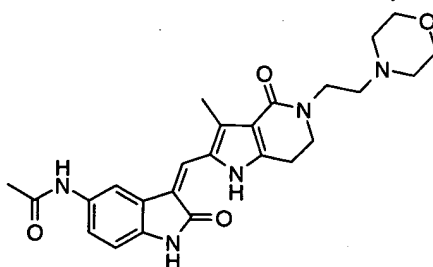
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-metanosulfonamino-1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a N-{3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-metanosulfonamida (42 mg, 47,8 %) na forma de um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 500[M+1]

H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,605 (s, 1H, -CH=C), 7,046~7,027 (d, 1H, -ArH), 6,886~6,866 (d, 1H, -ArH), 6,795~6,775 (d, 1H, -ArH), 3,648~3,485 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,021 (t, 2H, -CH₂), 2,955 (s, 3H, -CH₃SO₂), 2,543 (s, 3H, -CH₃), 2,474 (t, 2H, -NCH₂), 2,443 (m, 4H, 2x-NCH₂)

Exemplo 23

N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida



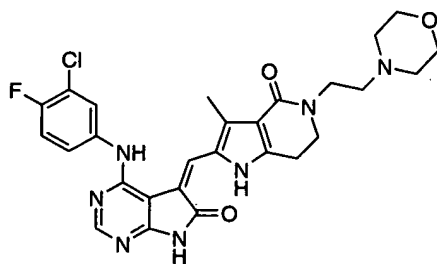
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e N-(2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il)-acetamida como materiais de partida para produzir a N-{3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida (60 mg, 71,2 %) na forma de um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 464[M+1]

H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,835 (s, 1H, -CH=C), 7,498~7,490 (d, 1H, -ArH), 7,293~7,267 (dd, 1H, -ArH), 6,843~6,822 (d, 1H, -ArH), 3,599~3,507 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,017~2,983 (t, 2H, -CH₂), 2,535 (s, 3H, -CH₃), 2,474 (t, 2H, -NCH₂), 2,438 (m, 4H, 2x-NCH₂), 2,033 (s, 3H, -CH₃CO)

Exemplo 24

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrólo [2,3-d]pirimidin-6-ona



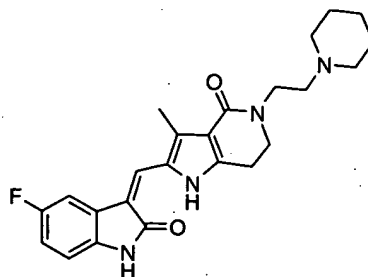
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-diidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona como materiais de partida para produzir a 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetilenone]-5,7-diidro-pirrólo[2,3-d] pirimidin-6-ona (33 mg, 37,9 %) na forma de um sólido marrom.

MS *m/z* (ESI) δ 553[M+1]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,312 (s, 1H, -CH=N), 7,707~7,684 (dd, 1H, -ArH), 7,397~7,333 (m, 3H, -ArH; -CH=C), 3,632~3,497 (m, 8H, 2x-OCH₂; 2x-CONCH₂), 3,041~3,007 (t, 2H, -CH₂), 2,460 (t, 2H, -NCH₂), 2,423 (m, 4H, 2x-NCH₂), 2,376 (s, 3H, -CH₃)

Exemplo 25

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrólo[3,2-c]piridin-4-ona



Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H- pirrol-3-carboxílico (2,67 g, 12,67 mmol) em N, N-dimetilformamida (6,5 ml) e diclorometano (65 ml) foi adicionada com 2-piperidin-1-il-etilamina (1,78 g, 13,9 mmol), cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (4,84 g, 25,34 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (1,71 g, 12,67 mmol) em um banho de gelo/água. Após completar a adição, a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, a seguir, adicionada com água fria (50 ml), e extraída com diclorometano (50 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com bicarbonato de sódio saturado (50 ml), água (50 ml), salmoura (50 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 4-metil-2-[(2-piperdin-1-il-etil carbamoil)-metil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,46 g, 85) na forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

MS m/z (ESI) □ 322[M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4-metil-2-[(2-piperdin-1-il-etil carbamoil)-metil]- 1H-pirrol-3-carboxílico (3,46 g, 10,8 mmol) em tetraidrofurano anidro (20 ml) foi adicionada lentamente em gotas com complexo de borano-tetrafurano 1M em tetrafurano (32,4 ml, 32,4 mmol) sob uma atmosfera de argônio. Após completar a adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e aquecida até refluxo durante outras 5 horas. A mistura foi adicionada com água fria (5 ml) and ácido clorídrico 1N (15 ml) em gotas e agitada durante 5 minutos. A mistura foi ajustada para um pH de 10 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila (10 ml x 5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir o etil éster de ácido 4-metil-2-[2-(2-piperdin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3- carboxílico (3,07 g) na

forma de um óleo marrom que foi usado como tal.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4-metil-2-[2-(2-piperidin-1-il-etilamino)-etil]-1H-pirrol-3-carboxílico (3,07 g, 10 mmol) em tolueno (50 ml) foi adicionada lentamente em gotas com trimetil alumínio 2M em tolueno (10 ml, 20 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e aquecida até refluxo durante outras 4 horas. A mistura da reação foi resfriada até 0°C em banho de gelo/água, adicionada com água fria (50 ml) e agitada durante 5 minutos. A mistura foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (40 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), filtrados através de um tampão de Celite. O filtrado foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para produzir a 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c] piridin-4-ona (2,29 g) na forma de um óleo vermelho que foi usado como tal.

Uma solução agitada de N, N-dimetilformamida (1,68 ml) foi adicionada lentamente em gotas com oxiclreto de fósforo (0,9 ml, 9,65 mmol) sob uma atmosfera de argônio enquanto se mantinha a temperatura a 0°C. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente, e resfriada até 0-5°C em um banho de água com gelo. Uma mistura de 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (2,29 g, 8,77 mmol) em 10,5 ml de N, N-dimetilformamida foi adicionada em gotas à solução acima. Após completar a adição, a mistura foi agitada durante 2 horas a 0°C, adicionada com água fria (5 ml), agitada durante 5 minutos. A mistura resultante foi ajustada para um pH de 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (30 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano: metanol (10:1) como eluentes para produzir o 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol[3,2-c] piridina-2-carbaldeído (989 mg, 3 etapas 31,7 %) na forma de um óleo vermelho

que foi usado como tal.

MS m/z (ESI) □ 290[M+1]

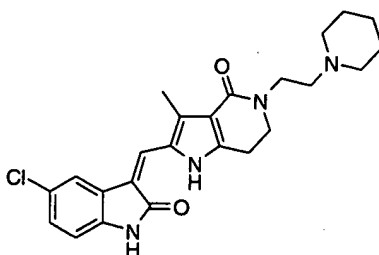
Uma solução agitada of 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7- tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (52 mg, 0,18 mmol),
 5 5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (25 mg, 0,4 mmol) em 0,4 ml de etanol foi adicionada em gotas with piperidina anidra (0,04 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O precipitado foi filtrado sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com etanol anidro (0,2 ml × 5), purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com diclorometano : metanol
 10 (15:1) como eluentes para produzir a 2-(5- fluoro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (30 mg, 38 %) na forma de um sólido amarelo

MS m/z (ESI) □ 423[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- d₆) □ 7,792~7,786 (d, 1H, -ArH), 6,872~6,839
 15 (dd, 1H, -ArH), 3,633~3,600 (t, 2H, -CONCH₂), 3,274 (s, 1H, -CH), 3,027~2,994 (t, 2H, -CH₂), 2,543 (s, 3H, -CH₃), 1,393 (m, 2H, -CH₂)

Exemplo 26

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



20 O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-cloro-1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3- metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-
 25 pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (58 mg, 77,4 %) na forma de um sólido amarelo.

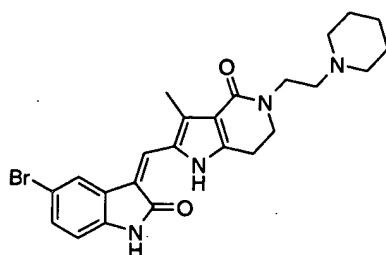
MS m/z (ESI) □ 439[M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ 8,000~7,996 (d, 1H, -ArH), 7,807 (s, 1H, -

CH=C), 7,167~7,141 (dd, 1H, -ArH), 6,891~6,870 (dd, 1H, -ArH), 3,630~3,492 (m, 4H, 2x-CONCH₂), 3,023~2,990 (t, 2H, -CH₂), 2,554 (s, 3H, -CH₃), 2,405 (m, 6H, 3x-NCH₂), 1,393~1,384 (m, 2H, -CH₂)

Exemplo 27

- 5 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



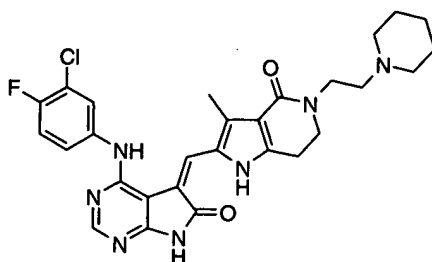
- O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no exemplo 25 with 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-diidro- indol-2-ona como materiais de partida para produzir a 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (62 mg, 75,2 %) na forma de um sólido de cor laranja.

MS m/z (ESI) □ 484[M+1]

- 15 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8,125~8,121 (d, 1H, -ArH), 7,812 (s, 1H, -CH=C), 7,295~7,270 (dd, 1H, -ArH), 6,848~6,827 (d, 1H, -ArH), 3,630~3,494 (m, 4H, 2x-CONCH₂), 3,024~2,990 (t, 2H, -CH₂), 2,551 (s, 3H, -CH₃), 2,401 (m, 6H, 3x-NCH₂), 1,395~1,384 (m, 2H, -CH₂)

Exemplo 28

- 20 4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona



O composto do título foi preparado nas mesmas condições como

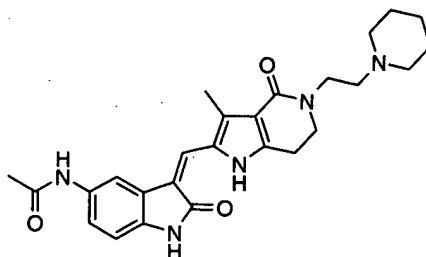
é descrito no Exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-diidro-pirrólo[2,3-d]-pirimidin-6-ona como materiais de partida para produzir a 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrólo[2,3-d] pirimidin-6-ona (44 mg, 46,8 %) na forma de um sólido de cor laranja.

MS m/z (ESI) $\square$ 551[M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 8,310 (s, 1H, -CH=N), 7,713~7,691 (dd, 1H, -ArH), 7,369~7,354 (m, 3H, -ArH; -CH=C), 3,617~3,584 (t, 2H, -CH₂), 3,505~3,472 (t, 2H, -CH₂), 3,029~2,996 (t, 2H, -CH₂), 1,489~1,464 (t, 4H, 2x-CH₂), 1,391~1,369 (dd, 2H, -CH₂)

Exemplo 29

N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida



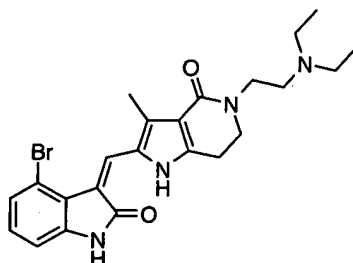
O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-acetamino-1,3-diidro-indol-2-ona como materiais de partida para produzir a N-{3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrólo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida (55 mg, 69,7 %) na forma de um sólido de cor laranja.

MS m/z (ESI) $\square$ 462[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,832 (s, 1H, -CH=N), 7,284~7,263 (dd, 1H, -ArH), 6,833~6,812 (d, 1H, -ArH), 3,618~3,584 (t, 2H, -CH₂), 3,513~3,479 (t, 2H, -CH₂), 3,006~2,971 (t, 2H, -CH₂), 2,028 (s, 3H, -CH₃), 1,483 (m, 4H, 2x-CH₂), 1,377 (m, 2H, -CH₂)

Exemplo 30

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3- metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



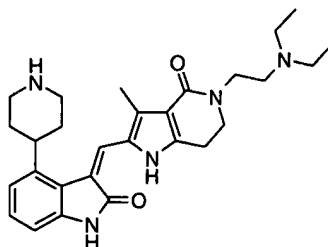
- O composto do título foi preparado nas mesmas condições como é descrito no Exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H- pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-bromo-1,3-diidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US20030225127) como materiais de partida para produzir a 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenemetil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (59 mg, 77,2 %) na forma de um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) □ 472[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆.) □ 8,586 (s, 1H, -CH), 7,242~7,221 (d, 1H, -ArH), 7,099~7,059 (t, 1H, -ArH), 6,952~6,933 (d, 1H, -ArH), 3,646~3,613 (t, 2H, -CH₂), 3,456 (t, 2H, -CH₂), 3,020 (t, 2H, -CH₂), 0,970 (t, 6H, 2×CH₃)

Exemplo 31

5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2- (2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3- ilidenometil) -1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



- Uma suspensão de 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,28 g, 20,4 mmols, preparada de acordo com WO2002055517) em metanol (160 ml), água (70 mL) e ácido acético (30 mL) foi adicionada ácido clorídrico a 37% (2 mL) ed óxido de platina (IV) (360 mg). O sistema foi hidrogenado por três dias. A mistura de reação foi filtrada através de Celite, lavada com metanol. O filtrado foi evaporado e seco sobre pressão reduzida. O resíduo foi

dissolvido em metanol (500 mL) e neutralizado com hidróxido a partir de resina para pH = 9-10. A resina foi filtrada e lavada com metanol, o filtrado foi evaporado e concentrado sob pressão reduzida para dar 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,2 g, 96%) como um sólido branco.

5 MS m/z (ESI) □ 217 [M+1].

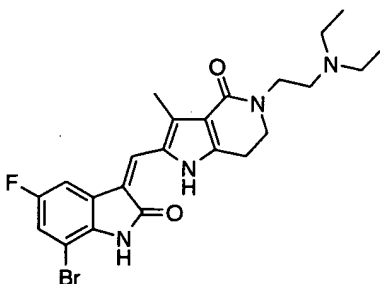
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (20 mg, 26,0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 476 [M+1]

¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,535(s, 1H, -C), 7,148~7,109(d, 1H, -ArH),
15 6,952~6,932(d, 1H, -ArH), 6,779~6,760(d, 1H, -ArH), 3,629~3,595 (t, 2H, -C₂), 3,462~3,427 (t, 2H, -C₂), 2,760~2,703 (t, 2H, -C₂), 1,874~1,844 (d, 2H, -C₂), 0,977~0,942(t, 6H, 2x-C₃)

Exemplo 32

20 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo[3,2-c] piridin-4-ona



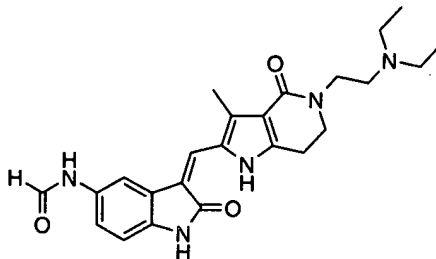
Uma suspensão de 5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 10 mmols) em 15 ml de acetonitrila e N-bromossuccinimida (1,8 g, 10 mmols) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite até o precipitado ser formado. O sólido foi filtrado, lavado com etanol (5 ml) e seco *in vacuo* para dar
25 7-bromo-5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,6 g, 69,6%) como um sólido branco.

O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-7-bromo-1,3-dihidro-indol- 2-ona como materiais de partida para dar 2-(7-bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (62 mg, 78,2%) como um sólido laranja. MS m/z (ESI) □ 490[M+1]

Exemplo 33

N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina-2-ilmetileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}- formamida



Uma solução de anidrido acético (1,6 ml) e ácido fórmico (1,2 ml) foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente, e adicionada com 5-amino - 1,3-dihidro-indol-2-ona (3,56 g, 24 mmols, preparada de acordo com US6114371) em 60 ml de tetrahydrofurano e piperidina (0,04 ml). A mistura resultante foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente até um precipitado ser formado. O sólido foi filtrado e recristalizado a partir de metanol para dar N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida (3,6 g, 85%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) □ 177[M+1]

O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiais de partida para dar N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina-2-ilmetileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il} -formamida (55 mg, 80,6%) como um sólido laranja.

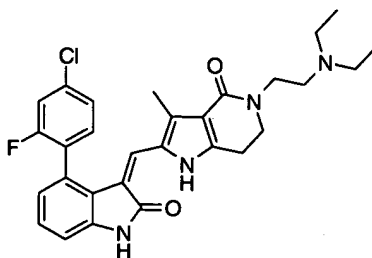
MS m/z (ESI) □ 436[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9,994~9,966(d, 1H, -NH), 7,881(s, 1H, -

ArH), 7,322~7,302(d, 1H, -ArH), 6,874~6,813(d, 1H, -ArH), 3,633~3,599 (t, 2H, -C₂), 3,447 (t, 2H, -C₂), 3,306 (s, 1H, -C), 3,007~2,974(t, 2H, -C₂), 2,518 (s, 3H, -C₃), 0,981~0,947(t, 6H, 2x-C₃)

Exemplo 34

- 5 2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -5-(2- dietilamino-etil) -3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



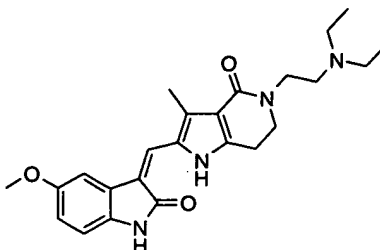
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-
10 1,3- dihidro-indol-2-ona (preparado de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (35 mg, 38,9%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □522[M+1]

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □7,699~7,674(d, 1H, -ArH), 7,519(s, 2H, 2x-ArH), 7,260~7,222(t, 1H, -ArH), 6,994~6,975(d, 1H, -ArH), 6,870~6,851(d, 1H, -ArH), 6,605(d, 1H, -ArH), 3,590~3,421(m, 4H, 2x-CONH₂), 3,295 (s, 3H, -C₃), 2,959 (t, 2H, -C₂), 1,895 (t, 2H, -C₂), 1,236 (t, 2H, -C₂), 0,951 (t, 6H, 2xC₃)

20 Exemplo 35

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

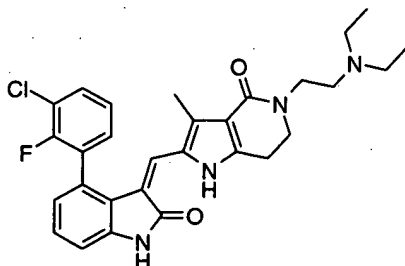
como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-metoxil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparado de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2- (5.2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1.5.6.7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (80 mg, 65,0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 423[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7,685(s, 1H, -C), 7,487~7,481(d, 1H, -ArH), 6,785~6,764(d, 1H, -ArH), 6,728~6,701(d, 1H, -ArH), 3,777(s, 3H, -C₃), 3,630~3,596(t, 2H, -C₂), 2,998~2,964(t, 2H, -C₂), 0,986~0,951(t, 6H, 2 $\times$ -C₃)

Exemplo 36

2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dietilamino-etil) -3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona



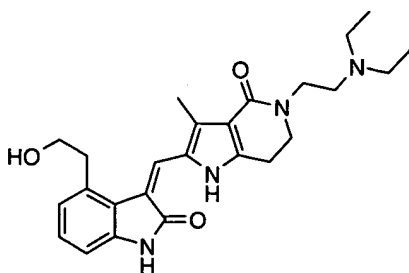
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparado de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7- tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 30,0%) como um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) $\square$ 522[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7,983(s, 1H, -C), 7,585~7,544(m, 1H, -ArH), 7,345(m, 2H, 2 $\times$ -ArH), 7,025~7,005(d, 1H, -ArH), 6,936~6,917(d, 1H, -ArH), 6,871(s, 1H, -C), 3,790 (t, 3H, -C₃), 2,013(t, 3H, -C₃), 1,280 (s, 2H, -C₂)

Exemplo 37

5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3- ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



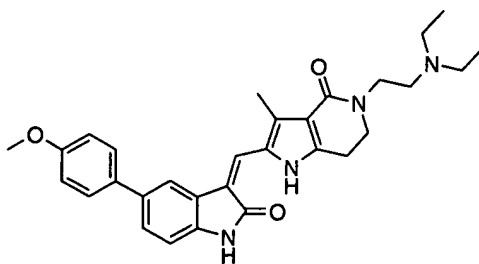
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(2-hidróxi-etil)-1,3-dihidro-indol- 2-ona (preparado de acordo com US2004186160) como mate-
 5 riais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 35,0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □437[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □7,666(s, 1H, -C), 7,070~7,031(s, 1H, -OH),
 10 6,853~6,834(d, 1H, -ArH), 6,760~6,750(d, 1H, -ArH), 3,709 (t, 2H, -C₂), 3,209~3,175 (t, 2H, -C₂), 2,503 (s, 3H, -C₃), 0,829~0,799 (t, 2H, -C₂)

Exemplo 38

5-(2-Dietilamino-etil)-2- [5-(4-metóxi-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló [3,2-c] piridin-4-ona



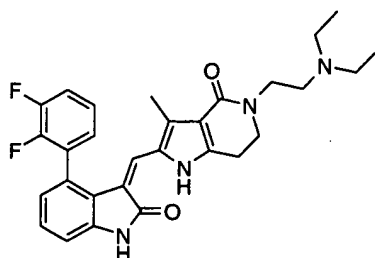
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-(4-metóxi-fenil)-1,3-dihidro- indol-2-ona como materiais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-
 15 2-[5-(4-metóxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro- pirroló [3,2-c] piridin-4-ona (60 mg, 67,0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □499 [M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,851~7,831(d, 1H, -ArH), 7,670(s, 1H, -ArH), 7,602~7,580(d, 2H, 2x-ArH), 7,273~7,253(d, 1H, -ArH), 7,066(s, 1H, -C), 7,036~7,014(d, 2H, 2x-ArH), 3,641~3,607(t, 2H, -C₂), 3,279(s, 3H, -C₃), 3,002(t, 2H, -C₂), 2,535(s, 3H, -C₃), 2,504~2,496(m, 4H, 2x-C₂), 0,970 (t, 6H, 2x-C₃)

Exemplo 39

5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluór-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



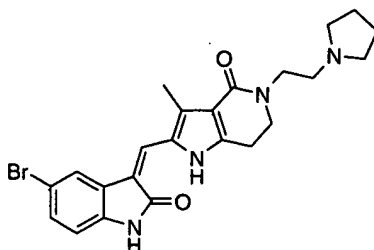
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(2,3-difluór-fenil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparado de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluór-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -3-metil-1,5,6,7-tetrahidro- pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (20 mg, 22,0%) como um sólido amarelo,

MS m/z (ESI) □ 505[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,769(s, 1H, -C), 6,926~6,891(d, 1H, -ArH), 3,614(t, 4H, 2x-C₂), 2,917~2,884(t, 3H, -C₃), 1,932(s, 3H, -C₃), 1,490(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 40

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-

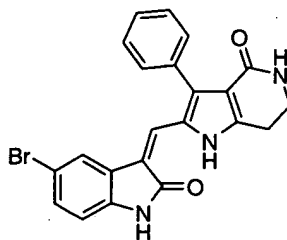
5 [3,2-c] piridin-4-ona (1,33 g, 94,2%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) $\square$ 470 [M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7,53(d, 1H, ArH), 7,35 (s, 1H,C), 6,35 (d,1H, ArH), 5,30(br s,1H, NH_2), 3,60 (t, 2H, C₂), 3,51 (t, 2H, C₂), 2,96 (t, 2H, C₂), 2,60 (t, 2H, C₂), 2,51 (s, 3H, C₃), 2,47 (q, 4H, 2x NC₂), 1,64 $\square$ 1,69 (m, 4H, 2xC₂)

Exemplo 41

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



Uma solução agitada de 2,2-dimetil-[1,3] dioxano-4,6-diona (7,5 g, 52 mmols), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propionico (9,45 g, 50 mmols), 4-dimetilamino piridina (9,6 g) em diclorometano (525 ml) foi adicionada em gotas lentamente com uma solução de cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (11 g, 57,5 mmols) em 352 ml de diclorometano em um banho de água gelada. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, a seguir lavada com 5% de solução aquosa de bissulfato de potássio (300 ml $\times$ 4), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para dar terc-butil éster de ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo- [1,3] dioxin-5-ilideno)-3-hidróxi-propil]-carbâmico o qual foi usado como tal.

25 MS m/z (ESI) $\square$ 316[M+1]

Uma solução agitada de terc-butil éster de ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3] dioxin-5-ilideno)-3- hidróxi-propil]-carbâmico em etanol absoluto (112 ml) foi aquecida até o refluxo a 70 $\square$ durante a noite, e resfriada até

a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanóico (11,22 g, 87%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) $\square$ 258[M-1]

- 5 Uma solução agitada de acetato de sódio anidro (2,66 g, 82 mmols) em 140 ml de água foi adicionada com a solução de etil éster de ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanóico (4,20 g, 16,2 mmols) em 20 ml de etanol absoluto à temperatura ambiente. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada por 5 minutos, adicionada com 2-amino-1-fenil-etanona (2,5 g, 14,6 mmols) e aquecida até o refluxo por 3 horas. A mistura resultante foi adicionada com água (300 ml), extraída com acetato de etila (100 ml $\times$ 3). Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura (50 ml $\times$ 3), secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados para dar etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,0 g, 88,7%).
- 10
- 15

MS m/z (ESI) $\square$ 359[M+1]

- Uma solução agitada de diclorometano (5,5 ml) e N, N-dimetilformamida (0,2 ml) foi adicionada em gotas lentamente com oxicloreto de fósforo (0,184 ml, 2 mmols) sob uma atmosfera de argônio enquanto mantendo a temperatura em $-10 \square \square 0 \square$. Mediante a conclusão da adição, a
- 20 mistura foi agitada por 15 minutos à $-10 \square$, adicionada com a solução de etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (0,36 g, 1 mmol) em diclorometano (2 ml) enquanto mantendo a temperatura em $-10 \square \square 0 \square$ por 1 hora. A seguir a mistura foi agitada por mais 2,5
- 25 horas à temperatura ambiente, adicionada com água gelada, ajustada para pH 11 $\square$ 12 com solução de hidróxido de sódio aquosa a 10%, extraída com acetato de etila (50 ml $\times$ 6), lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)- 5-formil-4-fenil-1H-pirrol-3-
- 30 carboxílico (309 mg, 81,9%) como um óleo vermelho.

MS m/z (ESI) $\square$ 385[M-1]

 Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-(2-terc-

butoxicarbonilamino-etil)-5-formil-4-fenil- 1H-pirrol-3-carboxílico (1,120 g, 3 mmols) em diclorometano (32 ml) foi adicionada em gotas lentamente com ácido trifluoroacético (3,2 ml) à temperatura ambiente. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada por 3 horas, e concentrada para dar etil éster de ácido 2-(2-amino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico o qual foi usado como tal.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-(2-amino-etil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico, monohidrato de hidróxido de lítio (840 mg, 20 mmols) em etanol (20 ml) foi aquecido até o refluxo sob uma atmosfera de argônio por 3 horas. A mistura foi adicionada com água fria (150 ml), agitada por 10 minutos, extraída com diclorometano:metanol =5:1 (50 mlx7), lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado a partir de diclorometano e metanol para dar 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído (280 mg, 38,9%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □241[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) □9,261(s, 1H, -NH), 3,418□3,394(t, 2H, -C₂), 2,882□2,848(t, 2H, -C₂)

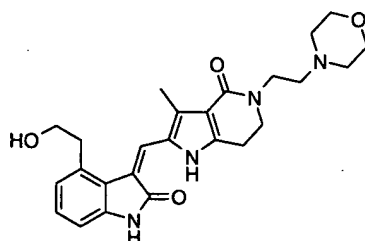
Uma solução agitada de 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrolo[3,2-c] piridina-2-carbaldeído (36 mg, 0,15 mmol), 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (33 mg, 0,146 mmol), piperidina (0,05 ml), N,N-dimetilformamida (0,05 ml) em etanol anidro (0,75 ml) foi aquecida até o refluxo por 2 horas e agitada á temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi filtrada para dar (5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-fenil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (61 mg, 88%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □435[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) □ 7,346~7,341(d, 1H, -ArH), 7,295~7,270(dd, 1H, -ArH), 6,857~6,837(d, 1H, -ArH), 3,033~3,000(t, 2H, -C₂)

Exemplo 42

2-[4-(2-hidróxi-etil) -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil) -1,5,6,7-tetrahydro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



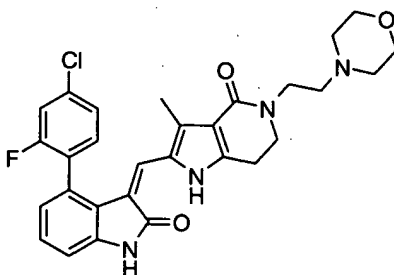
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparada de acordo com US2004186160) como
5 materiais de partida para dar 2-[4-(2-hidroxi-etil)- 2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro- pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 33,3%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 451[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,646(s, 1H, -C), 7,084~7,045(t, 1H, -ArH),
10 6,845~6,826(d, 1H, -ArH), 6,784~6,765(d, 1H, -ArH), 3,752~3,704(t, 2H, -C₂), 3,628~3,594(t, 2H, -C₂), 3,108~3,072(t, 2H, -C₂), 3,020~2,987(t, 2H, -C₂)

Exemplo 43

2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-inol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)- 1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



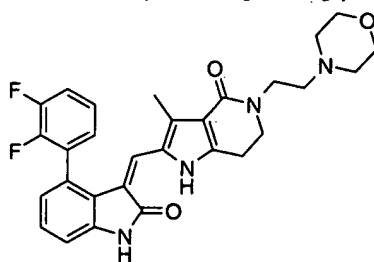
15 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(4-cloro-2-flúor-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-inol-3-ilidenometil] -3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-
20 1,5,6,7- tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 33,3%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 536[M+1]

¹HRMN (400MHz,DMSO-*d*₆) □7,698~7,675(d, 1H, -ArH), 7,260~7,221(t, 1H, -ArH), 6,994~6,975(d, 1H, -ArH), 6,870~6,850(d, 1H, -ArH), 6,607(s, 1H, -C), 3,484~3,444(t, 2H, -C₂), 2,982~2,948(t, 2H, -C₂), 1,893(s, 3H, -C₃)

Exemplo 44

- 5 2-[4-(2,3-difluór-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-*c*] piridin-4-ona



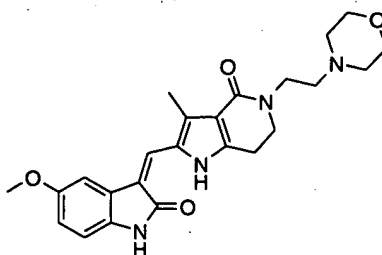
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-*c*] piridina-2-carbaldeído e 4-(2,3-difluór-fenil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(2,3-difluór-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5- (2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7- tetrahidro-pirrolo [3,2-*c*] piridin-4-ona (30 mg, 33,3%) como um sólido amarelo.

MS *m/z* (ESI) □519 [M+1]

- 15 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □7,662~7,596(q, 1H, -ArH), 7,456~7,404(q, 1H, -ArH), 7,334~7,300(t, 1H, -ArH), 7,271~7,233(s, 1H, -ArH), 7,010~6,990(d, 1H, -ArH), 6,891~6,872(d, 1H, -ArH), 6,706(s, 1H, -C), 3,495~3,462(t, 2H, -C₂), 2,982~2,949(t, 2H, -C₂), 1,877(s, 3H, -C₃)

Exemplo 45

- 20 2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil) -1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-*c*] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-

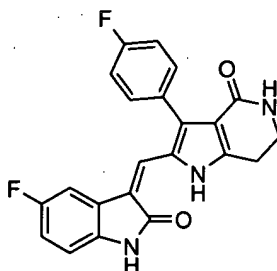
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-metóxi-1,3-dihidro-indol-2-ona) preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil) -1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 33,3%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) 437 [M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,687(s, 1H, -C), 7,488~7,483(d, 1H, -ArH), 6,786~6,765(d, 1H, -ArH), 6,729~6,702(dd, 1H, -ArH), 3,777(s, 3H, -C₃), 3,627~3,594(t, 2H, -C₂), 3,569~3,548(m, 4H, 2x-C₂), 3,534~3,500(t, 2H, -C₂), 3,006~2,973(t, 2H, -C₂), 2,536(s, 3H, -C₃)

Exemplo 46

2-(5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil) -1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



Uma solução agitada de 1,3,5,7-tetraaza-triciclo [3,3,1,1*3,7*] decano (7,2 g, 51,5 mmols) em clorofórmio (250 ml) foi adicionada com 2-bromo-1-(4-flúor-fenil)-etanona (10,85 g, 50 mmols). Mediante a conclusão da adição, a mistura foi aquecida e mantendo a temperatura a 48°, agitada por 3 horas até que um precipitado fosse formado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com clorofórmio para dar bromidrato de 1-(4-flúor-fenil)-2-(1,3,5,7-tetraaza-triciclo [3.3.1.1*3,7*] dec-1-il)-etanona o qual foi usado como tal.

Uma solução agitada de bromidrato de 1-(4-flúor-fenil)-2-(1,3,5,7-tetraaza-triciclo [3.3.1.1*3,7*]dec-1-il)-etanona (17,8 g, 50 mmols) em metanol (100 ml) foi adicionada em gotas lentamente com ácido clorídrico a 12N (50 ml) no banho de gelo/água. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite até que um precipitado se formasse, a seguir filtrada para dar cloridrato de 2-amino-1-(4-

flúor-fenil)-etanona (8,088 g, 85,36%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) $\square$ 154 [M+1]

Uma solução agitada de 2,2-dimetil-[1,3] dioxano-4,6-diona (7,5 g, 52 mmols), ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (9,45 g, 50 mmols), 4-dimetilamino piridina (9,6 g) em diclorometano (525 ml) foi adicionada em gotas lentamente com a solução de cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (11,0 g, 57,5 mmols) em diclorometano (325 ml). Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, lavada com solução aquosa de bissulfato de potássio a 5% (300 ml $\times$ 4), seca, filtrada e concentrada para dar terc-butil éster de ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilideno)-3-hidróxi-propil]-carbâmico (18,75 g, 97%) como um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) $\square$ 314 [M-1]

Uma solução agitada de terc-butil éster de ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilideno)-3-hidróxi-propil]-carbâmico (18,75 g, 50 mmols) em etanol absoluto (112 ml) foi aquecida durante a noite a 70 $\square$. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanóico (14 g, 98%) como um óleo amarelo o qual foi usado como tal.

Uma solução agitada de acetato de sódio anidro (2,05 g, 25 mmols) em água (12,5 ml) foi adicionada com a solução de etil éster de ácido 5-terc-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanóico (3,23 g, 12,5 mmols) em etanol anidro (2 ml), a seguir a mistura foi adicionada com cloridrato de 2-amino-1-(4-flúor-fenil)-etanona (2,37 g, 12,5 mmols), aquecida até o refluxo por 3 horas. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (50 ml $\times$ 3) e os extratos combinados foram lavados com salmoura (50 ml $\times$ 3), secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (4,3 g, 91,7%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 375 [M-1]

Uma solução agitada de diclorometano (5 ml) e N, N-dimetilformamida (0,6 ml) foi adicionada em gotas lentamente com oxicloreto

de fósforo (0,414 ml, 4,5 mmols) sob uma atmosfera de argônio enquanto mantendo a temperatura em $-10 \pm 0^\circ\text{C}$. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada por 15 minutos a -10°C , adicionada com a solução de etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-flúor-fenil)-1H-pirrol-3-carboxílico (1,125 g, 3 mmols) em diclorometano (3 ml) enquanto mantendo a temperatura em $-10 \pm 0^\circ\text{C}$ por 1 hora. A mistura foi agitada por mais 2,5 horas à temperatura ambiente, adicionada com água fria, ajustada para o pH 11 ± 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio, extraída com acetato de etila (50 mlx6), lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-flúor-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,02 g, 84,37%) como um óleo vermelho.

MS m/z (ESI) $\square 403$ [M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-4-(4-flúor-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico (1,02 g, 2,5 mmols) em diclorometano (25 ml) foi adicionada em gotas lentamente com ácido trifluoracético (2,5 ml) à temperatura ambiente. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada por 2 horas, e concentrada para dar etil éster de ácido 2-(2-amino-etil)-4-(4-flúor-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico o qual foi usado como tal.

MS m/z (ESI) $\square 305$ [M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-(2-amino-etil)-4-(4-flúor-fenil)-5-formil-1H-pirrol-3-carboxílico (257,5 mg, 2,5 mmols), monohidrato de hidróxido de lítio (840 mg, 20 mmols) em etanol (95%, 20 ml) foi aquecida até o refluxo sob uma atmosfera de argônio por 3 horas. A mistura foi adicionada com água fria (150 ml), agitada por 10 minutos, extraída com uma mistura solvente de 5 a 1 de diclorometano e metanol (50 mlx7), lavada com salmoura, seco com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado a partir de diclorometano e metanol para dar 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol [3,2-c] piridina-2-carbaldeído (170 mg, 26,3%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) $\square 259$ [M+1]

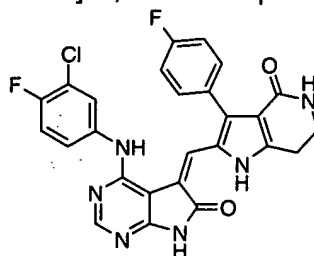
Uma solução agitada de 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído (50 mg, 0,194 mmol), 5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona (28 mg, 0,184 mmol), piperidina (0,05 ml), N,N-dimetilformamida (0,05 ml) em etanol anidro (0,5 ml) foi aquecida até o refluxo por 2 horas e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi filtrada para dar 2-(5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (50 mg, 65,92%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 390[M-1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7,509 $\square$ 7,474(t, 2H, 2x-ArH), 6,984 $\square$ 6,980(t, 1H, -ArH), 6,879 $\square$ 6,847(t, 1H, -ArH), 4,332(s, 1H, -NH), 3,035 $\square$ 3,002 (t, 2H, -C₂)

Exemplo 47

4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino) -5-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-5,7-dihidro-pirrólo [2,3-d] pirimidin-6-ona



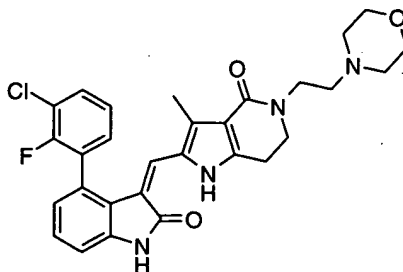
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 46 com 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrólo [2,3-d] pirimidin-6-ona como materiais de partida para dar 4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-5,7-dihidro-pirrólo [2,3-d] pirimidin-6-ona (80 mg, 77,4%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) $\square$ 519[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 11,896(s, 1H, -NH), 9,020(s, 1H, -ArH), 7,220~7,176(t, 1H, -ArH), 7,141~7,097(t, 1H, -ArH), 2,863~2,830(t, 1H, -NH)

Exemplo 48

2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



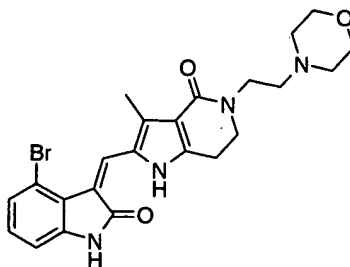
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (54 mg, 62,1%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 536[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,813~7,771(m, 1H, -ArH), 7,279~7,241(t, 1H, -ArH), 7,015~6,996(d, 1H, -ArH), 6,894~6,875(d, 1H, -ArH), 6,666(s, 1H, -C), 3,502~3,469(t, 2H, -C₂), 2,990~2,956(t, 2H, -C₂), 1,885(s, 3H, -C₃) □

Exemplo 49

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US20030225127) como materiais de partida para dar 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-

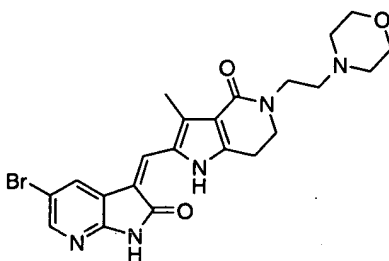
metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (74 mg, 93,6%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 486[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8,587(s, 1H, -C), 7,244~7,223(d, 1H, -ArH),
5 7,101~7,062(t, 1H, -ArH), 6,955~6,936(d, 1H, -ArH), 3,694~3,612(t, 2H, -C₂),
3,048~3,015(t, 2H, -C₂)

Exemplo 50

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



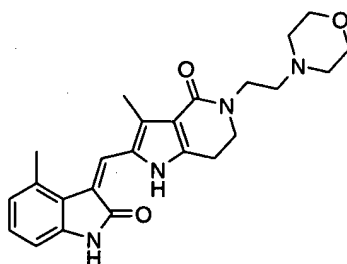
10 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições
como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-
4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-
dihidro-pirrolo[2,3-b] piridin-2-ona (preparada de acordo com *Héterocycles*,
60 (4), 865-877, 2003) como materiais de partida para dar 2-(5-bromo-2-oxo-
15 1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-
1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 33%) como um sólido
amarelo.

MS m/z (ESI) □ 487[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8,487~8,482(d, 1H, -ArH), 8,114~8,109(d,
20 1H, -ArH), 7,882(s, 1H, -C), 3,635~3,601(t, 2H, -C₂), 3,046~3,013(t, 2H, -C₂),
2,545(s, 3H, -C₃)

Exemplo 51

3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



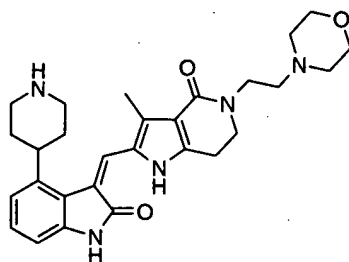
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 3-metil-2-(4-metil-2-oxo- 1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló [3,2-c] piridin-4-ona (50 mg, 73,3%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 421[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,567(s, 1H, -C), 7,082~7,043(t, 1H, -ArH), 6,843~6,824(d, 1H, -ArH), 6,7896,769(d, 1H, -ArH), 3,636~3,602(t, 2H, -C₂), 3,026~2,993(t, 2H, -C₂), 2,595(s, 3H, -C₃)

Exemplo 52

3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)- 2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2- dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló [3,2-c] piridin-4-ona



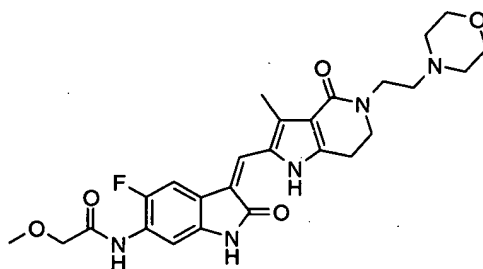
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2- ona como materiais de partida para dar 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) - 1,5,6,7-tetrahidro-pirroló [3,2-c] piridin-4-ona (34 mg, 42,9%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 490[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □7,517(s, 1H, -C), 7,171~7,130(t, 1H, -ArH), 6,945~6,926(d, 1H, -ArH), 6,803~6,783(d, 1H, -ArH), 3,633~3,600(t, 2H, -C₂), 3,028~2,296(t, 2H, -C₂), 1,942~1,916(m, 2H, -C₂), 1,754~1,725(m, 2H, -C₂)

Exemplo 53

- 5 N-{5-flúor-3-[3-metil-5- (2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}- 2-metóxi- acetamida



- Uma solução agitada de 6-amino-5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,028 g, 12,2 mmols) obtida a partir do exemplo 7 em 30 ml de tetrahidrofurano foi adicionada com piperidina (1,3 ml). A mistura foi resfriada até -50□ em um banho de gelo seco-etanol e adicionada com cloreto de metoxiacetila (1,35 g, 12,5 mmols) em 20 ml de tetrahidrofurano em gotas. Mediante a conclusão da adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite até que o precipitado fosse formado. O sólido foi filtrado, lavado com água e recristalizado a partir de metanol para dar N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metóxi-acetamida (2,0 g, 69,2%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI)□237[M-1]

- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H- indol-6-il)-2-metóxi-acetamida como materiais de partida para dar N-{5-flúor-3-[3-metil-5- (2-morfolin-4-il-etil)- 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-metóxi-acetamida (70 mg, 84,4%) como um sólido marrom.

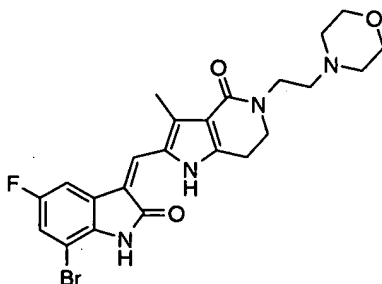
MS m/z (ESI)□512[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □9,325(s, 1H, -NH), 7,879~7,851(d, 1H, -

ArH), 7,679(s, 1H, -C), 7,586~7,548(d, 1H, -ArH), 4,064(s, 2H, -C₂), 3,632~3,599(t, 2H, -C₂), 3,021~2,988(t, 2H, -C₂)

Exemplo 54

2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo- 1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



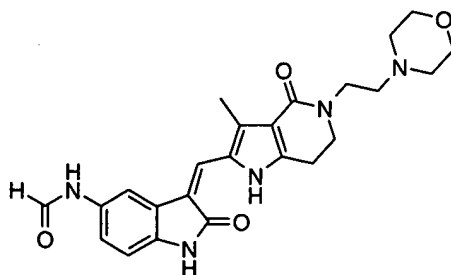
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-7-bromo-1,3-dihidro-indol- 2-ona como materiais de partida para dar 2-(7-bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (73 mg, 89,5%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) □ 504[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,892~7,870(d, 1H, -ArH), 7,809(s, 1H, -C), 7,285~7,256(dd, 1H, -ArH), 3,646~3,612(t, 2H, -C₂), 3,061~3,027(t, 2H, -C₂), 2,558(s, 3H, -C₃)

Exemplo 55

N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il} -formamida



20

O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(2-oxo-2,3-

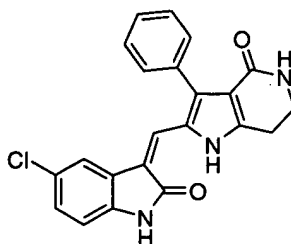
dihidro-1H-indol-5-il)- formamida como materiais de partida para dar N-{3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)- 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3- dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (62 mg, 85,1%) como um sólido laranja.

5 MS m/z (ESI) $\square$ 450[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 8,248(s, 1H, -C), 7,889(t, 1H, -ArH), 7,515(s, 1H, -CO), 7,329~7,308(m, 1H, -ArH), 3,637~3,603(t, 2H, -C₂), 3,025~2,991(t, 2H, -C₂) $\square$

Exemplo 56

10 2-(5-Cloro-2-oxo- 1,2-dihidro-indol -3-ilidenometil)-3-fenil -1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 41 com 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[3,2-c] piridina-2- carbaldeído e 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como

15 materiais de partida para dar 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-fenil-1,5,6,7-tetrahidro- pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (22 mg, 31,9%) como um sólido amarelo.

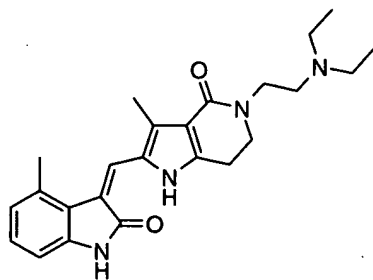
MS m/z (ESI) $\square$ 390[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7,428~7,407(m, 1H, -ArH), 7,174~7,149(dd, 1H, -ArH), 6,903~6,883(d, 1H, -ArH), 3,039~3,006(t, 2H, -C₂)

20

Exemplo 57

5-(2-Dietilamino-etil) -3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



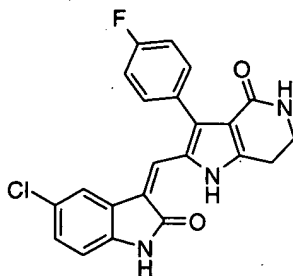
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 52,5%) como um sólido amarelo claro.

MS m/z (ESI) 407[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,697(s, 1H, -C), 7,455(s, 3H, -C₃), 7,109(d, 1H, -ArH), 1,060(s, 2H, -C₂)

Exemplo 58

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 46 com 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetrahidropirrol[3,2-c]piridin-4-ona (32 mg, 34,2%) como um sólido amarelo.

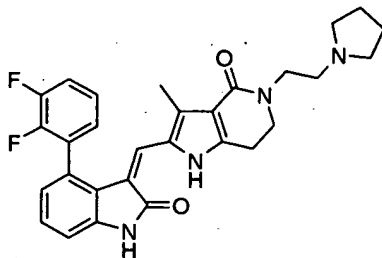
MS m/z (ESI) 408[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7,426(s, 1H, -C), 7,176~7,158(d, 1H, -ArH), 6,898~6,882(d, 1H, -ArH), 4,332(s, 1H, -NH), 3,032~3,006(t, 2H, -C₂),

1,066~1,038(t, 2H, -C₂)

Exemplo 59

2-[4-(2,3-difluór-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



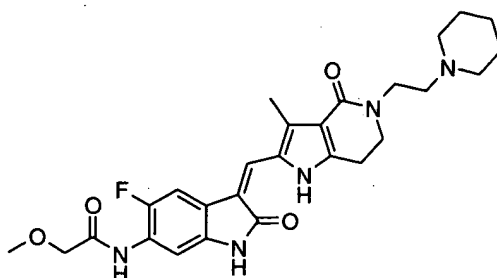
- 5 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(2,3-difluór-fenil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(2,3-difluór-fenil) -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 33,3%) como um sólido amarelo.
- 10

MS m/z (ESI) □ 503[M+1]

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,656□7,604(dd, 1H, -ArH), 7,450□7,408 (dd, 1H, -ArH), 7,330□7,302(t, 1H, -ArH), 7,266□7,234(t, 1H, -ArH),
- 15 7,008□6,992(d, 1H, -ArH), 6,888□6,874 (d,1H, -ArH), 6,706(s, 1H, -C), 3,576□3,550 (t, 2H, -C₂), 3,484,3,456 (t, 2H, -C₂), 2,970□2,944 (t, 2H, -C₂), 2,546 (t, 2H, -C₂), 1,876 (s, 3H, -C₃), 1,656 (q, 4H, 2×C₂)

Exemplo 60

- N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-metóxi- acetamida
- 20



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

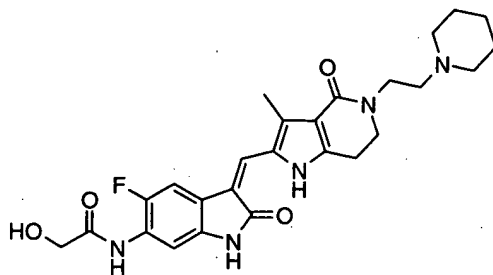
como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metóxi-acetamida como materiais de partida para dar N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-metóxi-acetamida (55 mg, 55,0%) como um sólido marrom.

MS m/z (ESI) $\square$ 510[M+1]

$^1\text{HMRN}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7,749~7,822(d, 1H, -ArH), 7,550~7,543(d, 1H, -ArH), 4,046~4,052(d, 2H, -OC₂), 3,613~3,579(t, 2H, -C₂), 3,395(s, 3H, -C₃), 3,001~3,967(t, 2H, -C₂), 2,084(s, 1H, -NH), 1,480~1,468 (m, 4H, 2x-C₂), 1,380~1,368 (d, 2H, -C₂)

Exemplo 61

N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-hidróxi-acetamida



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-metóxi-acetamida (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-acetamida (52 mg, 52,7%) como um sólido amarelo.

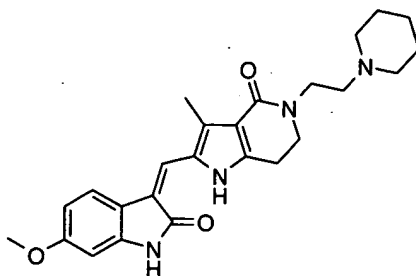
MS m/z (ESI) $\square$ 496[M+1]

$^1\text{HMRN}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7,877~7,849(d, 1H, -ArH), 7,725~7,709(d, 1H, -ArH), 4,036(s, 2H, -C₂), 3,617~3,585(t, 2H, -C₂), 3,510~3,477(t, 2H, -C₂), 2,086(s, 4H, 2x-C₂), 1,482~1,472(t, 4H, 2x-C₂), 1,382~1,370(t, 2H, -C₂),

1,151(s, 1H, -OH)

Exemplo 62

2-(6-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirroló [3,2-c] piridin-4-ona

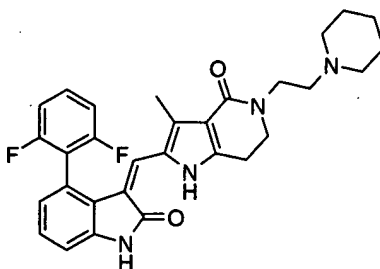


5 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 6-metóxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com *Journal of Organic Chemistry*, 70(5), 1828-1834, 2005) como materiais de partida para dar 2-(6-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (51 mg, 61,8%) como um sólido laranja. MS m/z (ESI) □ 435[M+1]

15 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,690~7,669(d, 1H, -ArH), 6,601~6,574(dd, 1H, -ArH), 6,477~6,471(d, 1H, -ArH), 3,763(s, 3H, -OC₃), 3,611~3,576(t, 2H, -C₂), 2,984~2,951(t, 2H, -C₂), 2,087(s, 3H, -C₃), 1,492~1,466(t, 4H, 2x-C₂), 1,381~1,368(d, 2H, -C₂)

Exemplo 63

2-[4-(2,6-difluór-fenil)- 2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



20 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(2,6-difluór-

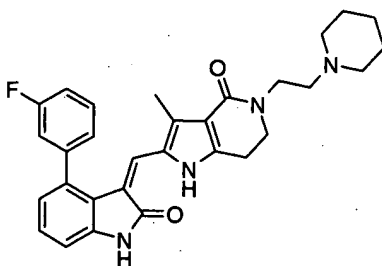
fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(2,6-difluór-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (70 mg, 70,7%) como um sólido laranja.

5 MS m/z (ESI) □ 517[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,681~7,639(t, 1H, -ArH), 7,285~7,247(t, 1H, -ArH), 7,029~7,009(d, 1H, -ArH), 6,912~6,894(t, 1H, -ArH), 6,641(s, 1H, -C), 3,572~3,539(t, 2H, -C₂), 2,974~2,941(t, 2H, -C₂), 1,842(s, 3H, -C₃), 1,462~1,365(t, 4H, 2x-C₂)

10 Exemplo 64

2-[4-(3-flúor-fenil)-2-oxo-1,2- dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



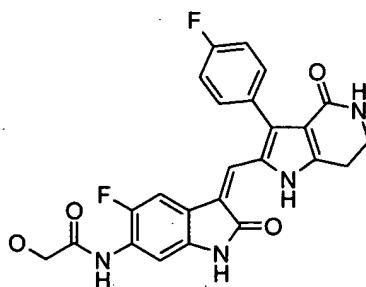
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(3-flúor-fenil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(3-flúor-fenil)- 2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (63 mg, 60,7%) como um sólido laranja.

20 MS m/z (ESI) □ 499[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7,591~7,571(dd, 1H, -ArH), 7,235~7,197(t, 1H, -ArH), 6,983~6,945(d, 1H, -ArH), 3,564~3,531(t, 2H, -C₂), 2,957~2,923(t, 2H, -C₂), 1,454~1,441(t, 4H, 2x-C₂), 1,072~1,037(t, 2H, -C₂)

Exemplo 65

25 N-{5-flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]- 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-hidróxi-acetamida



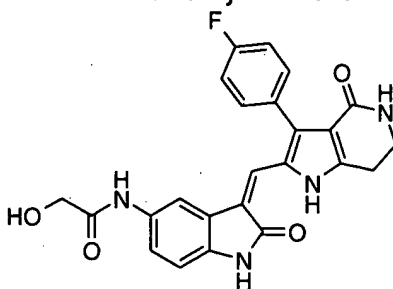
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 46 com 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2- hidróxi-acetamida como materiais de partida para dar N-{5-flúor-
 5 3-[3-(4-flúor-fenil)-4- oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-acetamida (72 mg, 80,6%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □ 465[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 9,294(s, 1H, -NH), 7,944(s, 1H, -C),
 10 7,742~7,726(d, 1H, -ArH), 7,282~7,237(d, 1H, -ArH), 4,027(s, 1H, -NH), 3,019~2,985(t, 2H, -C₂)

Exemplo 66

N-{3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}- 2-hidróxi-acetamida



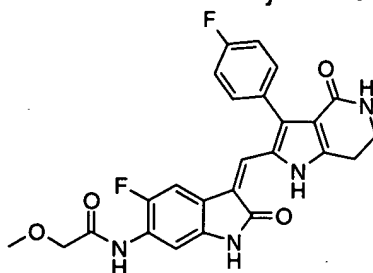
15 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 46 com 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 2-hidróxi-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)- acetamida como materiais de partida para dar N-{3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7- tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-
 20 2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-2-hidróxi-acetamida (50 mg, 47,0%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □ 447[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 14,052(s, 1H, -NH), 9,552(s, 1H, -NH), 7,618(s, 1H, -NH), 7,420~7,376(d, 1H, -ArH), 7,110(s, 1H, -C), 6,839~6,818(d, 1H, -ArH), 5,604~5,575(t, 2H, -C₂)

Exemplo 67

- 5 N-{5-flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-metóxi-acetamida



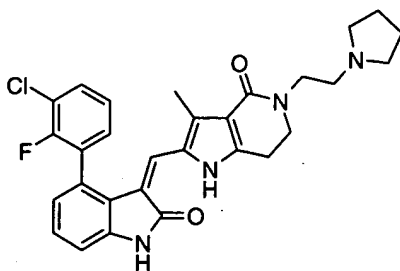
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 46 com 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2- metoxi-acetamida como materiais de partida para dar N-{5-flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)- 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3- dihidro- 1H-indol-6-il}-2-metóxi-acetamida (50 mg, 54,4%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 479[M+1]

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 9.293(s, 1H, -NH), 7.594~7.578(d, 1H, -ArH), 7.167(s, 1H, -C), 4.332(s, 2H, 2x-NH), 3.020~1.987(t, 2H, -C₂)

Exemplo 68

2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



- 20 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-2-

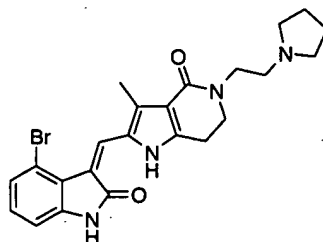
flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (24 mg, 28.5%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 520[M+1]

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.278~7.239(t, 1H, -ArH), 7.016~6.997(d, 1H, -ArH), 6.885~6.866(d, 1H, -ArH), 6.656~6.652(d, 1H, -ArH), 3.579~3.545(t, 2H, -C₂), 2.972~2.938(t, 2H, -C₂), 1.872(s, 3H, -C₃), 1.650(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 69

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



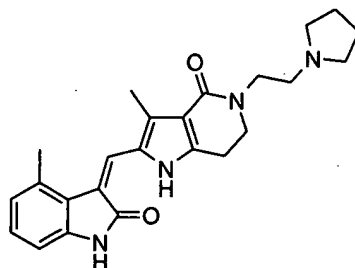
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US20030225127) como materiais de partida para dar 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (44 mg, 74.4%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 470[M+1]

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.238~7.218(d, 1H, -ArH), 7.101~7.060(t, 1H, -ArH), 6.959~6.939(d, 1H, -ArH), 3.631~3.598(t, 2H, -C₂), 3.032~3.001(t, 2H, -C₂), 2.482(s, 3H, -C₃), 1.682(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 70

3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



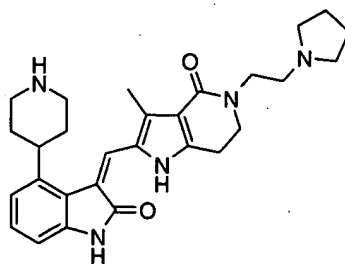
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-metil-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (32 mg, 62.8%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 405[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.555(s, 1H, -C), 7.077~7.039(t, 1H, -ArH), 6.837~6.818(d, 1H, -ArH), 6.788~6.769(d, 1H, -ArH), 3.623~3.588(t, 2H, -C₂), 3.523~3.488(t, 2H, -C₂), 3.007~2.974(t, 2H, -C₂), 1.668(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 71

3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



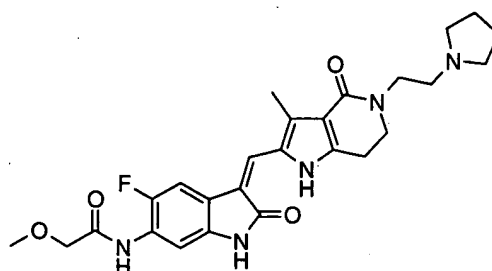
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro- indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (18 mg, 30.2%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 474[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.53(d, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H,C), 6.35 (d,1H, ArH), 5.30(br s,1H, NH₂), 3.60 (t, 2H, C₂), 3.51 (t, 2H, C₂), 2.96 (t, 2H, C₂), 2.60 (t, 2H, C₂), 2.51 (s, 3H, C₃), 2.47 (q, 4H, 2x NC₂), 1.64 $\square$ 1.69 (m, 4H, 2xC₂).

5 Exemplo 72

N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metóxi- acetamida



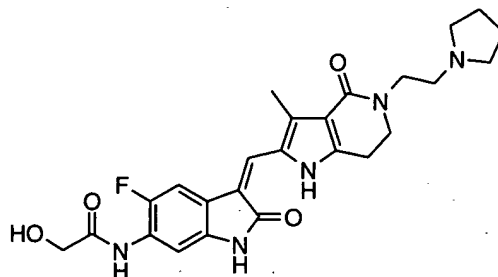
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H- indol-6-il)-2-metóxi-acetamida como materiais de partida para dar N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5- (2-pirrolidin-1-il-etil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-metóxi-acetamida (51 mg, 81.7%) como um sólido marrom.

MS m/z (ESI) $\square$ 496[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.859~7.831(d, 1H, -ArH), 7.661(s, 1H, -C), 7.558~7.542(d, 1H, -ArH), 3.621~3.587(t, 2H, -C₂), 3.520~3.486(t, 2H, -C₂), 3.391(s, 3H, -OC₃), 3.004~2.971(t, 2H, -C₂), 1.669(m, 4H. 2x-C₂)

20 Exemplo 73

N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-hidróxi- acetamida



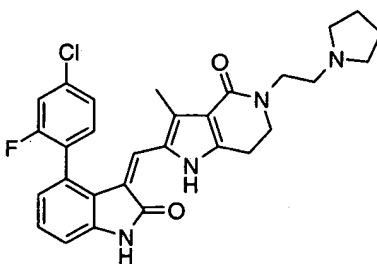
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H- indol-6-il) -2-hidróxi-acetamida como materiais de partida para dar N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 5 pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il} -2-hidróxi-acetamida (40 mg, 43%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 482[M+1]

¹HRMN (400MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.887~7.859(d, 1H, -ArH), 7.719~7.703(d, 1H, -ArH), 7.660(s, 1H, -C), 4.046~4.019(d, 2H, -C₂), 3.621~3.588 (t, 2H, -C₂), 3.527~3.492 (t, 2H, -C₂), 3.008~2.974 (t, 2H, -C₂)
 10

Exemplo 74

2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil] -3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



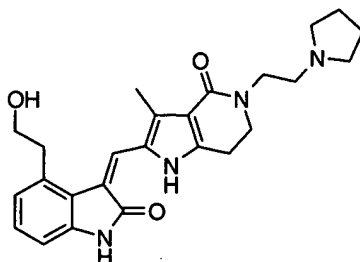
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil) -
 15
 20 1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (35 mg, 51.6%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 520[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.694~7.676(d, 1H, -ArH), 7.530~7.492(m, 2H, 2x-ArH), 7.254~7.222(t, 1H, -ArH), 6.990~6.976(d, 1H, -ArH), 6.866~6.850(d, 1H, -ArH), 6.606(s, 1H, -C), 3.578~3.550(t, 2H, -C₂), 3.488~3.462(t, 2H, -C₂), 2.970~2.944(t, 2H, -C₂), 1.892(s, 3H, -C₃)

Exemplo 75

2-[4-(2-hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



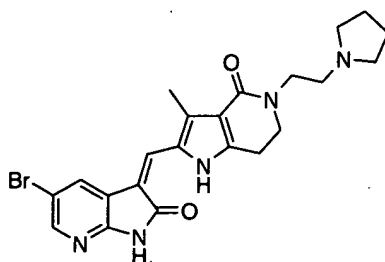
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(2-hidróxi-etil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparada de acordo com US2004186160) como materiais de partida para dar 2-[4-(2-hidróxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro- pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 30.0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 435[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) $\square$ 7.644(s, 1H, -C), 7.078~7.046(t, 1H, -ArH), 6.842~6.826(t, 1H, -ArH), 6.780~6.764 (t, 1H, -ArH), 4.880~4.862(t, 1H, -OH), 3.746~3.706(q, 2H, -C₂), 3.620~3.592(t, 2H, -C₂), 3.520~3.492(t, 2H, -C₂), 3.102~3.072(t, 2H, -C₂), 3.006~2.978(t, 2H, -C₂), 1.668(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 76

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



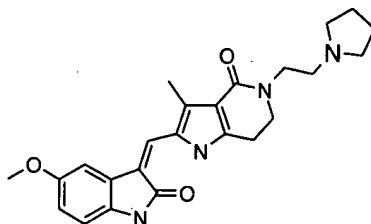
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-2-onacomo materiais de partida para dar 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (35 mg, 37.0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 471[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8.116~8.112(d, 1H, -ArH), 7.886(s, 1H, -ArH), 3.628~3.602(t, 2H, -C₂), 3.522~3.494(t, 2H, -C₂), 3.036~3.008(t, 2H, -C₂), 2.582~2.534(m, 4H, 2x-C₂), 2.502~2.482(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 77

2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-metóxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (30 mg, 33,0%) como um sólido amarelo.

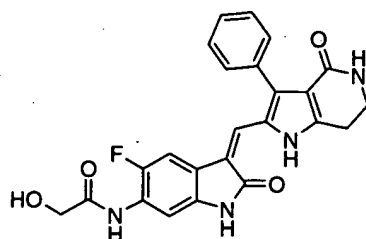
MS m/z (ESI) □ 421[M+1]

¹HRMN (400 MHz ,DMSO-*d*₆) □ 7.694~7.676(d, 1H, -ArH), 7.496 (s, 1H, -C),

6.594~6.572 (d, 1H, -ArH), 6.454~6.450(d, 1H, -ArH), 3.762(s, 3H, -C₃), 3.612~3.584(t, 2H, -C₂), 3.520~3.492(t, 2H, -C₂), 2.982~2.956(t, 2H, -C₂), 1.676 (m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 78

- 5 N-[5-flúor-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno) -2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidróxi-acetamida



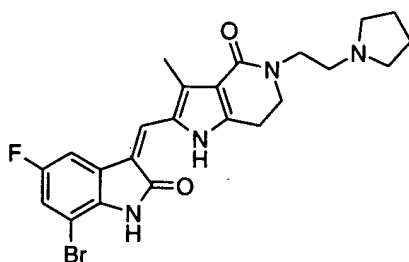
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 41 com 4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina-2- carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidroxi-acetamida como materiais de partida para dar N-[5-flúor-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-hidróxi-acetamida (39 mg, 92%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □ 447[M+1]

- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.946(s, 1H, -NH), 7.750~7.733(d, 1H, -ArH), 7.241~7.214(d, 1H, -ArH), 7.173(s, 1H, -ArH), 4.028(s, 2H, -C₂), 3.027~2.993(t, 2H, -C₂)

Exemplo 79

- 20 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-7-bromo-

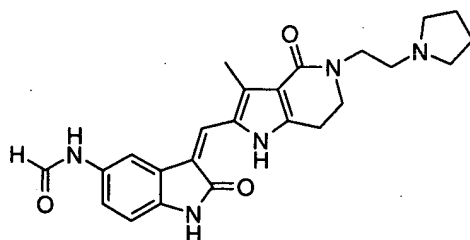
1,3-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-2-ona como materiais de partida para dar 2-(7-bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (54 mg, 87.9%) como um sólido laranja.

5 MS m/z (ESI) $\square$ 488[M+1]

^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7.53(d, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H,C), 6.35 (d,1H, ArH), 5.30(br s,1H, NH₂), 3.60 (t, 2H, C₂), 3.51 (t, 2H, C₂), 2.96 (t, 2H, C₂), 2.60 (t, 2H, C₂), 2.51 (s, 3H, C₃), 2.47 (q, 4H, 2x NC₂), 1.64 $\square$ 1.69 (m, 4H, 2xC₂)

10 Exemplo 80

N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]- 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida



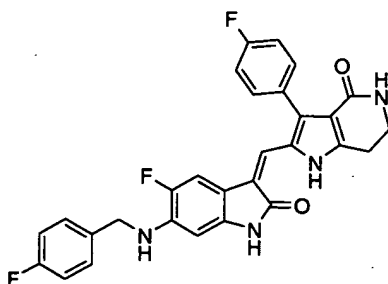
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)- formamida como materiais de partida para dar N-{3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (48 mg, 87.9%) como um sólido laranja.

20 MS m/z (ESI) $\square$ 434[M+1]

^1H RMN (400 MHz,DMSO-*d*6) $\square$ 7.874~7.870(d, 1H, -ArH), 7.508(s, 1H, -C), 7.336~7.310(dd, 1H, -ArH), 1.666~1.659(m, 6H, 3xC₂)

Exemplo 81

25 2-[5-flúor-6-(4-flúor-benzilamino)- 2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



Uma solução agitada de 6-amino-5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona (2.26 g, 13.6 mmols) obtida a partir do exemplo 6 em 40 ml de etanol foi adicionada com 4-flúor-benzaldeído (1.5 ml, 13,6 mmols) a 0° em um banho de água gelada. A solução resultante foi agitada por 1 hora, adicionada com boroidreto de sódio (1.08 g, 28.5 mmols) e aquecida até o refluxo durante a noite. A mistura resultante foi adicionada com água até que um precipitado fosse formado. O solido foi filtrado e lavado com água (50 ml x3). O bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel com diclorometano e metanol (20:1) como eluentes para dar 5-flúor-6-(4-flúor-benzilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,67 g, 45%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) 275[M+1]

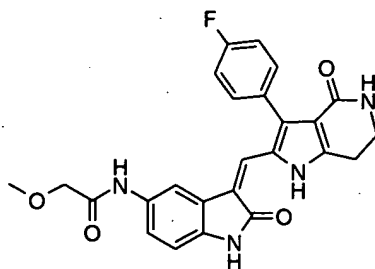
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 46 com 3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-6-(4-flúor-benzilamino) -1,3-dihidro- indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-[5-flúor-6-(4-flúor-benzilamino)-2-oxo- 1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (34 mg, 43.5%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) 515[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9.020(s, 1H, -ArH), 7.220-7.176(t, 1H, -ArH), 7.141-7.097(t, 1H, -ArH), 2.863-2.830(t, 1H, -NH)

Exemplo 82

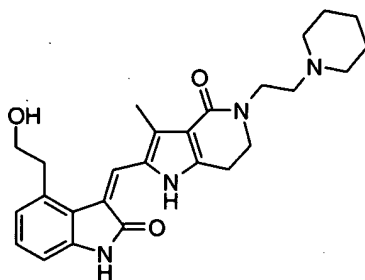
N-{3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-il-metileno] -2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il} -2-metóxi-acetamida



1H, -ArH), 7.281~7.243(t, 1H, -ArH), 7.019~6.999(dd, 1H, -ArH), 6.896~6.877(d, 1H, -ArH), 3.575~3.541 (t, 2H, -C₂), 2.977~2.944 (t, 2H, -C₂), 2.077~1.969 (t, 2H, -C₂), 1.869 (s, 3H, -C₃)

Exemplo 84

- 5 2-[4-(2-hidróxi-etil)-2-oxo- 1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2- piperidín-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



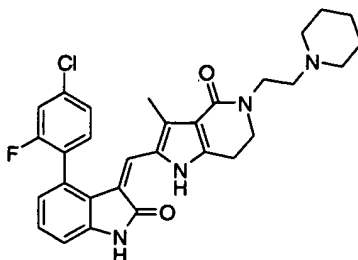
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidín-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(2-hidróxi-etil)-1,3-dihidro- indol-2-ona (preparada de acordo com US2004186160) como materiais de partida para dar 2-[4-(2,3-difluór-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidín-1-il-etil)-1,5,6,7- tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (70 mg, 70,7%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) □ 449[M+1]

- 15 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.630(s, 1H, -C), 7.091~7.052(t, 1H, -ArH), 6.846~6.828(d, 1H, -ArH), 6.795~6.776(d, 1H, -ArH), 3.732~3.695 (t, 2H, -C₂), 3.614~3.580 (t, 2H, -C₂), 3.105~3.068 (t, 2H, -C₂), 3.007~2.973 (t, 2H, -C₂), 2.469 (s, 3H, -C₃), 1.491~ 1.466(q, 4H, 2x-C₂), 1.377~1.366 (t, 2H, -C₂)

Exemplo 85

- 20 2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidín-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

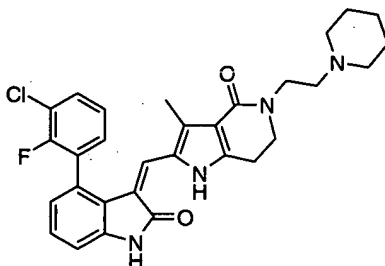
como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(4-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (45 mg, 44.2%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 534[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.690~7.665(d, 1H, -ArH), 7.248~7.229(t, 1H, -ArH), 7.004~6.984(d, 1H, -ArH), 6.871~6.852(d, 1H, -ArH), 6.604(s, 1H, -NH), 3.574~3.544 (t, 2H, -C₂), 2.955~2.940(t, 2H, -C₂), 1.887(s, 3H, -C₃), 1.365(t, 2H, -C₂).

Exemplo 86

2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)- 1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-1,3- dihidro-indol-2-ona (preparado de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(3-cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (40 mg, 53.1%) como um sólido laranja.

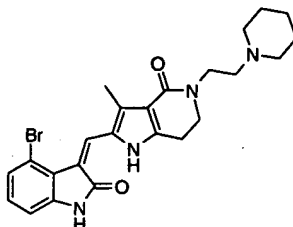
MS m/z (ESI) □ 534[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.773~7.755(m, 1H, -ArH), 7.281~7.243(t, 1H, -ArH), 7.021~7.001(d, 1H, -ArH), 6.886~6.867(d, 1H, -ArH), 6.656~6.652(d, 1H, -ArH), 3.575~3.541(t, 2H, -C₂), 2.974~2.941(t, 2H, -C₂),

1.869(s, 3H, -C₃), 1.470~1.459(m, 4H, 2x-C₂), 1.373~1.361(m, 2H, -C₂)

Exemplo 87

2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



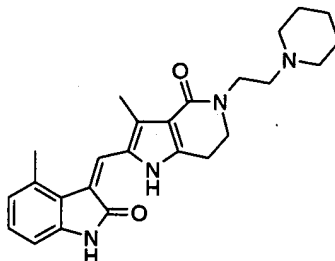
- 5 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US20030225127) como materiais de partida para dar 2-(4-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona (58 mg, 84.9%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 484[M+1]

- ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8.575(s, 1H, -C), 7.239~7.218(d, 1H, -ArH), 7.099~7.060(t, 1H, -ArH), 6.957~6.938(d, 1H, -ArH), 3.629~3.595 (t, 2H, -C₂), 3.029~2.996(t, 2H, -C₂), 2.483(s, 3H, -C₃), 1.505~1.452(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 88

3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-ona



- 20 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-

piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (41 mg, 75,9%) como um sólido amarelo.

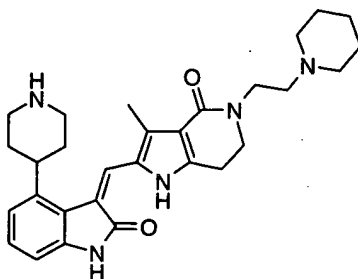
MS m/z (ESI) 419[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.558(s, 1H, -C), 7.081~7.043(t, 1H, -ArH),

5 6.841~6.822(d, 1H, -ArH), 6.794~6.775(d, 1H, -ArH), 3.618~3.584 (t, 2H, -C₂), 3.009~2.975(t, 2H, -C₂), 2.585(s, 3H, -C₃), 2.461(s, 3H, -C₃), 1.486~1.473(m, 4H, 2x-C₂), 1.384~1.373(m, 2H, -C₂)

Exemplo 89

3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-
10 din-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



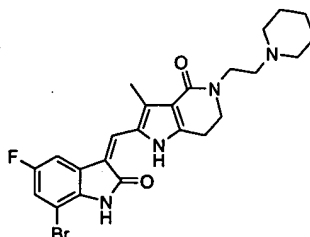
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirroló [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piperidin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-onacomo materiais de partida para dar 3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidropirroló [3,2-c] piridin-4-ona (18 mg, 27.9%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 488[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.505(s, 1H, -C), 7.172~7.133(t, 1H, -ArH),
20 6.946~6.926(d, 1H, -ArH), 6.808~6.789(d, 1H, -ArH), 3.619~3.585 (t, 2H, -
C₂), 3.013~2.980(t, 2H, -C₂), 1.763~1.738(m, 4H, 2x-C₂), 1.379~1.369(m,
2H, -C₂)

Exemplo 90

25 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



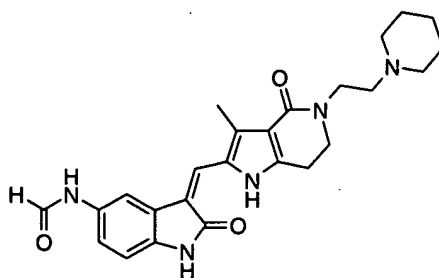
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-7-bromo-1,3-dihidro-indol- 2-ona como materiais de partida para dar 2-(7-bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3- ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (57 mg, 87.0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 502[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.891~7.863(dd, 1H, -ArH), 7.807(s, 1H, -C), 7.283~7.255(dd, 1H, -ArH), 3.638~3.604(t, 2H, -C₂), 3.507~3.462(m, 2H, -C₂), 3.053~3.022 (t, 2H, -C₂), 2.557(s, 3H, -C₃), 1.487(m, 4H, 2x-C₂), 1.384(m, 2H, -C₂)

Exemplo 91

N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida



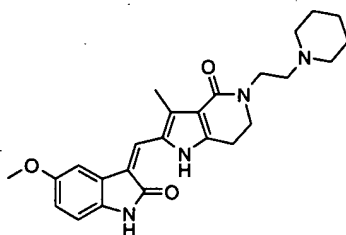
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5- il)-formamida como materiais de partida para dar N-{3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il- etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (34 mg, 78.7%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □ 448[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □10.001(s, 1H, -NH), 8.246~8.242(d, 1H, -ArH), 7.310~7.306(d, 1H, -ArH), 3.629~3.595(t, 2H, -C₂), 3.017~2.984(t, 2H, -C₂), 1.488(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 92

- 5 2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)- 3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-on a



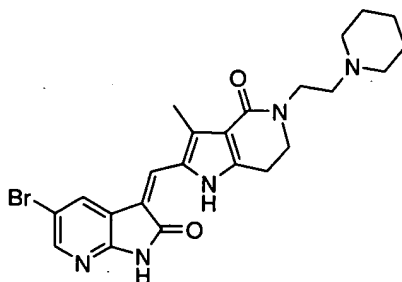
- O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-metoxil-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparada de acordo com US6114371) como materiais de partida para dar 2-(5-metóxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-on a (17 mg, 39.9%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) □435[M+1]

- 15 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □7.698(s, 1H, -C), 7.499~7.493(d, 1H, -ArH), 6.795~6.773(d, 1H, -ArH), 6.739~6.733(d, 1H, -ArH), 3.784(s, 3H, -OC₃), 3.634~3.600(t, 2H, -C₂), 3.012~2.998(m, 2H, -C₂), 2.546(s, 3H, -C₃)

Exemplo 93

- 20 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-on a



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-

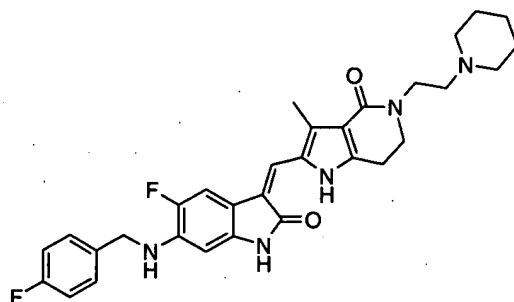
dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-2-onacomo materiais de partida para dar 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo [2,3-b] piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (32 mg, 65.1%) como um sólido laranja.

5 MS m/z (ESI) □ 485[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8.502~8.496(d, 1H, -ArH), 8.126~8.121(d, 1H, -ArH), 7.897(s, 1H, -C), 3.637~3.603(t, 2H, -C₂), 3.050~3.017(t, 2H, -C₂), 2.556(s, 3H, -C₃), 1.489(m, 4H, 2x-C₂), 1.381(m, 2H, -C₂)

Exemplo 94

10 2-[5-flúor-6-(4-flúor-benzilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



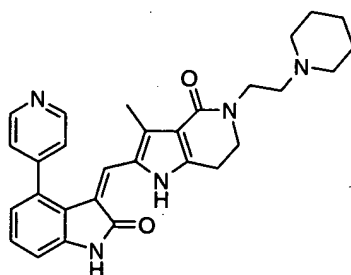
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-6-(4-flúor-benzilamino)- 1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-[5-flúor-6-(4-flúor- benzilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1- il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (44 mg, 65.1%) como um sólido vermelho.

MS m/z (ESI) □ 546[M+1]

20 ¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.614~7.584(d, 1H, -ArH), 6.431(t, 1H, -ArH), 6.056~6.038(d, 1H, -ArH), 4.362~4.347(d, 2H, -C₂), 3.600~3.566(t, 2H, -C₂), 3.485(t, 2H, -C₂), 2.957~2.923(t, 2H, -C₂), 2.467(s, 3H, -C₃), 1.484(m, 4H, 2x-C₂)

Exemplo 95

25 3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



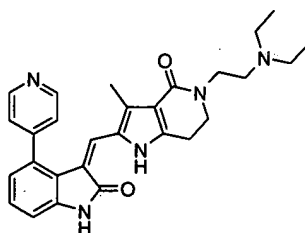
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol -2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como mate-
 5 riais de partida para dar 3-metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (50 mg, 73.1%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) □ 482[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ 6.905~ 6.883(dd, 1H, -ArH),
 10 6.733~6.712(dd, 1H, -ArH), 6.694(s, 1H, -C), 2.864~2.830(t, 2H, -C₂), 1.708(s, 3H, -C₃)

Exemplo 96

5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3- ilidenome-
 til)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



15 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol -2-ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-
 20 indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (48 mg, 64.9□) como um sólido laranja.

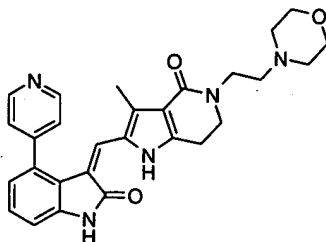
MS m/z (ESI) □ 470[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) □ 8.652~ 8.637(m, 2H, 2x-C), 6.902~

6.880(dd, 1H, -ArH), 6.732~ 6.711(dd, 1H, -ArH), 6.695(s, 1H, -C), 3.482~ 3.448(t, 2H, -C₂), 2.864~ 2.830(t, 2H, -C₂)

Exemplo 97

3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2- (2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



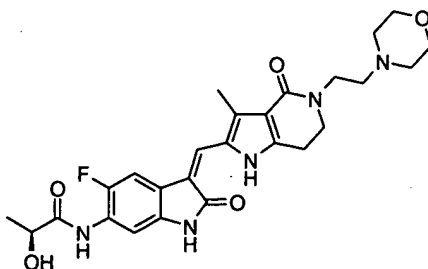
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2 -ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2- (2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona (54 mg, 72.0%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 484[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 8.649~8.634(d, 2H, 2x-C), 6.900~6.881(dd, 1H, -ArH), 6.730~6.711(d, 1H, -ArH), 6.689(s, 1H, -C), 3.392~3.359(t, 2H, -C₂), 2.870~2.837(t, 2H, -C₂), 1.710(s, 3H, -C₃)

Exemplo 98

(S)-N-{5-flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro- 1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida



A solução agitada de 5-flúor-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (450 mg, 2.71 mmols) em 10 ml de tetrahidrofurano foi adicionada com piperidina (0.4 ml). A mistura foi resfriada até -40□ em um banho de gelo seco -

acetona e adicionada com etil éster de ácido (S)- 1-clorocarbonil acético (423 mg, 2.71 mmols) em 10 ml de tetrahydrofurano em gotas. Mediante a conclusão da adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite até que o precipitado fosse formado. O sólido foi filtrado, lavado com água e recristalizado a partir de metanol para dar 1-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilcarbamoi)-etil éster de ácido acético (750 mg, 99%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) $\square$ 279[M-1]

A mistura agitada de 1-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilcarbamoi)-etil éster de ácido acético (750 mg, 2.67 mmols) em metanol (5 ml) e água (5 ml) foi adicionada com hidróxido de sódio (240 mg, 60 mmols). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (100 $\times$ 3) e água (100 $\times$ 3). Os extratos orgânicos foram secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar (S)-N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidróxi-propionamida (270 mg, 42%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) $\square$ 237[M-1]

O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e (S)-N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidróxi-propionamida como materiais de partida para dar (S)-N-{5-flúor- 3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}- 2-hidróxi-propionamide (44 mg, 61.3%) como um sólido amarelo.

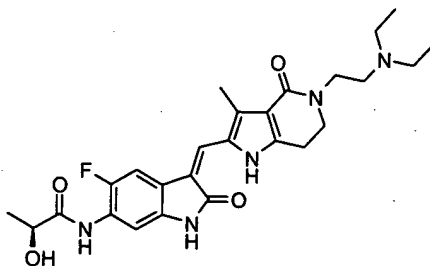
MS m/z (ESI) $\square$ 512[M+1]

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7.773~7.745(d, 1H, -ArH), 7.638~7.622(d, 1H, -ArH), 4.142~4.091(q, 1H, -OH), 3.530~3.496(t, 2H, -C₂), 2.915~2.882(t, 2H, -C₂), 1.247~1.230(d, 3H, -C₃)

30 Exemplo 99

(S)-N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil) - 3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol [3,2-c] piridin-2-ilmetileno] -5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-

propionamida



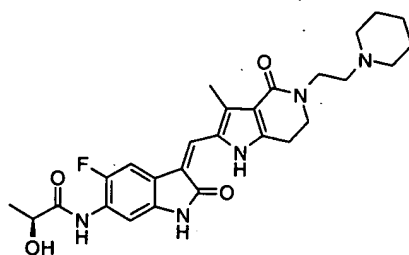
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e (S)-N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidróxi-propionamida como materiais de partida para dar (S)-N-{3-[5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida (37 mg, 50.3%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) 498[M+1]

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.779~7.751(d, 1H, -ArH), 7.641~7.625(d, 1H, -ArH), 4.122~4.105(q, 1H, -OH), 3.532~3.498(t, 2H, -C₂), 2.907~2.873(t, 2H, -C₂), 1.243~1.226(d, 3H, -C₃), 0.887~0.852(t, 6H, 2x-C₃)

Exemplo 100

(S)-N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida



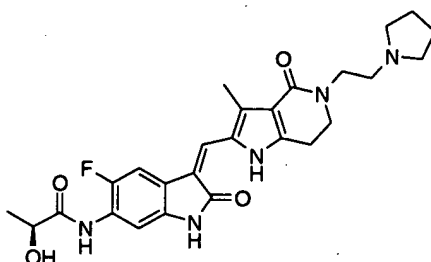
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 25 com 3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e (S)-N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidróxi-propionamida como materiais de partida para dar (S)-N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida (44 mg, 58.4%) como um sólido laranja.

MS m/z (ESI) □ 510[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.763~7.735(s, 1H, -ArH), 7.632~7.616(d, 1H, -ArH), 4.120~4.103(q, 1H, -OH), 3.514~3.480(t, 2H, -C₂), 2.900~2.866(t, 2H, -C₂), 1.242~1.225(d, 3H, -C₃)

5 Exemplo 101

(S)-N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida



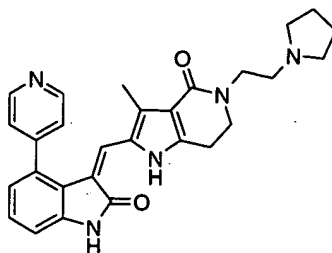
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e (S)-N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H -indol-6-il)-2-hidróxi-propionamida como materiais de partida para dar (S)-N-{5-flúor-3- [3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-propionamida (48 mg, 67.9%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 496[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.776~7.748(d, 1H, -ArH), 7.641~7.625(d, 1H, -ArH), 4.122~4.105(q, 1H, -OH), 3.524~3.491(t, 2H, -C₂), 3.426~3.391(t, 2H, -C₂), 2.908~2.874(t, 2H, -C₂) □ 1.244~1.226(d, 3H, -C₃)

20 Exemplo 102

3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)- 5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

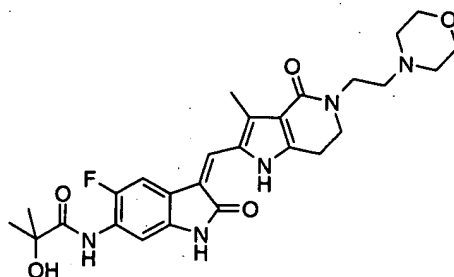
como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e 4-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2 -ona (preparada de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 3-metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil) -5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrólo [3,2-c] piridin-4-oná (31 mg, 63.9%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 468[M+1]

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*6) $\square$ 7.156~7.136(t, 1H, -ArH), 6.906~6.886(d, 1H, -ArH), 6.739~6.719(d, 1H, -ArH), 6.704 (s, 1H, -C), 3.483~3.450(t, 2H, -C₂), 2.875~2.841(t, 2H, -C₂), 1.719(s, 3H, -C₃)

Exemplo 103

N-{5-flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)- 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrólo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}- 2-hidróxi-2-metil-propionamida



Uma solução agitada de 5-flúor-6-amino-1,3-dihidro-indol-2-oná (410 mg, 2.46 mmols) em 10 ml de tetrahidrofurano foi adicionada com piperidina (0.3 ml). A mistura foi resfriada até -40 $\square$ em um banho de gelo seco - acetona e adicionada com 1-clorocarbonil-1-metil-etil éster de ácido acético (405 mg, 2.46 mmols) em 10 ml de tetrahidrofurano em gotas. Mediante a conclusão da adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite até que o precipitado fosse formado. O sólido foi filtrado, lavado com água e recristalizado a partir de metanol para dar 1-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilcarbamoil)-1-metil-etil éster de ácido acético (720 mg, 99.5%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) $\square$ 293[M-1]

A mistura agitada de 1-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilcarbamoil)-etil éster de ácido acético (720 mg, 2.45 mmols) em metanol (5

ml) e água (5 ml) foi adicionada com hidróxido de sódio (200 mg, 50 mmols). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (100×3) e água (100×3). Os extratos orgânicos foram secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)- 2-hidróxi-2-metil-propionamida (220 mg, 35.6%) como um sólido branco.

MS m/z (ESI) □ 251[M-1]

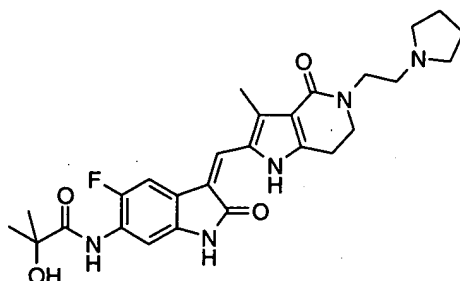
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 15 com 3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H- indol-6-il)-2-hidróxi-2-metil-propionamida como materiais de partida para dar N-{5- fluoro-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2-metil-propionamida (46 mg, 63.3%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) □ 526[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) □ 7.903~7.875(d, 1H, -ArH), 7.795~7.779(d, 1H, -ArH), 6.055(s, 1H, -C), 3.632~3.599(t, 2H, -C₂), 3.538~3.504(t, 2H, -C₂), 3.020~2.986 (t, 2H, -C₂), 2.524(s, 3H, -C₃)

20 Exemplo 104

N-{5-flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}- 2-hidróxi-2-metil-propionamida



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 13 com 3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H- indol-6-il)-2-hidróxi-2-metil-propionamida como materiais de

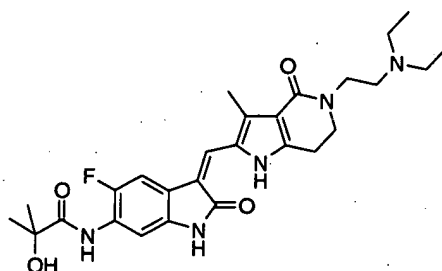
partida para dar N-{5- fluoro-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2-metil-propionamida (40 mg, 43%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 510[M+1]

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7.903~7.875(t, 1H, -ArH), 7.794~7.778(d, 1H, -ArH), 6.055(s, 1H, -C), 3.630~3.596(t, 2H, -C₂), 3.531~3.496(t, 2H, -C₂), 3.013~2.980(t, 2H, -C₂)

Exemplo 105

- 10 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2-metil-propionamida



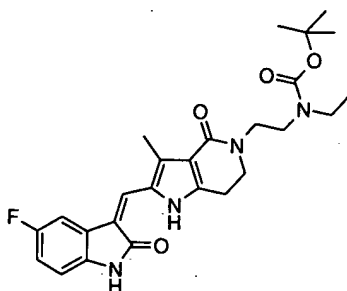
- 15 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no exemplo 1 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrolo [3,2-c] piridina-2-carbaldeído e N-(5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H- indol-6-il)-2-hidróxi-2-metil-propionamida como materiais de partida para dar N-{3- [5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo [3,2-c] piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2- metil-propionamida (48 mg, 65.7%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) $\square$ 512[M+1]

- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\square$ 7.901~7.873(d, 1H, -ArH), 7.794~7.778(d, 1H, -ArH), 6.055(s, 1H, -C), 3.635~3.602(t, 2H, -C₂), 3.467~3.434(t, 2H, -C₂), 3.011~2.977 (t, 2H, -C₂), 1.377(s, 6H, 2x-C₃), 0.989~0.954(t, 6H, 2x-C₃)

Exemplo 106

- 25 5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3- metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrolo [3,2-c] piridin-4-ona



Uma solução de etano-1,2-diamine (200 ml, 3 mols) em acetato de etila (98 ml, 1 mol) foi agitada por 4 dias à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para dar N-(2-amino-etil)-acetamida (79 g, 71%) como um sólido branco.

5 MS m/z (ESI) $\square$ 103.0[M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2.78 g, 13.17 mmols) em diclorometano (100 ml) foi adicionada com N-(2-amino-etil)-acetamida (1.478 g, 14.5 mmols), cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (6.65 g, 34.25 mmols) e 1-hidroxibenzotriazol (4.6 g, 34.25 mmols) em um banho de água gelada. Mediante a conclusão da adição, a mistura de reação foi agitada sob uma atmosfera de argônio à temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi adicionada com água fria (100 ml), ajustada para o pH 14 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 1M e extraída com acetato de etila (200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (200 ml), secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-[(2-acetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (3.5 g, 95.7%) como um sólido laranja.

15 MS m/z (ESI) $\square$ 296[M+1]

20 Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-[(2-acetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (500 mg, 1.695 mmol) em tetrahydrofurano anidro (10 ml) foi adicionada em gotas lentamente com um complexo de borano – tetrahydrofurano a 1M em tetrahydrofurano (6.75 ml, 6.75 mmols) sob um atmosfera de argônio. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi aquecida até o refluxo por 7 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado com água (10 ml) e ajustado para o pH 3 com ácido clorídrico a 2N. A mistura resultante foi ajustada para

25

o pH 14 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 2N e extraída com acetato de etila (10 ml×3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 ml), secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida para dar 2-[2-(2-etilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (400 mg, 88%) como um sólido marrom.

MS m/z (ESI) □ 268 [M+1]

A mistura agitada de etil éster de ácido 2-[2-(2-etilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (400 mg, 1.498 mmol), monohidrato de hidróxido de lítio (503 mg, 11.985 mmols) em 25 ml de ácido oxálico foi aquecida até o refluxo a 135°. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, adicionada com água (10 ml) e extraída com diclorometano (20 ml×3). Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar 5-(2-etilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol [3,2-c] piridina-4-ona (100 mg, 30.2%) como um óleo marrom.

MS m/z (ESI) □ 222 [M+1]

Uma solução de 5-(2-etilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol [3,2-c] piridin-4-ona (100 mg, 0.45 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (115 mg, 0.54 mmol), carbonato de potássio (74.9 mg, 0.54 mmol) em isopropanol (5 ml) e água (6 ml) foi agitada por 17 horas à temperatura ambiente. A mistura foi adicionada com água (10 ml) e extraída com acetato de etila (20 ml×3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel com acetato de etila: n-hexano (1:3) para dar terc-butil éster de ácido etil -[2-(3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-pirrol [3,2-c] piridin-5-il)-etil]-carbâmico (74 mg, 51.37%) como um sólido marrom.

MS m/z (ESI) □ 322 [M+1]

Uma solução agitada de diclorometano (10 ml) e N,N'-dimetil formamida (0.25 ml) foi adicionada lentamente com oxicloreto de fósforo (269 µl, 1.62 mmol) sob uma atmosfera de argônio enquanto mantendo a temperatura em -10°. Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada

por 15 minutos a -10°C e resfriada até -10°C em um banho de água gelada com sal. A mistura de terc-butil éster de ácido etil-[2-(3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)-etil]-carbâmico (400 mg, 1.246 mmol) em 3 ml de diclorometano foi adicionada em gotas à solução acima.

- 5 Mediante a conclusão da adição, a mistura foi agitada por 1 hora a -10°C e mais 2,5 horas à temperatura ambiente. A mistura foi adicionada com água fria (20 ml), ajustada para o pH 11-12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila (80 mlx5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel com amônia saturada: acetona: metanol: diclorometano (0.1:1:1:40) como eluentes para dar
- 10 terc-butil éster de ácido etil-[2-(2-formil-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)-etil]-carbâmico (160 mg, 37%) como um óleo marrom.

15 MS m/z (ESI) ≈ 350 [M+1]

- Uma solução agitada de terc-butil éster de ácido etil-[2-(2-formil-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)-etil]-carbâmico (160 mg, 0.458 mmol), 5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona (65.76 mg, 0.435
- 20 mmol) em 0,803 ml de etanol foi adicionada em gotas com piperidina anidra (0.022 ml). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente até que um precipitado fosse formado. O precipitado foi filtrado sob pressão reduzida e lavado com etanol (0,3 mlx3) para dar terc-butil éster de ácido etil-[2-[2-(6-flúor-2-oxo-indan-1-ilidenometil)-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-
- 25 pirrolo [3,2-c] piridin-5-il)-etil]-carbâmico (111 mg, 50%) como um sólido amarelo.

MS m/z (ESI) ≈ 483 [M+1]

- Uma solução agitada de 60% de solução aquosa de hidróxido de sódio (117 mg, 2,92 mmoles) em sulfóxido de dimetila (2 ml) foi adicionada
- 30 com iodeto de trimetil sulfoxínio (627mg, 2,79 mmoles) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 45 minutos em um banho de gelo/água, adicionada lentamente com terc-butil éster de ácido 4-oxo-

piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmoles) enquanto mantinha a temperatura abaixo de 10° C. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 5 minutos em um banho de gelo/água e agitada por mais 2 horas à 25° C em um banho de óleo. A mistura resultante foi adicionada com água gelada (20 ml) e extraída com éter de etila (20 mlx3). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar terc-butil éster de ácido 1-oxa-6-aza-spiro [2.5] octano-6-carboxílico (479 mg, 85,5%) como um sólido branco.

EM m/z (ESI): 213[M+1]

10 Uma solução agitada de terc-butil éster de ácido 1-oxa-6-aza-spiro [2.5] octano-6-carboxílico (9,0 g, 42,2 mmoles) em etanol (60 ml) foi adicionada com amônia (100 ml). A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi adicionado com água (50 ml) e extraído com acetato de etila (150 mlx3). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com diclorometano: metanol (20:1) como eluentes para dar terc-butil éster de ácido 4-aminometil-4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico (5,87 g, 60.5%) como um sólido branco.

EM m/z (ESI): 231[M+1]

25 Uma mistura agitada de terc-butil éster de ácido 4-aminometil-4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico (529 mg, 2,3 mmoles) em tetrahydrofurano (15 ml) foi adicionada lentamente com hidreto de lítio alumínio (0,88 g, 23 mmoles) enquanto mantinha a temperatura em 0 ~5° C. Na finalização da adição, a mistura foi agitada a 80° C em um banho de óleo durante a noite. A mistura foi adicionada com tartarato tetrahidrato de potássio sódio (6,3 g, 22,3 mmoles) e agitada por 8 horas à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e lavada com tetrahydrofurano (10 mlx3). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida para dar 4-aminometil-1-metil-piperidin-4-ol (245 mg, 74%) como um óleo branco que foi usado como tal. EM m/z (ESI): 145[M+1]

Uma solução de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (3,717 g, 17,62 mmoles) em diclorometano (91 ml) em um banho de gelo/água foi adicionada com 4-aminometil-1-metil-piperidin-4-ol (4 g □ 19,38 mmoles), cloridrato de N,N'-dimetilformamida (9,1 ml), N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (8,751 g □ 45,6 mmoles) e 1-hidroxibenzotriazol (3,577 g, 26,5 mmoles). Na finalização da adição, a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi adicionada com gelo para extinguir a reação, e lavada com solução de carbonato de potássio saturada (10 ml×3) com salmoura (50 ml×3). A mistura resultante foi dividida e a fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-[[[(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (8,891 g) como um óleo marrom, qual foi usado como tal. EM m/z (ESI): 338[M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-[[[(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-carbamoil]-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,937 g, 17,62 mmoles) em tetrahidrofurano (50 ml) foi adicionada lentamente com outra porção de complexo de borano- tetrahidrofurano a 1M em tetrahidrofurano (52,1 ml, 52,1 mmoles) sob uma atmosfera de argônio. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 1,5 hora à temperatura ambiente, aquecida a refluxo por 1,5 hora e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi adicionada com complexo de borano-tetrahidrofurano a 1M em tetrahidrofurano (36 ml, 36 mmoles) e agitada à temperatura ambiente por 0,5 hora, aquecida a refluxo por mais 5 horas. A mistura foi adicionada em gotas com ácido clorídrico a 2 N em um banho de gelo/água. A mistura resultante foi ajustada para pH 8 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 N e destilada sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila (80 ml×8). Os extratos combinados foram secados com sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-{2-[(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-etil}-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,931 g) como um sólido laranja, o qual foi usado como tal. EM m/z (ESI): 324[M+1]

Uma mistura agitada de etil éster de ácido 2-{2-[(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-etil}-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (5,931 g, 18,36 mmoles) em glicol (257 ml) foi adicionada com monohidrato de hidróxido de lítio (6,169 g, 147 mmoles). A mistura resultante foi aquecida a 135° C por 4 horas. A mistura foi adicionada com água gelada (250 ml), ajustada para pH de 14 a 12 com ácido clorídrico a 2N em um banho de gelo/água. A mistura foi extraída com uma mistura de solvente 10 para 1 de diclorometano e metanol (200 mlx8). Os extratos orgânicos combinados foram concentrados sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com diclorometano: metanol: amônia (600:45:2) como eluentes para dar 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol [3,2-c] piridin-4-ona (11,837 g) como um óleo marrom-claro, o qual foi usado para tal. EM m/z (ESI): 278[M+1]

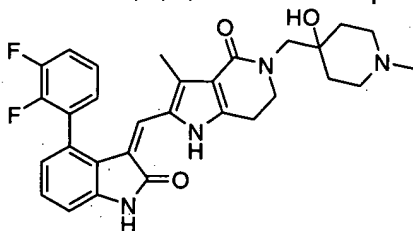
Uma solução agitada de N, N'-dimetil formamida (1,2 ml) em diclorometano (26 ml) foi adicionada em gotas lentamente com oxicloreto fosforoso (1,4 ml, 15,06 mmoles) em um banho de gelo/água enquanto mantinha a temperatura a 0° C. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente e resfriada a 0° C em um banho de gelo/água, adicionada com uma solução de 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c] piridin-4-ona (1,391 g, 5,02 mmoles) em diclorometano (8 ml) e agitada por 1 hora em um banho de gelo/água. A mistura resultante foi agitada por mais 3 horas à temperatura ambiente e adicionada com gelo para extinguir a reação. A mistura foi ajustada para pH 11 com solução aquosa de hidróxido de sódio a 2N em um banho de gelo/água. A mistura resultante foi extraída com uma mistura de solvente 7 para 1 de diclorometano e metanol (50 mlx4). Os extratos combinados foram secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados para dar um sólido marrom. O sólido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com diclorometano: metanol: amônia (600:55:2) como eluentes para dar 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (147 mg, 9%) como um sólido marrom-claro. EM m/z (ESI): 306[M+1]

O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 1 com 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-flúor-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-(5-flúor-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (16 mg, 37,98%) como um sólido laranja. EM m/z (ESI): 439[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DEMO-*d*6) 7.671~7.665(d, 1H, -ArH), 7.638(s, 1H, -CH), 6.882~6.830(t, 1H, -ArH), 6.785~6.753(q, 1H, -ArH), 3.643~3.610(t, 2H, -NCH₂), 3.291(s, 2H, -NCH₂), 2.928~2.895(t, 2H, -CH₂), 2.341~2.314(t, 2H, -CH₂), 2.165~2.118(t, 2H, -CH₂), 2.048(s, 3H, -CH₃)

Exemplo 108

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

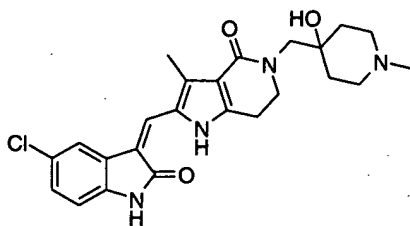


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 1 com 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparado de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (67 mg, 74,98%) como um sólido laranja. EM m/z (ESI): 533[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DEMO-*d*6) 7.532~7.512(q, 1H, -ArH), 7.345~7.333(q, 1H, -ArH), 6.942~6.923(d, 1H, -ArH), 6.800~6.781(d, 1H, -ArH), 6.615(s, 1H, -ArH), 3.597~3.564(t, 2H, -CH₂), 3.349(s, 2H, -NCH₂), 1.780(s, 3H, -CH₃)

Exemplo 109

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

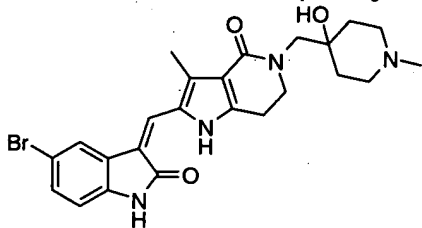


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 1 com 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7 -tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-cloro-1,3-dihidro -indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7- tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (44 mg, 59,14%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI):455[M+1]

1HRMN (400 MHz, DEMO-*d*6) 7.894~7.889(d, 1H, -ArH), 7.700(s, 1H, -CH), 7.078~7.052(dd, 1H, -ArH), 6.807~6.787(d, 1H, -ArH), 3.647~3.614(t, 2H, -NCH₂), 3.295(s, 2H, -NCH₂), 2.934~2.902(t, 2H, -CH₂), 2.445(s, 3H, -CH₃), 2.051(s, 3H, -CH₃)

Exemplo 110

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

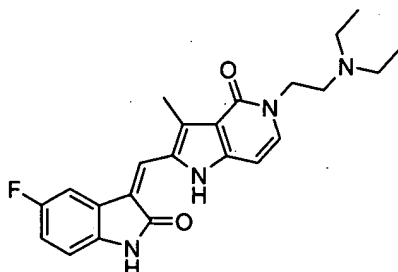


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 1 com 5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7 -tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3- ilidenometil)-5-(4-hidróxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7- tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (39 mg, 48,05%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI): 450[M+1]

1HRMN (400 MHz, DEMO-*d*6) 8.009~8.005(d, 1H, -ArH), 7.696(s, 1H, -CH), 7.204~7.179(dd, 1H, -ArH), 6.767~6.746(d, 1H, -ArH), 3.643~3.610(t, 2H, -NCH₂), 3.294(s, 2H, -NCH₂), 2.932~2.899(t, 2H, -CH₂), 2.064(s, 3H, -CH₃)

Exemplo 111

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

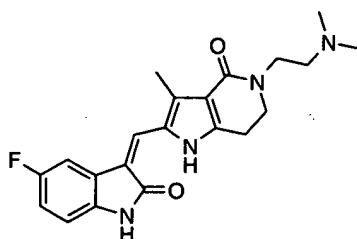


Uma solução agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (150 mg, 0,366 mmol) em ácido acético (3,5 ml) foi resfriada a 15° C em um banho de gelo/água. A mistura foi adicionada com acetato carregado (130 mg, 0,293 mmol) e agitada por 2,5 horas à temperatura ambiente. A mistura foi adicionada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N (60 ml) e extraída com mistura de solvente 5 para 1 de diclorometano e metanol (40 mlx4). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio anidro, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia de coluna em sílica-gel para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridina -4-ona (32 mg) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI): 409[M+1]

¹HRMN (400 MHz, DEMO-*d*6) δ 7.848~7.842(d, 1H, -ArH), 7.428~7.409(d, 1H, -ArH), 6.989~6.984(t, 1H, -ArH), 6.550~6.531(d, 1H, -CH), 3.396(s, 3H, 2x-CH₃), 2.705(s, 3H, -CH₃), 2.642~2.609(t, 2H, -CH₂)

Exemplo 112

5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-carboximetil-4-

metil-1H-pirrol-3-carboxílico (2,11 g, 10 mmoles) em N, N-dimetilformamida (5 ml) e diclorometano (50 ml) foi adicionada com N*1*,N*1*-dimetil-etano-1,2-diamina (968 mg, 11 mmoles), cloridrato de N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (5 g, 26 mmoles) e 1-hidroxibenzotriazol (1,5 g, 11 mmoles) em um banho de gelo/água. Na finalização da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, adicionada com água gelada (50 ml) e extraída com diclorometano (50 mlx3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de bicarbonato de sódio saturada (50 ml), água (50 ml), salmoura (50 ml), secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-[(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (28,1g, 90,9%) como um óleo incolor, o qual foi usado como tal. EM m/z (ESI): 282[M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-[(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-metil]-4-metil -1H-pirrol-3-carboxílico (281 mg, 1 mmol) em tetrahidrofurano anidro (2 ml) foi adicionado em gotas lentamente com complexo de borano-tetrahidrofurano a 1M em tetrahidrofurano (3 ml,3 mmoles) sob uma atmosfera de argônio. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 1 hora e aquecida por refluxo por mais 5 horas. A mistura foi adicionada com água gelada (5 ml) e ácido clorídrico a 1N (2 ml) e agitada por 5 minutos. A solução resultante foi ajustada para pH 10 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com acetato de eila (10 mlx5). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para dar etil éster de ácido 2-[2-(2- dimetilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (300 mg) como um óleo marrom, o qual foi usado como tal.

EM m/z (ESI):268[M+1]

Uma solução agitada de etil éster de ácido 2-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (267 mg, 1 mmol) em 5 ml de tolueno foi adicionada em gotas com foi adicionada em gotas with trimetil alumínio a 2M em tolueno (1ml, 2 mmoles) sob uma atmosfera de argônio. A

mistura foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente e aquecida sob refluxo por mais 4 horas. A mistura de reação foi resfriada a 0° C em um banho de gelo/água, adicionada com ácido clorídrico a 1N (10 ml) e água gelada (10 ml). A mistura foi ajustada para pH12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (25 mlx5). Os extratos orgânicos combinados foram filtrados através de uma almofada de Celite. O filtrado foi secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para dar 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (242 mg, 97%) como um óleo marrom, o qual foi usado como tal.

Uma solução agitada de N, N-dimetilformamida (2 ml) foi adicionada em gotas lentamente com oxicloreto fosforoso (104 µl, 1,1 mmol) sob uma atmosfera de argônio enquanto mantinha a temperatura a 0° C. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, e resfriada para 0 ~ 5° C em um banho de gelo/água. Uma mistura de 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (221 mg, 1 mmol) em 1,2 ml de N, N-dimetilformamida foi adicionada em gotas à solução acima. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 2 horas a 0° C, adicionada com água gelada (15 ml), agitada por 5 minutos. A mistura resultante foi ajustada para pH 12 com 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio e extraída com diclorometano (15 mlx6). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (15 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com trietilamina: metanol: diclorometano(1:20:500) como eluentes para dar 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (105 mg, 38%) como um óleo rosa, o qual foi usado como tal. EM m/z (ESI):248[M-1]

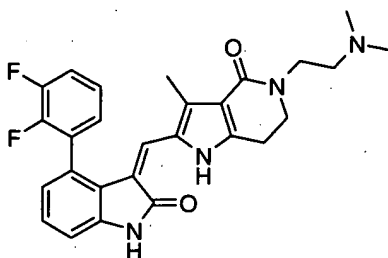
Uma solução agitada de 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (67 mg, 0,267 mmol), 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (40 mg, 0,267 mmol) em 0,66 ml de etanol foi adicionada em gotas com piperidina anidra (0,1 ml). A mistura foi agitada à

temperatura ambiente durante a noite. O sólido resultante foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com etanol (1 mlx3) e purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com trietilamina: metanol : diclorometano (1:20:500) como eluentes para dar 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (60 mg, 54,8%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI) 383[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DEMO-*d*6) δ 7.76(d, 1H, ArH), 7.74 (s, 1H,CH), 6.95 (td,1H, ArH), 6.85~6.88(m,1H, ArH), 3.62 (t, 2H, CH₂), 3.48 (t, 2H, CH₂), 3.45 (t, 2H, CH₂), 2.99 (t, 2H, CH₂), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.49 (q, 4H, 2x NCH₂), 0.97 (t, 6H, 2xNCH₂ CH₃).

Exemplo 113

2-[4-(2,3-Difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



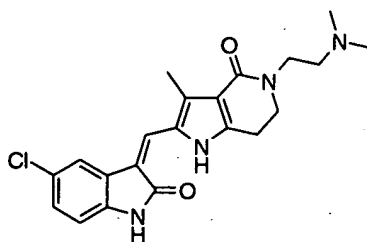
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 112 com 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(2,3-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (preparado de acordo com WO2002055517) como materiais de partida para dar 2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (45 mg, 61,6%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI):477[M+1]

¹HRMN (DEMO-D6,400MHz) 7.279~7.240(t, 1H, -ArH), 7.017~6.998(d, 1H, -ArH), 6.900~6.881(d, 1H, -ArH), 6.715(s, 1H, -CH), 3.580~3.546(t, 2H, -CH₂), 3.478~3.444(t, 2H, -CH₂), 2.981~2.947(t, 2H, -CH₂), 2.398~2.365(t, 2H, -CH₂), 2.178(s, 6H, 2x-CH₃), 1.888(s, 3H, -CH₃)

Exemplo 114

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-

metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

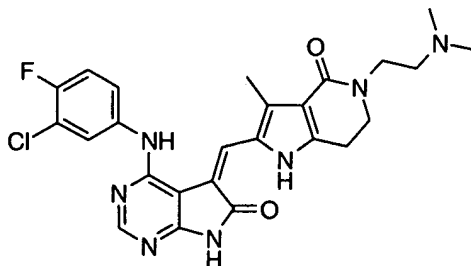


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 112 com 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona como materiais de partida para dar 2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 65,5%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI):399[M+1]

¹HRMN (DEMO-D6,400MHz) 7.167~7.142(dd, 1H, -ArH), 6.890~6.869(d, 1H, -ArH), 3.624~3.590(t, 2H, -CH₂), 3.515~3.481(t, 2H, -CH₂), 3.019~2.986(t, 2H, -CH₂), 2.550(s, 3H, -CH₃), 2.424~2.390(t, 2H, -CH₂), 2.194(s, 6H, 2x-CH₃)

Exemplo 115

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona



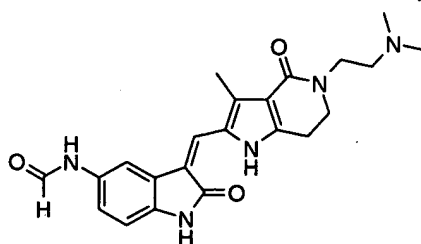
O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 102 com 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (preparado de acordo com *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 12 (16), 2153-2157, 2002) como materiais de partida para dar 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-

ilmetileno]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d] pirimidin-6-ona (240 mg, 61,5%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI):510[M+1]

¹HRMN (DEMO-D6,400MHz) 8.322(s, 1H, -CH), 7.735~7.713(dd, 1H, -ArH), 3.625~3.591(t, 2H, -CH₂), 3.508~3.474(t, 2H, -CH₂), 3.039~3.005(t, 2H, -CH₂), 2.189(s, 6H, 2x-CH₃)

Exemplo 116

N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida

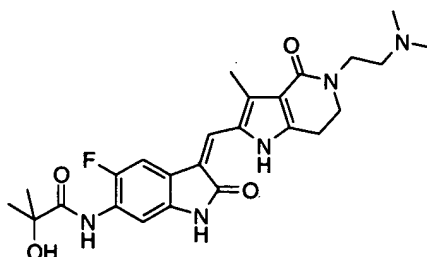


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 112 com 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-formamida como materiais de partida para dar N-{3-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-formamida (43 mg, 69,3%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI):408[M+1]

¹HRMN (DEMO-D6,400MHz) 7.513(s, 1H, -CH), 7.335~7.310(d, 1H, -ArH), 3.623~3.590(t, 2H, -CH₂), 3.513~3.469(t, 2H, -CH₂), 3.013~2.979(t, 2H, -CH₂), 2.416~2.382(t, 2H, -CH₂), 2.189(s, 6H, 2x-CH₃)

Exemplo 117

N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2-metil-propionamida



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições

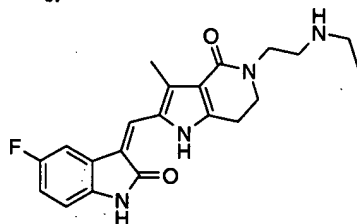
como descrito no Exemplo 112 com 5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e N-(5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-hidróxi-2-metil-propionamida como materiais de partida para dar N-{3-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-2-hidróxi-2-metil-propionamida (40 mg, 41,8%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) □484[M+1]

¹HRMN (DEMO-D6,400MHz) 7.903~7.875(d, 1H, -ArH), 7.795~7.779(d, 1H, -ArH), 7.669(s, 1H, -CH), 6.055(s, 1H, -OH), 3.620~3.587(t, 2H, -CH₂), 3.514~3.481(t, 2H, -CH₂), 3.011~2.977(t, 2H, -CH₂), 2.492~2.396(t, 2H, -CH₂), 2.199(s, 6H, 2x-CH₃)

Exemplo 118

5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

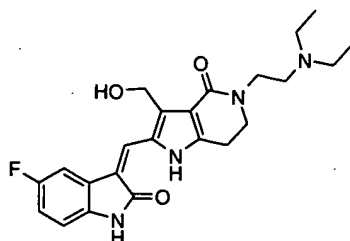


Uma solução agitada de terc-butil éster de ácido etil-{2-[2-(6-fluoro-2-oxo-indan-1-ilidenometil)-3-metil-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]-etil}-carbâmico (1,2 g, 2,5 mmoles) obtida de Exemplo 116 em diclorometano (25 ml) foi adicionada em gotas lentamente com 2,5 ml de ácido trifluoroacético. Na finalização da adição, a mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para dar 5-(2-etilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (0,94g, 98%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 383[M+1]

Exemplo 119

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-hidroximetil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



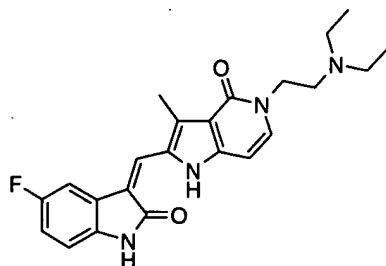
Uma solução agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (82 mg, 0,2 mmol) preparada do Exemplo 1 em 2 ml de tetracloreto de carbono foi adicionada com ácido acético (20 ml), N-bromossuccinimida (43 mg, 0,24 mmol) e azobisisobutironitrila (2 mg, 0,012mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo por 45 minutos, resfriada à temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel para dar a mistura (21 mg) de 7-bromo-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona e 3-bromometil-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona, a qual foi usada como tal.

Uma solução de 7-bromo-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona e 3-bromometil-5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona em 10 ml de metanol foi adicionada com carbonato de potássio saturado (2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, adicionada com água (20 ml) e extraída com a mistura 6 para 1 de diclorometano e metanol (10 ml×4). Os extratos combinados foram concentrados para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-hidróximetil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (13 mg, 72%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI): 427[M+1]

Exemplo 120

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

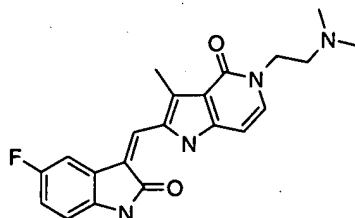


Uma solução agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (150 mg, 0,37 mmol) obtida do Exemplo 1 em 4 ml de ácido acético foi adicionada com acetato carregado (160 mg, 0,37 mmol) em um banho de gelo/água para controlar a temperatura à 15° C. Na finalização da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi adicionada com hidróxido de sódio a 1N (60 ml) e extraída como um mistura de solvente cinco para um de diclorometano, metanol (40 mlx4). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml) e água (50 ml), secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (64 mg, 42,6%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI): 409 [M+1]

Exemplo 121

5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

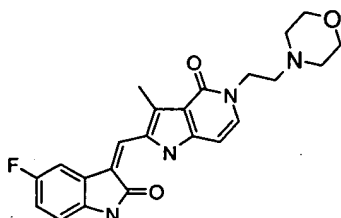


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 120 com 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona obtido do Exemplo 112 como materiais de partida para dar 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (40 mg, 50,8%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) □ 381 [M+1]

Exemplo 122

2-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

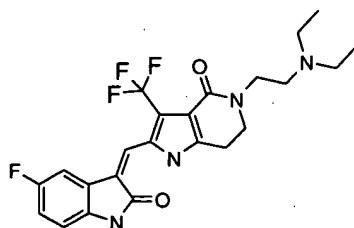


- 5 O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 120 com 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona obtido do Exemplo 13 como materiais de partida para dar 5-(2-dimetilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-dihidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (50 mg, 45%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) □ 423 [M+1]

Exemplo 123

- 15 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



- 20 Uma solução agitada de etil éster de ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (3,822 g, 20,75 mmoles) em ácido acético glacial foi adicionada em gotas com um solução aquosa de nitrito de sódio (4 ml, 20,75 mmoles) enquanto mantinha a temperatura à 0 □ 5 □. Na finalização da adição, 1 ml de água foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em um banho de gelo/água por 30 minutos e à temperatura ambiente por mais 3 horas. A solução de etil éster de ácido 4,4,4-trifluoro-2-hidroxiimino-3-oxo-butírico foi obtida, a qual foi usada como tal.

Uma solução agitada de etil éster de ácido 4,4,4-trifluoro-2-

hidroxiimino-3-oxo-butírico (55 g, 0,258 mol) em etanol(140 ml) foi adicionada com paládio em carvão ativado e ácido clorídrico a 4N (90 ml) de forma adequada. A mistura de reação foi agitada em um agitador Parr sob 0,3MPa de hidrogênio à temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura de reação foi filtrada, o filtrado foi concentrado para dar cloridrato de etil éster de ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (37,56g, 61,8%) como um sólido amarelo. EM m/z (ESI) □234[M-1]

Uma solução agitada de *tert*-butil éster de ácido [3-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxin-5-ilideno)-3-hidróxi-propil]-carbâmico (9,2 g, 29,2 mmoles) obtida do Exemplo 41 em 180 ml de dioxano foi aquecida a refluxo por 2 horas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida para dar o produto bruto *tert*-butil éster de ácido 2,4-dioxo-piperidina-1-carboxílico (6,4 g) como um óleo amarelo, o qual foi usado como tal. EM m/z (ESI) □212[M-1]

Uma mistura agitada de cloridrato de etil éster de ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (7,54 g, 32 mmoles), *tert*-butil éster de ácido 2,4-dioxo-piperidina-1-carboxílico (6,2 g, 29,1 mmoles) e acetato de sódio (2,39 g, 29,1 mmoles) em água (35 ml) e dioxano (35 ml) foi aquecida a refluxo por 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e extraída com mistura de solvente 15 para 1 de acetato de etila e metanol (160 mlx3), a fase orgânica combinada foi lavada com cloreto de sódio saturado, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com diclorometano: tetrahydrofurano: metanol (40:5:1) como eluentes para dar etil éster de ácido (3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (2,8 g, 35%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 275[M-1]

Uma mistura agitada de etil éster de ácido 3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (2,6 g, 9,4 mmoles) em 40 ml de N.N-dimetilformamida foi resfriada para 0° C em um banho de gelo/água, adicionada com hidreto de sódio lentamente. Na finalização da adição, a mistura de reação foi resfriada para -30° C e -40° C e adicionada

com bromidrato de (2-bromo-etil)-dietil-amina (2,95 g, 11,3 mmoles) em 15 ml de N,N-dimetilformamida. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e extraída com cloreto de sódio saturado (100 ml) e diclorometano (100 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com cloreto de sódio saturado, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com diclorometano: metanol: amônia (16:1:0.1) como eluentes para dar etil éster de ácido 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1 g, 28,4) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 376[M+1]

Uma solução agitada de hidreto de alumínio lítio (396 mg, 10,43 mmoles) em 6 ml de tetrahydrofurano anidro foi resfriada para 0° C em um banho de gelo/água, adicionada em gotas lentamente como etil éster de ácido 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (1,63 g, 4,35 mmoles) em 10 ml de tetrahydrofurano. Na finalização da adição, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para dar o produto bruto 5-(2-dietilamino-etil)-2-hidroximetil-3-triflorometil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (1,208 g, 83,4%) como um óleo amarelo, o qual foi usado como tal.

EM m/z (ESI) 334[M+1]

Uma solução agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-hidroximetil-3-triflorometil-1,5,6,7-tetrahydro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (1,208 g, 3,63 mmoles) e monidrato de ácido 4-metilbenzenossulfônico (690 mg, 3,63 mmoles) em 8 ml de sulfóxido de N,N-dimetila foi adicionada em gotas com ácido 2-iodoxibenzóico (1,63 g, 5,8 mmoles) em 8 ml de sulfóxido de N,N-dimetila. Na finalização da adição, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura de reação foi adicionada com gelo para extinguir e filtrar a reação. O filtrado foi adicionado com carbonato de sódio saturado para ajustar o pH em 9 ou 10, extraído com diclorometano (50 mlx5). A fase orgânica combinada foi lavada com carbonato de sódio saturado (10 ml), cloreto

de sódio saturado (10 ml), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com diclorometano: n-hexano: metanol: amônia (200:20:10:0.5) como eluentes para dar 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (407 mg, 28%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 332[M+1]

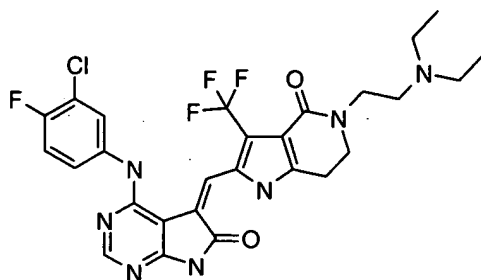
Uma solução agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído (40 mg, 0,121 mmol), 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (18 mg, 0,12 mmol) em 0,4 ml de etanol foi adicionada em gotas com piperidina anidra (0,1 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O sólido resultante foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com etanol anidro (1 mlx3), purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel com trietilamina:metanol:diclorometano (1:20:500) como eluentes para dar 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-trifluorometil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (46 mg, 83,6%) como um sólido amarelo

EM m/z (ESI) 465[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DEMO-d6) 7.75(d, 1H, ArH), 7.62 (m, 1H,CH), 7.10 (m,1H, ArH), , 6.91(m,1H, ArH), 3.66 (t, 2H, CH₂), 3.46 (t, 2H, CH₂), 3.05(t, 2H, CH₂), 2.54(t, 2H, CH₂), 2.49 (q, 4H, 2x-NCH₂), 0.96 (t, 6H, 2x-NCH₂ CH₃).

Exemplo 124

4-(3-Cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona

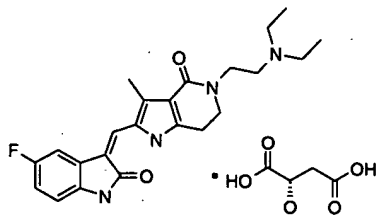


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 123 com 5-(2-dietilamino-etil)-3-trifluorometil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carbaldeído e 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]-pirimidin-6-ona como materiais de partida para dar 4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-trifluorometil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-dihidro-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-ona (43 mg, 48,5%) como um sólido amarelo.
EM m/z (ESI) 592[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DEMO-*d*6) 8.40(s, 1H, -CH), 7.69 (dd, 1H, -ArH), 7.32~7.39 (m, 3H, 2x-ArH, -CH), 3.65 (t, 2H, -CH₂), 3.46 (t, 2H, -CH₂), 3.05 (t, 2H, -CH₂), 2.58 (t, 2H, -CH₂), 2.51 (q, 4H, 2x-NCH₂), 1.00 (t, 6H, 2x-NCH₂CH₃).

Exemplo 125

Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

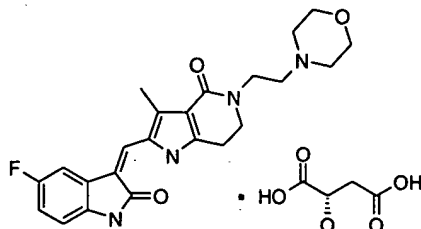


Uma suspensão amarela agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (27 g, 66 mmoles) em 600 ml de metanol foi adicionada com ácido 2-hidróxil-succínico (9,26 g, 69 mmoles). A solução resultante foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado com 100 ml de acetonitrila. A solução resultante foi aquecida a refluxo por 1,5 hora, resfriada à temperatura ambiente e filtrada. A torta de filtro foi lavada com acetonitrila fria (100 mlx3) e etanol (100 mlx3) e secada *in vacuo* para dar o composto do título malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (35 g, 95%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 545[M+1]

Exemplo 126

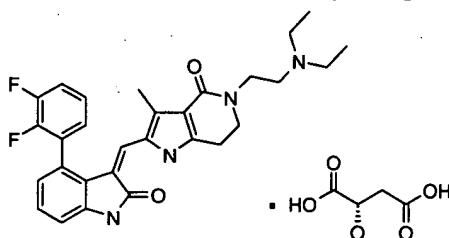
Malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 132 com 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona e ácido 2-hidróxil-succínico como materiais de partida para dar malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (20 g, 95%) como um sólido amarelo.

Exemplo 127

Malato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

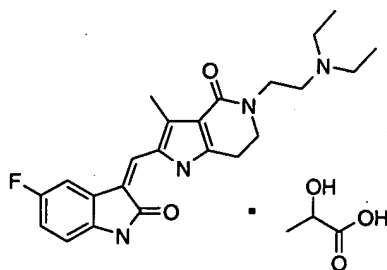


O composto do título foi preparado sob as mesmas condições como descrito no Exemplo 132 com 5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona preparado do Exemplo 39 e ácido 2-hidróxil-succínico como materiais de partida para dar malato de 2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-5-(2-dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-difluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (15 g, 94%) como um sólido amarelo.

Exemplo 128

Lactato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-

metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona

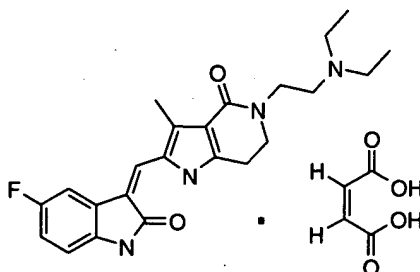


Uma suspensão amarela agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (193 mg, 0,47 mmol) obtida do Exemplo 1 em metanol (8 ml) e diclorometano (16 ml) foi adicionado com ácido láctico (40 µl, 0,47 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado com 10 ml de acetonitrila. A solução resultante foi aquecida a refluxo por 45 minutos, resfriada à temperatura ambiente e filtrada. A torta de filtro foi lavada com acetonitrila fria (0.5 mlx3) e etanol (0.5 mlx3) e secada *in vacuo* para dar o composto do título lactato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (208 mg, 88,9%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 501[M+1]

Exemplo 129

Maleato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



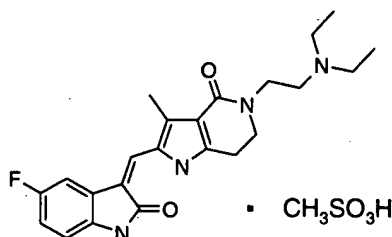
Uma suspensão amarela agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (200 mg, 0,49 mmol) obtida do Exemplo 1 em metanol (4 ml) e diclorometano (8 ml) foi adicionada com ácido maléico (57 mg,

0,49 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado com 5 ml de acetonitrila. A solução resultante foi aquecida a refluxo por 30 minutos, resfriada à temperatura ambiente e filtrada. A torta de filtro foi lavada com acetonitrila fria (0,5 ml x3) e etanol (0,5 ml x3) e secada *in vacuo* para dar o composto do título maleato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (202 mg, 66,2%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 527[M+1].

10 Exemplo 130

Mesilato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona



Uma suspensão amarela agitada de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (200 mg, 0,49 mmol) obtida do Exemplo 1 em metanol (4 ml) e diclorometano (8 ml) foi adicionada com ácido metanossulfônico (32 µl, 0,49 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 30 minutos. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi adicionado com 5 ml de acetonitrila. A solução resultante foi aquecida a refluxo por 30 minutos, resfriada à temperatura ambiente e filtrada. A torta de filtro foi lavada com acetonitrila fria (0,5 ml x3) e etanol (0,5 ml x3) e secada *in vacuo* para dar o composto do título mesilato de 5-(2-dietilamino-etil)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetrahidro-pirrol[3,2-c]piridin-4-ona (174 mg, 73,1%) como um sólido amarelo.

EM m/z (ESI) 507[M+1]

Os sais correspondentes do composto do título no Exemplo 1 a 130 podem ser preparados sob as mesmas condições como descrito no E-

xemplo 131, 134, 135 e 136.

Exemplo 131

As composições dos comprimidos para administração oral são como segue:

	Composto do Exemplo 131 (Ingrediente ativo)	100g
5	Amido de milho	50 g
	Sacarose	20 g
	Celulose microcristalina	10 g
	0,5% de CMC	quantidade adequada
	Estearato de magnésio	5 g
10		1000 pílulas

Procedimento representativo: Os ingredientes são cuidadosamente misturados, granulados por um processo úmido convencional, comprimidos e embalados.

Exemplo 132

15 Cápsulas para administração oral são preparadas como segue:

	Composto do Exemplo 132 (Ingrediente ativo)	100 g
	Lactose	40 g
	Amido de milho	5 g
	Sacarose	5 g
20	Celulose microcristalina	10 g
	1% de HPMC	Quantidade adequada
		1000 pílulas

25 Procedimento representativo: Os ingredientes são cuidadosamente misturados, granulados pelo processo úmido convencional, enchidos em cápsulas de gelatina e embalados.

Ensaio Biológicos

EXEMPLO 1: Ensaio de VEGF-R2 de Inibição de Proliferação Celular

30 O ensaio *in vitro* seguinte pode ser usado para determinar o nível de atividade e efeito dos diferentes compostos da presente invenção na inibição de proliferação (célula tóxica) do receptor de fator de crescimento do endotélio (VEGFR) expressando altamente a célula HUVEC de câncer do homo sapiens.

- O ensaio celular descrito aqui mede os compostos da sua angiogênese e atividade e efeito de inibição de proliferação e através de VVEGFR nas células de câncer *in vitro*. O efeito e a atividade são representados pelo valor IC₅₀ que mata a célula de câncer. Os procedimentos gerais para o
- 5 ensaio são como segue: As células homo sapiens que expressam altamente VVEGFR são escolhidas e semeadas em placa de cultura de célula de 96 cavidades em uma concentração adequada (exp 5000 células/ml meio). As células são então cultivadas em um incubador de dióxido de carbono (CO₂) até que elas confluem até cerca de 85 %. Depois, o meio de cultura de célula
- 10 é substituído por um fresco com compostos testados adicionado no mesmo em concentrações seriais (6 a 7 concentrações gerais). Então, as células são retornadas à cultura e cultivadas por 72 horas contínuas. 72 horas depois, a célula exposta aos compostos e célula de controle é ensaiada para sua proliferação usando método Sulforhodamine B (SRB). Compostos IC₅₀
- 15 em células testadas são calculados pelo dados de taxas de inibição de concentrações seriais dos compostos testados.

Material e métodos:

- a. Sulfóxido de dimetila (companhia de reagente químico Sinophma, catálogo N° T20050806)
- 20 b. Células HUVEC (Comprado do Instituto de bioquímica e biologia celular)
- c. Placas de cultura de célula Falcon 100 mm (Baton Dickison Labware, Baton Dickison e companhia, catálogo N° 18677)
- 25 d. Grupo de cultura de corning de 96 cavidades (Corning Incorporated, Catálogo N° 3599)
- e. Fisher Pipette (Fisher scientific, Catálogo N° 03-692-164)
- f. Meio de célula DMEM/F12 (Gibco, Catálogo N° 12400-024)
- g. Soro bovino fetal, origem Austrália (Gibco, Catálogo N° 10099-141)
- 30 h. Solução salina de fosfato tamponada (Gibco, Catálogo N° 10010-072)
- i. 0,25 % de Tripsina-EDTA (Gibco, Catálogo N° 25200-056)
- j. Sulforhodamine B (Sigma, Catálogo N° 3520-42-1)

- k. Ácido acético (companhia de reagente químico Sinophma, Catálogo Nº T20060508)
- l. Ácido tricloroacético (companhia de reagente químico Sinophma, Catálogo Nº T20060305)
- 5 m. Base Tris (Amresco, Catálogo Nº 0826)
- n. Gabinete de segurança Biológica Classe II A/B3 (ThermoForma Catálogo Nº HB0053-03)
- o. Incubador CO₂ revestido com água série II (ThermoForma Modelo: 3111)
- 10 p. Centrífuga (Fisher Scientific Marathon 8 k, Catálogo Nº 0027-02)
- q. Leitor de placa Novastar (BMG Labtech, Catálogo Nº 700-0081)
- r. Agitador Orbital (Qilinbeier, Catálogo Nº TS-1)

Protocolo:

15 O seguinte protocolo é usado para analisar a atividade tóxica da célula do valor de IC₅₀ dos compostos testados da invenção na célula HUVEC:

1. Desenvolver célula HUVEC em meios de crescimento (DMEM/F12, suplementado com 10 % de FBS) em 100 mm de placas de cultura de até confluência a 37 °C, 5 % de CO₂.
- 20 2. Lavar células HUVEC em 100 mm de placas com PBS, coletar as células por tripsinização e células disseminada para corning placas de cultura de célula de 96 cavidades à concentração de 50000 células /ml, deixando 6 cavidades/cada placa vazia como fundo.
3. Desenvolver placas de 96 cavidades disseminadas a 37° C, 5 % de
- 25 CO₂, até 85 % de confluência.
4. Preparar solução estoque de compostos, usando DMSO para solver compostos candidatos a uma concentração de 20 mM. Então, usar DMSO para diluir a solução estoque a uma concentração serial de compostos testados (ou seja, 2 mM, 1 mM, 0,2 mM, 20 µM, 2 µM, 0,2 µM).
- 30 5. Usar meio de cultura de célula (neste caso, DMEM/F12 +10 % de FBS) para diluir a solução de compostos preparada acima. Cada solução de composto de concentração serial de DMSO é diluída por 50 vezes com meio de

cultura pela adição de 5 µl de solução de composto de DMSO a 95 µl de meio de cultura, então misturar bem por vórtex. Isso promete que a concentração de DMSO naquela que a célula HUVEC será exposta não irá ultrapassar 0,5%.

- 5 6. Após célula HUVEC ser anexada ao fundo do disco e confluência de cerca de 85 %, mudar o meio de cultura com DMEM/F12 fresco mais 10 % de FBS. Cada cavidade adicionada 180 µl de meio, então adicionar 20 µl de solução de meio dos compostos testados preparados na etapa 5 em cada cavidade. Para grupo de controle, adicionar 20 µl de meio de cultura contendo 0,5 % de DMSO puro. Então, agora células HUVEC são expostas a cada composto testado e um concentração serial final de 100 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM, 0,1 µM, 0,01 µM, e 0,001 µM. Cada placa de 96 cavidades, pode-se testar 3 compostos com um grupo de célula de controle.
- 15 7. Colocar as placas de cultura de volta ao incubador, cultivar por 72 horas a 37° C, 5 % de CO₂.
8. 72 horas depois, remover as culturas do incubador em área de trabalho estéril.
9. Preparar fixador (50 % de ácido tricloroacético -TCA) pela adição de água de classificação reagente ao TCA, fixar as células estendendo delicadamente em camadas 50 µl de solução de TCA fria do no topo meio de crescimento.
- 20 10. Incubar placas por 1 hora a 4° C e depois enxaguar com água várias vezes para remover TCA, proteína de soro, etc. Placas são secadas com ar e armazenadas até o uso. Densidade ótica de fundo frio é medida e incubadas com meio de crescimento sem células.
- 25 11. Usar 10% de solução de ácido acético para preparar 0,4 % de solução de Sulforhodamina B. Adicionar 50 µl de solução de sulforhodamina B a cada cavidade de placas de 96 cavidades.
12. Permitir que as células tingissem por 30 minutos.
- 30 13. Preparar a solução de lavagem de 10 % de ácido acético. No final do período de tingimento, a tinta é removida e as células enxaguadas rapidamente com 1% de ácido acético. Repetir até o corante não-incorporado ser

removido. Manter os tempos de lavagem a um mínimo para reduzir dessorção de corante em torno da proteína. Após serem enxaguadas, as culturas são secadas a ar até nenhuma mistura ser visível.

14. O corante incorporado é então solubilizado em um volume de solução de solubilização de ensaio de Sulforhodamina B (10 mM Tris) igual ao volume original do meio de cultura. Permitir que as culturas permaneçam por 5 minutos à temperatura ambiente. Agitar cuidadosamente em um agitador giratório para aumentar a mistura do corante.
15. Medir espectrofotometricamente absorvância a um comprimento de onda de 565 nm usando um leitor de placa (BMG). Medir a absorvância de fundo das placas de 96 cavidades a 690 nm e subtrair da medição a 565 nm.
16. Calcular a taxa de inibição (IR) como segue: $IR = 100 \times (\text{absorvância de células de controle} - \text{absorvância de células expostas aos compostos testados em cada concentração}) / \text{absorvância de \% de células de controle}$. O valor de IC_{50} pode ser derivado dos IRs dos compostos em diferentes gradientes de concentração.

A atividade dos compostos da invenção

A atividade biológica dos compostos da invenção é testada usando o ensaio descrito acima. Os valores de IC_{50} medidos e mostrados na tabela abaixo:

Exemplo	IC_{50} (VEGFR/HUVEC)(μ M)
1	0,002
2	0,41
3	0,15
4	3,6
5	10,53
7	1,38
8	3,14
9	5,8
10	0,36
11	0,17
12	3,0
13	0,41

Exemplo	IC50 (VEGFR/HUVEC)(μ M)
14	1,05
15	5,64
16	0,58
17	2,26
19	2,56
20	15,3
21	2,1
24	2,42
30	0,22
31	0,19
33	0,67
34	0,12
35	0,13
36	0,11
37	0,11
38	1,28
39	0,05
40	0,13
41	0,22
42	0,28
44	1,32
45	1,15
46	10,5
50	1,16
51	0,78
52	0,26
55	3,72
58	3,99
59	0,30

EXEMPLO 2: Ensaio de cinase VEGF-R2

Este ensaio é usado para medir a atividade cinase *in vitro* do VEGF-R2 humano recombinante em um ensaio ELISA.

Materiais e Reagentes:

5

a, Tampão de lavagem (Tampão PBS-T): 1x PBS (137 mM NaCl,

2,7 mM KCl, 4,3 mM Na₂HPO₄, 1,4 mM KH₂PO₄, ajustar para pH a 7,2) e 0,05 % de Tween-20,

b, 1 % de Albumina de Soro Bovino (BSA, Calbiochem nº 136593) em PBS-T,

5 c, Tampão de parada: 50 mM de EDTA , pH 8,0,

d, IgG anticamundongo marcado DELFIA® Europium (PerkinElmer Life Sciences nº AD0124),

e, Solução de Aprimoramento DELFIA® (PerkinElmer Life Sciences nº 1244-105),

10 f, DELFIA® Streptavidina revestida, 96 cavidades, placa amarela (PerkinElmer Life Sciences nº AAAND-0005),

g, Cinase VEGF-R2 humano recombinante (fornecido em 50 mM de Tris-HCl (pH 8,0), 100 mM de NaCl, 5 mM de DTT, 15 mM de glutatona reduzida e 20 % de glicerol, tecnologia de sinalização de célula nº 7787),

15 h, 10 mM de solução ATP (tecnologia de sinalização de célula nº 9804),

i, Precursor de Biotin-Gastrina (Tyr87) Peptídeo (tecnologia de sinalização de célula nº 1310),

20 j, Camundongo mAb de Fosfo-Tirosina (P-Tyr-100) (tecnologia de sinalização de célula nº 9411),

k, Tampão de tirosina cinase HTScan® (4x)

Tampão cinase 1x:

60 mM de HEPES

5 mM de MgCl₂

25 5 mM de MnCl₂

3 µM de Na₃VO₄

(tecnologia de sinalização de célula nº 9805),

l, 1,25 M de DTT (1000x) (tecnologia de sinalização de célula nº),

30 Procedimento:

O seguinte protocolo foi usado:

1. Diluir o composto de teste com DMSO à concentração de en-

saio final desejada, adicionar 1 µl do composto de teste para cada ensaio ao controle negativo (amostra que não recebe qualquer composto de teste), adicionar 1 µl de DMSO.

2. Diluir 6 µM de peptídeo substrato (Tyr87) 1:1 com dH₂O, adicionar 15 µl para cada ensaio,

3. Transferir imediatamente a enzima VEGF-R2 de -80°C para gelo, permitir que a enzima derreta no gelo.

4. Tomar 2,2 µg de enzima VEGF-R2 ao tubo da enzima,

5. Adicionar 10 µl de DTT (1,25 M) a 2,5 ml de Tampão de Tiro-sina Cinase 4x HTScan® (240 mM de HEPES pH 7,5; 20 mM de MgCl₂, 20 mM de MnCl₂, 12 µM de Na₃VO₄) para fazer DTT/tampão cinase.

6. Transferir 0,75 ml de DTT/ tampão cinase a cada tubo de enzima para fazer 4x coquetel de reação, adicionar 7,5 µl de 4x coquetel de reação em cada ensaio.

7. Adicionar 2 µl de ATP (10 mM) a 498 µl de dH₂O, tomar 7,5 µl para cada ensaio,

Condições Finais do Ensaio para uma Reação de 30 µl

60	mM	de	HEPES	pH	7,5
5		mM	de		MgCl ₂
20	5 mM de MnCl ₂				
	3 µM de Na ₃ VO ₄				
	1,25 mM de DTT				
10		µM	de		ATP
	1,5 µM de peptídeo substrato				
25	22 ng de VEGF-R2 Cinase				

8. Incubar o tubo de reação a 25°C por 30 minutos.

9. Adicionar 30 µl/tampão de parada de ensaio (50 mM de EDTA, pH 8,0) para parar a reação.

10. Transferir 25 µl de cada reação e 75 µl de dH₂O/cavidade para uma placa revestida de estreptavidina de 96 cavidades e incubar, com agitação, à temperatura ambiente por 60 minutos.

11. Lavar três vezes com 200 µl/cavidade de tampão PBS-T. Co-

locar a placa em toalha de papel para remover excesso de líquido.

12. Diluir anticorpo primário, Fosfo-Tirosina mAb (P-Tyr-100), 1:1000 em tampão PBS-T com 1% de BSA, adicionar 100 µl de anticorpo primário diluído em cada cavidade.

5 13. Incubar, com agitação à temperatura ambiente por 60 minutos.

14. Lavar como descrito acima na etapa 11,

10 15. Diluir IgG anticamundongo marcada Europium 1:500 em Tampão PBS-T com 1% de BSA. Adicionar 100 µl de anticorpo diluído em cada cavidade.

16. Incubar, com agitação à temperatura ambiente por 30 minutos,

17. Lavar cinco vezes com 200 µl/cavidade de tampão PBS-T, colocar a placa em toalha de papel para remover o excesso de líquido.

15 18. Adicionar 100 µl/cavidade de Solução de Aprimoramento DELFIA®.

19. Incubar, com agitação à temperatura ambiente por 5 minutos.

20 20. Detectar 615 nm de emissão de fluorescência com apropriado Leitor de Placa Resolvido no Tempo.

Calcular a taxa de inibição: $IR (\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X= o valor de fluorescência da cavidade contido no composto de teste

N= controle negativo

25 B= vazio

O valor de IC_{50} pode ser derivado dos IRs dos compostos em diferentes gradientes de concentração.

A atividade dos compostos da invenção

30 A atividade bioquímica dos compostos da invenção é testada usando o ensaio descrito acima. Os valores de IC_{50} são medidos e mostrados na tabela abaixo:

Exemplo	IC50 (VEGFR/bio)(μ M)
1	0,03
2	<0,01
3	0,016
12	1,89
15	0,025
16	0,044
24	0,68
30	0,094
31	0,035
34	0,011
36	0,01
37	0,07
39	0,0071
40	0,047
52	1,27

EXEMPLO 3: Ensaio EGFR de Inibição de Proliferação de Célula

O seguinte ensaio *in vitro* pode ser usado para determinar o nível da atividade e efeito de diferentes compostos da presente invenção na inibição da proliferação (célula tóxica) do receptor de fator de crescimento do endotélio (EGFR) expressando altamente a célula A431 de célula de câncer homo sapiens.

O ensaio celular descrito aqui mede os compostos de sua angiogênese e atividade de inibição de proliferação e efeito através de EGFR nas células de câncer *in vitro*. O efeito e atividade são representados pelo valor de IC₅₀ que mata a célula de cancer. Os procedimentos gerais para o ensaio são como segue: As células homo sapiens que expressam altamente EGFR são escolhidas e disseminadas em placas de cultura de 96 cavidades em uma concentração adequada (exp 5000 células/ml no meio). As células são então cultivadas em um incubador de dióxido de carbono (CO₂) até que elas confluem a cerca de 85 %. Então, o meio de cultura de célula é substituído por um fresco com compostos testados adicionados em concentrações seriais (concentrações gerais 6 a 7). Então, as células são colocadas de vol-

ta à cultura e cultivadas por 72 horas contínuas. 72 horas depois, a célula exposta a compostos e célula de controle são ensaiados para sua proliferação usando método Sulforhodamina B (SRB). Compostos IC_{50} nas células testadas são calculados pelos dados das taxas de inibição de concentrações seriais dos compostos testados.

Material e Métodos:

- a. Sulfóxido de dimetila (companhia de reagente químico Sinophma, catálogo Nº T20050806)
- b. Células A431 (Adquirido do Instituto de bioquímica e biologia celular)
- 10 c. Placas de cultura de célula Falcon 100 mm (Baton Dickison Labware, Baton Dickison e companhia, Catálogo Nº 18677)
- d. Grupo de cultura corning de 96 cavidades (Corning Incorporated, Catálogo Nº 3599)
- 15 e. Fisher Pipette (Fisher scientific, Catálogo Nº 03-692-164)
- f. Meio de célula DMEM/F12 (Gibco, Catálogo Nº 12400-024)
- g. Soro bovino fetal, origem Austrália (Gibco, Catálogo Nº 10099-141)
- h. Solução Salina de Fosfato Tamponada (Gibco, Catálogo Nº 10010-072)
- i. 0,25 % de Tripsin-EDTA (Gibco, Catálogo Nº 25200-056)
- 20 j. Sulforhodamina B (Sigma, Catálogo Nº 3520-42-1)
- k. Ácido Acético (companhia de reagente químico Sinophma, Catálogo Nº T20060508)
- l. Ácido Tricloroacético (companhia de reagente químico Sinophma, Catálogo Nº T20060305)
- 25 m. Base Tris (Amresco, Catálogo Nº 0826)
- n. Gabinete de segurança Biológica Classe II A/B3 (ThermoForma Catálogo Nº HB0053-03)
- o. Incubador de CO_2 revestido com água Série II (ThermoForma Model: 3111)
- 30 p. Centrífuga (Fisher Scientific Marathon 8 k, Catálogo Nº 0027-02)
- q. Leito de Placa Novastar (BMG Labtech, Catálogo Nº 700-0081)
- r. Agitador Orbital (Qilinbeier, Catálogo Nº TS-1)

Protocolo:

O protocolo a seguir é usado para a avaliação da atividade tóxica da célula de valor de IC_{50} dos compostos da invenção testados em célula A431:

- 5 17. Crescimento de células A431 em meio de crescimento (DMEM/F12, suplementado com 10 % de FBS) em lâminas de cultura "corning" de 100 mm até a confluência a 37 °, 5 % de CO_2 .
18. Lavagem de células A431 em lâminas de 100 mm com PBS, células colhidas por tripsinização e células cultivadas em lâminas de cultura de
- 10 célula de 96 cavidades para "corning", em concentração de 50000 células/ml, deixando 6 cavidades/cada lâmina vazias como segundo plano.
19. Crescimento em lâminas de 96- cavidades cultivadas a 37 °, 5 % de CO_2 , até 85 % de confluência.
20. Preparo de solução de estoque de compostos, usando compostos
- 15 candidatos para dissolver DMSO a uma concentração de 20 mM. Depois usar DMSO para diluir a solução de estoque para uma concentração autêntica de solução de compostos testados (a saber, 2 mM, 1 mM, 0,2 mM, 20 μ M, 2 μ M, 0,2 μ M).
21. Uso do meio de cultura de célula (neste caso, DMEM/F12 +10 %
- 20 de FBS) para diluir a solução de compostos preparada acima. Cada solução de composto de concentração em série de DMSO é diluída durante 20 vezes com meio de cultura adicionando solução de composto de DMSO a 5 μ l para um meio de cultura de 95, depois misturar bem por vortex. Isto promete que a concentração de DMSO naquela célula de HUVEC não exposta não ultrapassará 0,5 %.
- 25 22. Depois das células A431 terem sido ligadas ao fundo do prato e à confluência de cerca de 85 %, trocar o meio de cultura com DMEM/F12 fresco mais 10 % de FBS. Cada cavidade adicionou um meio de 180 μ l, depois adiciona solução de meio de 20 μ l dos compostos testados preparado
- 30 na etapa 5 para cada cavidade. Para a célula do grupo de controle, adicionar o meio de cultura a 20 μ l contendo 0,5 % de DMSO puro. Assim, agora as células de HUVEC são expostas a cada composto testado em uma concen-

tração final em série de 100 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M, 0,01 μ M, e 0,001 μ M. Em cada lâmina de 96 cavidades, podemos testar 3 compostos com um grupo de célula de controle.

23. Colocar as lâminas de cultura de volta para a incubadora, fazer a cultura por 72 horas a 37 °, 5 % de CO₂.
24. 72 horas mais tarde, remover as culturas da incubadora e esterilizar a área de trabalho.
25. Preparar fixador (50 % de Ácido Tricloroacético TCA) adicionando água a um grau reagente para o TCA, fixar as células depositando suavemente 50 μ l de solução fria de TCA no topo do meio de crescimento.
26. Incubar as lâminas por 1 hora a 4 ° e depois enxaguar com água diversas vezes para remover TCA, proteínas de soro etc. As lâminas são secadas ao ar e armazenadas até usar. A densidade óptica de fundo suave pe medida em cavidades incubadas com meio de crescimento sem células.
27. Usar 10 % de solução de ácido acético para preparar 0,4 % de solução de Sulforrodamina B. Adicionar 50 μ l de sulforrodamine B para cada cavidade de lâminas de 96 cavidades.
28. Deixar as células colorindo por 30 minutos.
29. Preparar a solução de lavar a 10 % de ácido acético. No fim do período de coloração, o corante é removido e as células enxaguadas rapidamente com 1 % de ácido acético. Repetir até o corante não incorporado ser removido. Mantos os tempos de lavagem ao mínimo para reduzir a desabsorção de corante ligado à proteína. Após ser enxaguadas, as culturas são secadas ao ar até nenhuma umidade ser visível.
30. O corante incorporado é depois solubilizado em um volume de solução de Solubilização de ensario de Sulforrodamina B (10 mM Tris) igual ao volume original do meio de cultura. Deixe as culturas ficarem por 5 minutos a temperatura ambiente. Agitar suavemente em uma bateadeira giratória para aumentar a mixagem do corante.
31. Medir espectrofotometricamente a absorvância em um comprimento de onda de 565 nm usando uma leitora de lâmina (BMG). Medir a absorvância de fundo de lâminas de 96 cavidades a 690 nm e subtrair da men-

suração a 565 nm.

32. Calcular a taxa de inibição (IR) como segue: $IR = 100 \times (\text{Absorvância de células de controle} - \text{Absorvância de células expostas para testar compostos em cada concentração}) / \text{Absorvância de \% de células de controle}$.
- 5 le. O valor de IC_{50} pode ser derivado dos IRs de compostos a gradientes de concentração diferentes.

A atividade dos compostos da invenção

- A atividade biológica dos compostos da invenção é testada usando o ensaio descrito acima. Os valores de IC_{50} estão medidos e apresentados na tabela abaixo:
- 10

Exemplo	IC_{50} (A431)(μM)
1	1,09
2	1,04
3	1,26
4	12,6
5	1,38
6	1,38
7	10,5
8	0,37
9	9,29
12	0,067
13	1,31
14	10,7
15	1,35
16	10,2
22	2,85
24	0,33
30	0,33
31	0,35
33	0,84
34	3,23
35	4,35
36	7,32
37	3,85

Exemplo	IC50 (A431)(μ M)
38	3,89
39	0,38
42	16,5
48	6,11
50	15,9
52	1,9
59	2,19
61	1,25
63	0,53
64	1,18
65	3,06
67	2,03
68	13,82
69	0,2
71	0,59
75	1,68
90	0,27
91	0,12
93	1,66
94	0,34

EXEMPLO 4: Ensaio de Cinase VEGF-R2

Este ensaio é usado para medir a atividade de cinase *in vitro* de VEGF-R2 humano recombinante em um ensaio de ELISA.

Materiais e Reagentes:

- 5 a. Tampão de Lavagem (PBS-T Buffer): 1x PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄, ajuste o pH para 7,2) e 0,05 % de Tween-20.
- b. 1 % de Albumina de Soro Bovino (BSA, Calbiochem #136593) em PBS-T.
- 10 c. Stop Buffer: 50 mM EDTA , pH 8.0.
- d. DELFIA® Europium-labeled Anti-mouse IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124).
- e. DELFIA® Enhancement Solution (PerkinElmer Life Sciences

#1244-105).

f. DELFIA® Streptavidin coated, 96-cavidades, placa amarela (PerkinElmer Life Sciences #AAAND-0005).

g. cinase de VEGF-R2 humana recombinante (fornecida em 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 100 mM NaCl, 5 mM DTT, 15 mM de glutathione reduzida e 20 % de glicerol. Tecnologia de sinalização de célula #7787).

h. 10 mM ATP solution (Tecnologia de sinalização de célula #9804).

i. Biotin-Gastrin Precursor (Tyr87) Peptide (Tecnologia de sinalização de célula #1310).

j. Phospho-Tyrosine Mouse mAb (P-Tyr-100) (Tecnologia de sinalização de célula #9411).

k. HTScan™ Tyrosine Kinase Buffer (4x)

1x Tampão de Cinase:

60 mM HEPES

5 mM MgCl₂

5 mM MnCl₂

3 µM Na₃VO₄

(Tecnologia de sinalização de célula #9805).

l. 1.25 M DTT (1000x) (Tecnologia de sinalização de célula).

Procedimento:

O protocolo a seguir foi usado:

1. Diluir composto de teste com DMSO até a concentração do ensaio final desejada. Adicionar 1 µl do composto de teste para cada ensaio, para o controle negativo (amostra que não recebe nenhum composto de teste), adicionar 1 µl de DMSO.

2. Diluir 6 µM de substrato de peptídeo (Tyr87) 1:1 com dH₂O, adicionar 15 µl para cada ensaio.

3. Transferir imediatamente a enzima de VEGF-R2 de -80°C para gelo. Deixar a enzima derreter no gelo.

4. Pegar 2,2 µg de enzima VEGF-R2 para o tubo de enzima.

5. Adicionar 10 µl de DTT (1,25 M) para 2,5 ml de 4x HTScan™

Tampão de Tirosina Cinase (240 mM HEPES pH 7.5, 20 mM MgCl_2 , 20 mM MnCl_2 , 12 μM Na_3VO_4) para fazer DTT/tampão Cinase.

- 5 6. Transferir 0,75 ml de DTT/tampão de Cinase para cada tubo de enzima para fazer 4x coquetel de reação. Adicionar 7,5 μl 4x coquetel de reação para cada ensaio.

7. Adicionar 2 μl ATP (10 mM) para 498 μl dH_2O , tomar 7,5 μl para cada ensaio.

Condições do Ensaio Final para uma Reação de 30 μl

	60	mM	HEPES	pH	7.5
10	5		mM		MgCl_2
	5 mM MnCl_2				
	3 μM Na_3VO_4				
	1,25 mM DTT				
	10		μM		ATP
15	1,5 μM de substrato peptídeo				
	22 ng VEGF-R2 Kinase				

8. Incubar o tubo de reação a 25°C por 30 minutos.

9. Adicionar 30 μl /tampão de interrupção de ensaio (50 mM EDTA, pH 8,0) para interromper a reação.

- 20 10. Transferir 25 μl de cada reação e 75 μl dH_2O /capacidade para uma lâmina revestida de estreptavidina de 96- cavidade e incubar, com agitação a temperatura ambiente por 60 minutos.

11. Lavar três vezes com 200 μl /cavidade de tampão PBS-T. Pat plate on paper towel to remove excess liquid.

- 25 12. Diluir primary antibody, Phospho-Tyrosine mAb (P-Tyr-100), 1:1000 in PBS-T buffer with 1% BSA. Adicionar 100 μl diluird primary antibody to each well.

13. Incubate, with shaking at room temperature for 60 minutos.

14. Wash as described acima in step 11.

- 30 15. Diluir Europium labeled anti-mouse IgG 1:500 in PBS-T buffer with 1% BSA. Adicionar 100 μl diluird antibody to each well.

16. Incubate, with shaking at room temperature for 30 minutos.

17. Wash five times with 200 µl/well PBS-T buffer. Pat plate on paper towel to remove excess liquid.

18. Adicionar 100 µl/well DELFIA® Enhancement Solution.

19. Incubate, with shaking at room temperature for 5 minutos.

5 20. Detect 615 nm fluorescence emission with appropriate Time-Resolved Plate Reader.

Calculate the inhibition rate: $IR (\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X=the fluorescence value of the well contained test composto

N=negative control

10 B=blank

O valor de IC_{50} pode ser derivado de IRs de compostos em gradientes de concentração diferente.

A atividade dos compostos da invenção

15 A atividade bioquímica dos compostos da invenção é testada usando o ensaio descrito acima. Os valores de IC_{50} são medidos e apresentados na tabela abaixo:

Exemplo	IC_{50} (EGFR/bio)(µM)
1	0,28
2	0,29
3	0,49
12	0,06
13	0,19
24	0,31
30	4,95
31	0,21
34	0,94
35	3,32
36	0,18
37	2,89
39	0,34
40	0,76
41	6,01
50	0,51

EXEMPLO 5: Ensaio de Cinase HER-2

Uma enzima ligada a ensaios imunoabsorventes (ELISA) foi conduzido para mediar a atividade de HER-2 *in vitro*.

Materiais e Reagentes:

- 5 a. Tampão de Lavagem (PBS-T Buffer): 1x PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄, ajustar o pH até 7,2) e 0,05 % de Tween-20.
- b. 1 % de Albumina de Soro Bovino (BSA, Calbiochem #136593) in PBS-T.
- 10 c. Tampão de Parada: 50 mM EDTA , pH 8.0.
- d. DELFIA® Europium-labeled Anti-mouse IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124).
- e. DELFIA® Enhancement Solution (PerkinElmer Life Sciences #1244-105).
- 15 f. DELFIA® Streptavidin revestido, 96-cavidades, lâmina amarela (PerkinElmer Life Sciences #AAAND-0005).
- g. HER-2/ErbB2 cinase (Invitrogen corporation #PV3366).
- h. 10 mM ATP solução (tecnologia de sinalização de célula #9804).
- 20 i. FLT3 (Tyr589) Peptídeo Biotinilado (tecnologia de sinalização de célula #1305).
- j. Phospho-Tyrosine Mouse mAb (P-Tyr-100) (tecnologia de sinalização de célula #9411).
- k. HTScan™ Tampão de Tirosina Cinase (4x)
- 25 1x Tampão de Cinase:
60 mM HEPES
5 mM MgCl₂
5 mM MnCl₂
3 µM Na₃VO₄
- 30 (Tecnologia de sinalização de célula #9805).
- l. 1.25 M DTT (1000x) (Tecnologia de sinalização de célula).

Procedimento:

O protocolo a seguir foi usado:

1. Diluir o composto de teste com DMSO para a concentração do ensaio final desejada. Adicionar 1 µl de composto de teste para cada ensaio, para o controle negativo (amostra que não recebe qualquer composto de teste), adicionar 1 µl de DMSO.

2. Diluir 6 µM de peptídeo de substrato (Tyr589) 1:1 com dH₂O, adicionar 15 µl para cada ensaio.

3. Imediatamente transferir a enzima de HER-2 de -80°C para gelo. Deixar a enzima derreter no gelo.

4. Pegar 4,5 µg de enzima HER-2 para o tubo de enzima.

5. Adicionar 10 µl de DTT (1,25 M) para 2,5 ml de 4x HTScan™ Tyrosine Kinase Buffer (240 mM HEPES pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 20 mM MnCl₂, 12 µM Na₃VO₄) para fazer o DTT/tampão de cinase.

6. Transferir 0,75 ml de DTT/buffer de cinase para cada tubo de enzima para fazer 4x coquetel de reação. Adicionar 7,5 µl 4x coquetel de reação para cada every ensaio.

7. Adicionar 4 µl ATP (10 mM) para 496 µl dH₂O, pegar 7,5 µl para todo ensaio.

Condições Finais de Ensaio para uma Reação a 30 µl

20	60	mM	HEPES	pH	7.5
	5		mM		MgCl ₂
			5 mM MnCl ₂		
			3 µM Na ₃ VO ₄		
			1.25 mM DTT		
25	20		µM		ATP
			1,5 µM de peptídeo de substrato		
			45 ng HER-2 Kinase		

8. Incubao tubo de reação a 25°C por 60 minutos.

9. Adicionar 30 µl/tampão de parada de ensaio (50 mM EDTA, pH 8,0) para parar a reação.

10. Transferir 25 µl de cada reação e 75 µl dH₂O/cavidade para uma lâmina revestida de estreptavidina de 96- cavidade e incubar, com agi-

tação a temperatura ambiente por 60 minutos.

11. Lavar três vezes com 200 µl/tampão PBS-T de cavidade. Bater a lâmina numa toalha de papel para remover o líquido em excesso.

12. Diluir anticorpo primário, Phospho-Tyrosine mAb (P-Tyr-100), 1:1000 em tampão PBS-T com 1% de BSA. Adicionar 100 µl anticorpo primário diluído em cada cavidade.

13. Incubar, com agitação a temperatura ambiente por 60 minutos.

14. Lavar como descrito acima na etapa 11.

15. Diluir Europium rotulado anticamundongo IgG 1:500 em tampão PBS-T com 1% de BSA. Adicionar 100 µl de anticorpo diluído para cada cavidade.

16. Incubar, com agitação a temperatura ambiente por 30 minutos.

17. Lavar cinco vezes com 200 µl/tampão PBS-T de cavidade. Bater de leve a lâmina sobre papel toalha para remover excesso de líquido.

18. Adicionar 100 µl/well DELFIA® Enhancement Solution.

19. Incubar, com agitação a temperatura ambiente por 5 minutos.

20. Detectar 615 nm de emissão de fluorescência com Time-Resolved Plate Reader apropriado.

Calcular a taxa de inibição: $IR (\%) = 100 - 100 \cdot (X - B) / (N - B)$

X = o valor da fluorescência do composto de teste contido na cavidade

25 N = controle negativo

B = em branco

O valor de IC_{50} pode ser derivado do IRs de compostos em gradientes de concentrações diferentes.

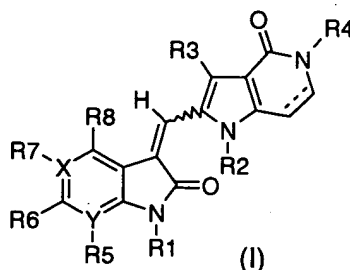
A atividade dos compostos da invenção

30 A atividade bioquímica dos compostos da invenção é testada usando o ensaio descrito acima. Os valores de IC_{50} são medidos e apresentados na tabela abaixo:

Composto	IC50 (Her-2)(μ M)
12	0,09
24	0,83
31	0,98
39	0,27
42	41,1
49	36,1
52	8,32
59	0,72
64	0,68
68	0,53
69	0,91
71	1,09

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I) ou sais do mesmos farmaceuticamente aceitáveis:



em que:

5 $\equiv$ é uma ligação única ou uma ligação dupla;

X e Y são cada um independentemente selecionados de C ou N;

X e Y são N, em que R5 e R7 estão ausentes;

R₁ e R₂ são cada um independentemente selecionados de H, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, alcoxil, arioxila, -COOR₉, -CONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -SOR₉, -SO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀ e -P(=O)(OR₉)(OR₁₀);

R₃ é selecionado de alquila, trifluórmethyla, arila e aralquila, em que a dita alquila, arila ou aralquila é substituída por um ou mais halogênio e hidroxil;

15 R₄ é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, -(CH₂)_n(OCH₂CH₂)_rR₁₁, -[CH₂CH(OH)]_rCH₂NR₉R₁₀ e -(CH₂)_nNR₉R₁₀, em que a dita alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo alquila é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e -NR₉R₁₀;

20 X e Y são C, em que R₅, R₆, R₇, R₈ são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidroxila, -OR₉, -O[CH₂CH₂O]_rR₁₁, -SR₉, -NR₉R₁₀, -SOR₉, -SO₂R₉, -NSO₂R₉, -SO₂NR₉R₁₀, -(CH₂)_nCO₂R₉, -(CH₂)_nCONR₉R₁₀, -C(=S)NR₉R₁₀, -COR₉, -NR₉COR₁₀, -NHCO₂R₁₀, -OCO₂R₉, -OCO₂NR₉R₁₀, -CN e -NO₂ em que as ditas arila, he-

teroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são substituídas por um ou mais grupos que consistem em alquila, alcoxila e halogênio;

R_9 e R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma independentemente substituídas por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

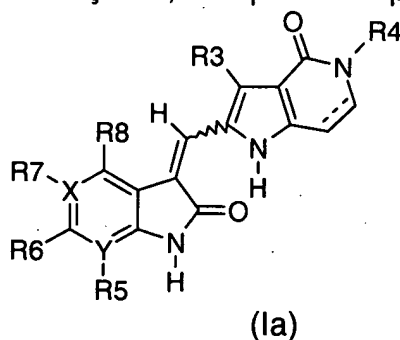
R_9 e R_{10} são em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar anéis de 4 e 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos podem ainda opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são cada um opcionalmente substituído por um ou mais grupos que consiste em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

R_{11} é hidrogênio ou alquila;

n é 2-6; e

r é 1-6.

2. Composto de fórmula (I) ou sais dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis da reivindicação 1, em que o composto tem a Fórmula (Ia) :



em que:

— é uma ligação única ou uma ligação dupla;

X e Y são cada um independentemente selecionado de C e N;

X e Y são N, em que R_5 e R_7 são ausentes;

R3 é selecionado de alquila, trifluormetila, arila e aralquila, em que as ditas alquila, arila e aralquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais halogênio e hidroxila;

R4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$, $[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ e $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo alquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcóxila, arióxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-NR_9R_{10}$;

X e Y são C, em que R5, R6, R7, R8 são cada independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcóxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidroxila, $-OR_9$, $O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ e $-NO_2$, em que a dita arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, alcóxil e halogênio;

R_9 and R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcóxila, arióxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_9 e R_{10} são em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados para formar anéis de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos em adição opcionalmente contm um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são cada um opcionalmente substituído por um ou mais grupos que

consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxil, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

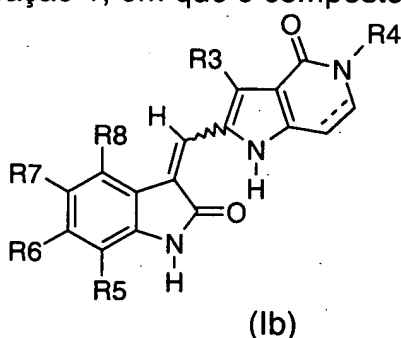
R_{11} é hidrogênio ou alquila;

5

n é 2-6; e

r é 1-6.

3. Composto de fórmula (I) ou sais do mesmo farmacêuticamente aceitáveis da reivindicação 1, em que o composto tem a Fórmula (Ib):



em que:

10 --- é uma ligação única ou uma ligação dupla;

R_3 é selecionado de alquila, trifluormetila, arila e aralquila, em que as ditas alquila, arila e aralquila são cada um independentemente substituídas por um ou mais halogênio e hidroxila;

15 R_4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)R_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ e $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma independentemente opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-NR_9R_{10}$;

20

X e Y são C, em que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcoxila, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidroxila, $-OR_9$, $-O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, -

25

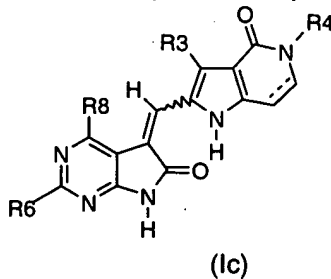
$\text{NHCO}_2\text{R}_{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}_9$, $-\text{OCO}_2\text{NR}_9\text{R}_{10}$, $-\text{CN}$ e $-\text{NO}_2$, em que as ditas arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são cada um independentemente substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, alcoxila e halogênio;

- 5 R_9 e R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

- 15 R_9 e R_{10} são em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados para formar anéis de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos em adição opcionalmente contêm um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$;

- 20 R_{11} é hidrogênio ou alquila;
 n é 2-6; e
 r é 1-6.

4. Composto de fórmula (I) ou sais do mesmo farmacêuticamente aceitáveis da reivindicação 1, em que o composto tem a Fórmula (Ic) :



- 25 em que:

— é uma ligação única ou uma ligação dupla;

R_3 é selecionado de alquila, trifluormetila, arila e aralquila, em

que as ditas alquila, arila e aralquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais halogênio e hidroxila;

R_4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, alquenila, alquinila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)_rR_{11}$,
 5 $[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ e $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclo alquila são opcionalmente substituídas por um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e
 10 NR_9R_{10} ;

X e Y são C, em que R_5 , R_6 , R_7 , R_8 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, halo, haloalcoxil, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, hidroxila, $-OR_9$,
 $O[CH_2CH_2O]_rR_{11}$, $-SR_9$, $-NR_9R_{10}$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-NSO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$,
 15 $(CH_2)_nCO_2R_9$, $-(CH_2)_nCONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-NR_9COR_{10}$, $-NHCO_2R_{10}$, $-OCO_2R_9$, $-OCO_2NR_9R_{10}$, $-CN$ e $-NO_2$, em que as ditas arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclo alquila são cada uma substituída por um ou mais grupos que consiste em alquila, alcoxil e halogênio;

R_9 e R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila ou heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma independentemente substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, arioxil, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e
 25 éster carboxílico;

R_9 e R_{10} são em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados para formar anéis de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos podem em adição opcionalmente conter um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos que
 30 consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila,

heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e -NR₉R₁₀;

R₁₁ é hidrogênio ou alquila;

n é 2-6; e

r é 1-6.

- 5 5. Composto de fórmula (I) ou sais dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis da reivindicação 1, em que o dito composto é selecionado do grupo que consiste em:
 - 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c] piridin-4-ona
 - 10 2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrol [3,2-c] piridin-4-one
 - 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrol [3,2-c]piridin-4-ona
 - 2-(7-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil-1,5,6,7-tetraidro- pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
 - 15 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol[3,2-c]piridine-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-formamida
 - N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-acetamida
 - 20 2-(6-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro- pirrol[3,2-c]piridin-4-ona
 - N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-formamida
 - 25 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida
 - 30 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-metanossulfonamida

- N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida
4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamin-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-
- 5 pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona
2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
2-(6-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 10 2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-
- 15 morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-7-il}-acetamida
N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-
- 20 tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-acetamida
2-(6-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
2-(7-Amino-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-
- 25 5-(2- morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}- metanossulforamida
N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-
- 30 pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}- acetamida
4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetilenone]-5,7-diidro-pirrolo

[2,3-d]pirimidin-6-ona

2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona

5 2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona

10 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d] pirimidin-6-ona

N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-acetamida

15 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

20 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridina-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida

2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona

25 2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dietilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

30 5-(2-Dietilamino-etil)-2-[5-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-fenil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5 2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 10 2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 15 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
- 2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 20 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 25 3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-[5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il]-2-metoxi-acetamida
- 30 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

- N-{3-[3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-fenil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5 5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-
- 10 metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-
- 15 tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
2-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
2-[4-(2,6-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-
- 20 metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
2-[4-(3-Flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
N-{5-Flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-
- 25 pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
N-{3-[3-(4-Flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-2-hidroxi-acetamida
N-{5-Flúor-3-[3-(4-flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-
- 30 pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-metoxi-acetamida
2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

- 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5 3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-yl}-2-metoxi-acetamida
- 10 N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-acetamida
- 2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 15 2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 20 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-[5-Flúor-2-oxo-3-(4-oxo-3-fenil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno)-2,3-diidro-1H- indol-6-il]-2-hidroxi-acetamida
- 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2- pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 25 N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
- 2-[5-Flúor-6-(4-flúor-benzilamino)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-(4-flúor-fenil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- N-{3-[3-(4-Flúor-fenil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2- ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-2-metoxi-acetamida
- 30 2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

- 2-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-
5-(2- piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[4-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-
metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5 2-[4-(3-Cloro-2-flúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-
metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(4-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-
piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-
10 piperidin-1- il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(2-oxo-4-piperidin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-
(2- piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(7-Bromo-5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-
5-(2- piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 15 N-{3-[3-Metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-
pirrolo [3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
- 2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-
piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
- 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenometil)-3-
20 metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7- tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 2-[5-Flúor-6-(4-flúor-benzilamino)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-
ilidenometil]-3-metil-5-(2-piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-
c]piridin-4-ona
- 3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-
25 piperidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro- pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-2-(4-metil-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-
ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 3-Metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-diidro-
indol-3- ilidenometil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
- 30 (S)-N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-
tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-
hidroxi-propionamida

(S)-N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida

5 (S)-N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida

(S)-N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-propionamida

10 3-Metil-2-(2-oxo-4-piridin-4-il-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

N-{5-Flúor-3-[3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida

15 N-{5-Flúor-3-[3-metil-4-oxo-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida

20 N-{3-[5-(2-Dietilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida

5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

25 2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

30 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-ilmetil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-

- ilidenometil)-3-metil-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 2-[4-(2,3-Diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 5 2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona
 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[5-(2-dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
 10 N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-formamida
 N-{3-[5-(2-Dimetilamino-etil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-indol-6-il}-2-hidroxi-2-metil-propionamida
 15 5-(2-Etilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-hidroximetil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 20 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 5-(2-Dimetilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-il-etil)-1,5-diidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 25 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-triflúormetil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona
 4-(3-Cloro-4-flúor-fenilamino)-5-[5-(2-dietilamino-etil)-4-oxo-3-triflúormetil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ilmetileno]-5,7-diidro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona
 30 malato 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

malato 2-(5-Flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-5-(2-morfolin-4-yl-etil)-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo [3,2-c]piridin-4-ona

malato 5-(2-Dietilamino-etil)-2-[4-(2,3-diflúor-fenil)-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil]-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

5 lactato 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona

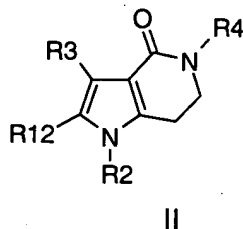
maleato 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona, e

10 mesilato de 5-(2-Dietilamino-etil)-2-(5-flúor-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-3-metil-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona.

6. Composto de fórmula (I) ou sais do mesmo farmaceuticamente aceitáveis da reivindicação 1, em que os sais farmaceuticamente aceitáveis são aqueles formados com ácidos selecionados do grupo de ácido málico, ácido láctico, ácido maleico, ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido sulfúrico ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, ácido trifluoracético.

7. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto ou sal do mesmo farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, como também um veículo farmaceuticamente aceitável.

20 8. Composto tendo a Fórmula (II) a seguir ou sais do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, que é um intermediário na síntese do composto da reivindicação 1:



em que:

25 R_2 é selecionado de H, alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, alcóxil, arióxila, $-COOR_9$, $-CONR_9R_{10}$, $-C(=S)NR_9R_{10}$, $-COR_9$, $-SOR_9$, $-SO_2R_9$, $-SO_2NR_9R_{10}$ e $-P(=O)(OR_9)(OR_{10})$;

R_3 é selecionado de alquila, trifluormetila, arila e aralquila; em que as ditas alquila, arila e aralquila são cada uma opcionalmente substituí-

da por um ou mais halogênio e hidroxil;

R_4 é selecionado de alquila, cicloalquila, heterociclo alquila, arila, heteroarila, heteroarila, $-(CH_2)_n(OCH_2CH_2)R_{11}$, $-[CH_2CH(OH)]_rCH_2NR_9R_{10}$ e $-(CH_2)_nNR_9R_{10}$; em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo que consiste em arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e $-NR_9R_{10}$;

R_9 e R_{10} são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroarila e heterociclo alquila, em que as ditas alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclo alquila são cada uma substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, hidroxila, amino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxil, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_9 e R_{10} são em conjunto com o átomo ao qual eles são ligados para formar anéis de 4 a 8 elementos, em que os anéis de 5 a 8 elementos em adição opcionalmente contêm um a três heteroátomos selecionados do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 4 a 8 elementos assim formados são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amino, grupo amida, ciano, alcoxila, arioxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterociclo alquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_9R_{10}$;

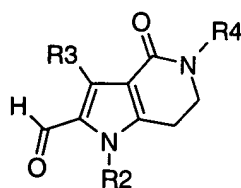
R_{11} é hidrogênio ou alquila;

R_{12} é hidrogênio ou aldeído;

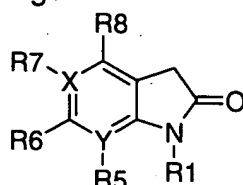
n é 2-6; e

r é 1-6.

9. Processo para fabricação do composto das reivindicações 1-5: compreendendo reagir um oxindol com um aldeído ou uma cetona na presença de uma base incluindo piperidina ou trietilamina em um solvente de 1-2 ml/mol de 2-oxindol, e a mistura é depois aquecida por cerca de 2 a cerca de 12 horas, em que o aldeído tem a estrutura a seguir:



e o oxindol tem a estrutura a seguir:



em que, as definições de R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 e R8 são aquelas mesmas correspondentemente definidas na reivindicação 1.

10 5 10. Método para tratar um mamífero de distúrbio relacionado a proteína cinase que responde à modulação de uma ou mais proteínas cina-
ses compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapêutica-
mente eficaz de um composto ou sais do mesmo farmacologicamente aceitá-
veis de acordo com as reivindicações 1-5.

10 11. Método para tratar um mamífero de distúrbio relacionado a proteína cinase que responde à modulação de uma ou mais proteínas cina-
ses compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente
eficaz de uma composição de acordo com a reivindicação 7.

15 12. Uso do composto de acordo com as reivindicações 1-5 na preparação de fármacos para o tratamento de distúrbio relacionado a proteí-
na cinase em um mamífero que responde à modulação de uma ou mais pro-
teínas cina-
ses.

20 13. Uso da reivindicação 12, em que os fármacos combinam com outro agente antitumoral selecionado do grupo que consiste em inibido-
res mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibióticos de interca-
lação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzi-
mas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anti-
corpos, citotóxicos, anti-hormônios, antiandrógenos e misturas dos mesmos
para tratar distúrbio relacionado a proteína cinase.

25 14. Uso de uma composição de acordo com a reivindicação 7 na preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbio relacionado

a proteína cinase em um mamífero que responde à modulação de uma ou mais proteína cinases.

15. Uso da reivindicação 14, em que a dita composição ainda compreende um agente antitumoral selecionado do grupo que consiste em em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibióticos de intercalação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anticorpos, citotóxicos, anti-hormônios, antiandrógenos e misturas dos mesmos para tratar o distúrbio relacionado a proteína cinase.

10 16. Método da reivindicação 10, em que a proteína cinase é pelo menos uma selecionada do grupo que consiste em EGFR, HER-2, HER-3, HER-4, FGFR, Cdk, c-Met, c-Ret, PDGFR, VEGFR-2, Aurora, Raf, Flt3, c-Kit, Chk, Pim-1, Plk-1, Pyk-2, Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr e Yrk, como também formas aberrantes das mesmas.

17. Método da reivindicação 16, em que a proteína cinases é pelo menos uma selecionada do grupo que consiste em HER-2, PDGFR, VEGFR-2, EGFR, c-Kit, c-Met, FGFR, Flt3, como também de formas aberrantes das mesmas.

20 18. Método da reivindicação 17, em que as formas aberrantes incluem formas mutantes e variantes alélicas.

19. Método da reivindicação 10, em que o dito mamífero é um ser humano.

25 20. Método da reivindicação 10, em que os distúrbios relacionados a proteína cinases são selecionados do grupo que consiste em leucemias, especialmente leucemia mielógena crônica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena aguda, com mielodisplasia de trilhação, leucemia linfoblástica aguda, síndrome mielodisplástico, leucemia de linhagem mista; tumores sólidos diferentes incluindo tipo benigno ou especialmente maligno, 30 preferivelmente sarcoma, tumores estromais gastrintestinais, seminoma, carcinóides, tumores de célula da mama, carcinomas pulmonares, carcinomas brônquicos, seminomas, disgerminomas, neoplasias intraepiteliais testi-

culares, melanomas, carcinomas de mama, neuroblastomas, carcinoma papilar / folicular de tireóide, linfomas malignos, linfoma de Não Hodgkin, neoplasia endócrina múltipla tipo 2, feocromocitoma, carcinoma da tireóide, hiperplasia/adenoma da tireóide, carcinoma de mama, câncer de cólon, adenoma coloretal, câncer ovariano, câncer de mama, câncer de próstata, carcinoma, glioblastoma, tumores cerebrais, carcinoma de próstata incluindo adenocarcinomas e metástase óssea, gliomas malignos, (astrocitomas/ glioblastomas anaplásticos, câncer pancreático, mesotelioma pleural maligno, hemangioblastoma, hemangioma, carcinoma de rins, fígado, glândula adrenal, bexiga, tumores gástricos incluindo estômago, reto, vagina, cervix, endométrio, mieloma múltiplo, tumores de cabeça e pescoço, incluindo neoplasias, especialmente de caráter epitelial, nefrosclerose maligna; outras hiperplasias ou doenças proliferativas, incluindo mastocitose, síndrome mieloproliferativo associado, Urticária Pigmentosa, uma hiperproliferação epidérmica, especialmente psoríase; hiperplasia de próstata; doenças inflamatórias, especialmente doenças inflamatórias reumatóides ou reumáticas, preferivelmente artrite, mais preferivelmente artrite reumatóide, outros distúrbios inflamatórios crônicos, incluindo asma crônica, aterosclerose arterial ou pós-transplantacional, outras doenças associadas angiogênese desregulada incluindo fibrose, angiogênese, proliferação do músculo liso nos vasos sanguíneos, incluindo estenose orrestenose em seguida após angioplastia; retinopatias, degeneração da mácula e outras doenças dos olhos, especialmente retinopatia diabética ou glaucoma neovascular; doenças renais incluindo glomerulonefrite; nefropatia diabética; doença intestinal inflamatória, doença de Crohn, síndromes microangiopáticas trombóticas; rejeições a transplantes ou glomerulopatia; doenças fibróticas incluindo cirrose hepática; doenças proliferativas da célula mesangial e lesões do tecido nervoso; e / ou doenças que respondem ao efeito do dito composto ou sais farmacologicamente aceitáveis como imunossupressoras, como um auxiliar no tratamento de ferimento livre de cicatriz, e para tratar manchas da idade e dermatite de contato.

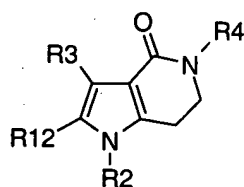
21. Método da reivindicação 10, em que o dito distúrbio relacionado à proteína cinase é câncer.

22. Método da reivindicação 21, em que o dito câncer é pelo menos um selecionado do grupo que consiste em câncer pulmonar, câncer dos ossos, câncer pancreático, câncer de pele, câncer de cabeça ou pescoço, melanoma cutâneo ou intraocular, câncer uterino, câncer ovariano, câncer retal, câncer da região anal, câncer de estômago, câncer do cólon, carcinoma de mama, carcinoma das trompas de falópio, carcinoma do endométrio, carcinoma da cervix, carcinoma da vagina, carcinoma da vulva, Doença de Hodgkin, câncer do esôfago, câncer do intestino delgado, câncer do sistema endócrino, câncer da glândula tireoide, câncer da glândula paratireoide, câncer da glândula adrenal, sarcoma do tecido liso, câncer da uretra, câncer do penis, câncer da próstata, leucemia crônica ou aguda, linfomas linfóticos, câncer da bexiga, câncer do ou ureter, carcinoma da célula renal, carcinoma da pelvis renal, neoplasmas do sistema nervoso central (CNS), linfoma do sistema nervoso central (CNS) primário, tumores do eixo espinhal, glioma do tronco cerebral, adenoma da pituitária, e combinações dos mesmos.

23. Método da reivindicação 22, em que o dito câncer é selecionado de tumores estromais gastrintestinais, carcinoma da célula renal, câncer de mama, câncer coloretal, câncer pulmonar de célula não pequena, tumores neuroendócrinos, câncer de tireoide, câncer pulmonar de célula pequena, mastocitose, glioma, sarcoma, leucemia mieloide aguda, câncer de próstata, linfoma e combinações dos mesmos.

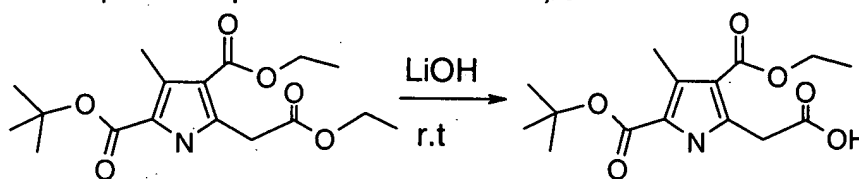
22. Método da reivindicação 10, em que o método ainda compreende co-administrar pelo menos um agente antitumoral selecionado do grupo que consiste em inibidores mitóticos, agentes alquilação, anti-metabólitos, antibióticos de intercalação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo da célula, enzimas, inibidores de topoisomerase, modificadores de resposta biológica, anticorpos, citotóxicos, anti-hormônios, anti-andrógenos e misturas dos mesmos.

23. Processo para fabricação de fórmula intermediária (II) da reivindicação 8, compreendendo:



II

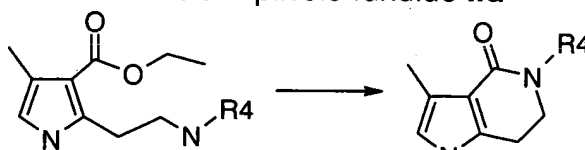
pirrol triester **IIa** seletivamente hidrolizado por uma primeira base a uma certa temperatura para dar pirrol ácido diester **IIb**; e



IIa

IIb

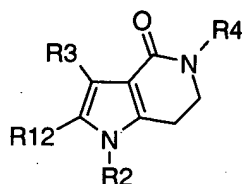
éster de pirrol amina **IIc** aquecido com uma segunda base em solvente para dar um produto ciclizado de lactam pirrolo fundido **IId**



IIc

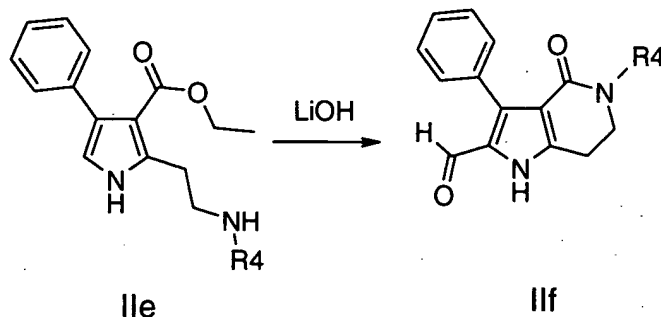
IId

- 5 em que, a dita primeira base é selecionada de hidróxido de lítio aquoso hidróxido de sódio, ou hidróxido de potássio; e a dita segunda base é selecionada de hidróxido de lítio, trietilamina, t-BuOK ou trimetil alumínio; e as definições de R2, R3, R4 e R12 são aquelas mesmas definidas na reivindicação 8.
- 10 24. Processos da reivindicação 23, em que o solvente é tolueno e / ou glicol.
25. Processos da reivindicação 23, em que a temperatura de hidrolização seletiva de Pirrol triester **IIa** é 10 °C a 50 °C.
- 15 26. Processo de fabricação de fórmula intermediária (II) da reivindicação 8, compreendendo:



II

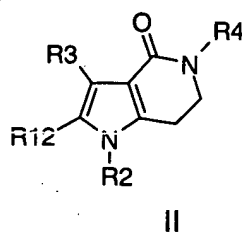
pirrol amino éster **Ile** aquecido com uma base em 95% de etanol até uma temperatura de reação para dar o produto ciclizado de pirrolo lactam **Ilf**;



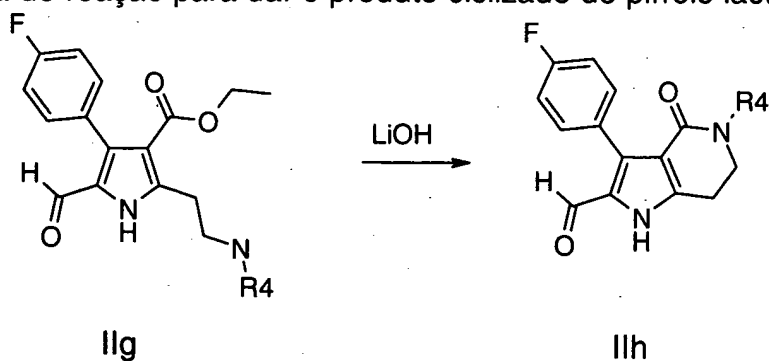
em que, a dita base é selecionada de hidróxido de lítio ou carbonato de potássio; e as definições de R2, R3, R4 e R12 são aquelas mesmas definidas na reivindicação 8 .

27. Processos da reivindicação 26, em que a temperatura de reação é 35 °□80°.

28. Processo de fabricação de fórmula intermediária (II) da reivindicação 8, compreendendo



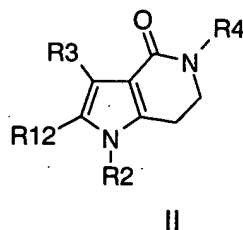
10 pirrol amina éster **Ilg** aquecido com uma base em 95% de etanol até uma temperatura de reação para dar o produto ciclizado de pirrolo lactam **Ilh**;



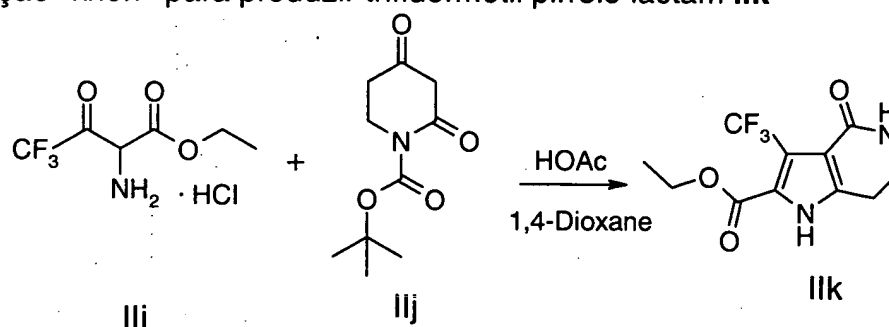
em que a dita base é selecionada de hidróxido de lítio, carbonato de potássio; e as definições de R2, R3, R4 e R12 são aquelas mesmas definições da reivindicação 8 .

15 29. Processos da reivindicação 28, em que a temperatura de reação é 35°□80°.

30. Processo de fabricação de fórmula intermediária (II) da reivindicação 8, compreendendo

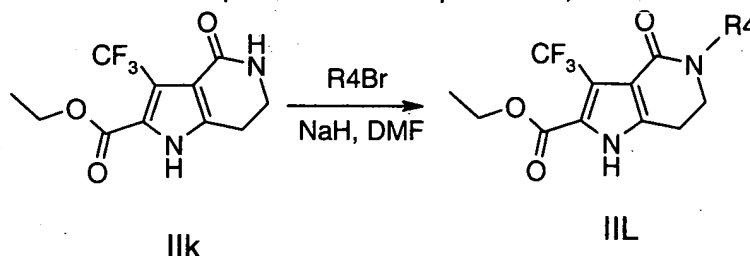


o trifluormetil amina éster **IIIi** e lactam cetona **IIj** reagido em ácido acético por ciclização "knorr" para produzir trifluormetil pirrolo lactam **IIIk**

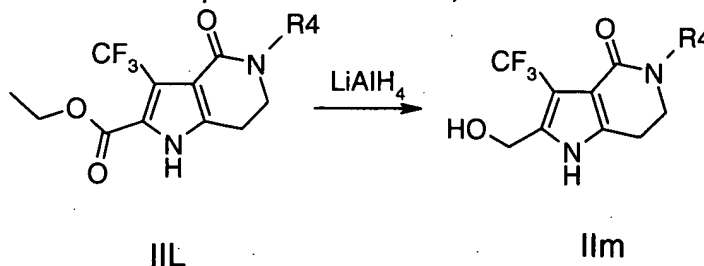


5 [legenda:] Dioxane = Dioxano

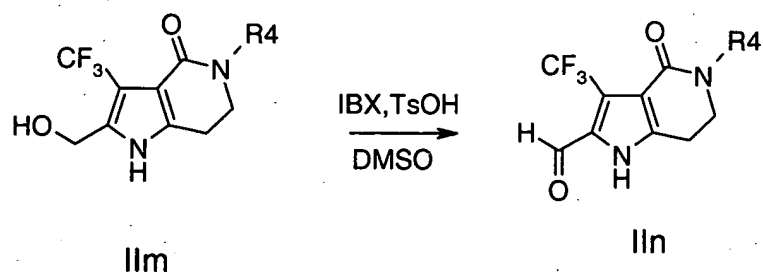
trifluormetil pirrolo lactam **IIIk** é seletivamente alquilado por hidreto de sódio e R_4Br em dimetil formamida para dar o composto **IIIL**;



o composto **III** é reagido com um agente de redução tal como hidreto de lítio alumínio ou DIBAL-H em tetraidrofurano ou diclorometano a uma certa temperatura para obter hidroxil pirrolo lactam **IIIm**;



hidroxil pirrolo lactam **IIIm** é oxidado com ácido 2-iodoxibenzóico como oxidante e ácido paratoluenossulfônico em DMSO para dar aldeído pirrolo lactam **IIIn**;



as definições de R2, R3, R4 e R12 são aquelas mesmas definidas na reivindicação 8 .

31. Processos da reivindicação 30, em que a temperatura de ciclização "knorr" é 100°~140°

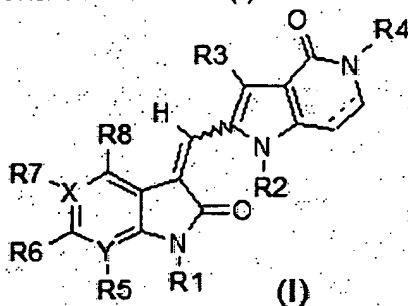
5 32. Processos da reivindicação 31, em que certa temperatura de redução é -5° ~ 25°

PI 0707312-7

RESUMO

Patente de Invenção "INIBIDORES DE PIRROLO [3,2-C] PIRIDINA-4-ONA 2-INDOLINONA PROTEÍNA CINASE"

A presente invenção refere-se aos compostos de pirrolo[3,2-
5 c]piridin-4-ona 2-indolinona de Fórmula (I)



e seus sais dos mesmos farmacologicamente aceitáveis em que R₁, R₂, R₃,
R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ X, Y e $\equiv$ têm o significado citado na especificação.
Estão também descritas as composições farmacêuticas contendo os com-
postos precedentes, métodos para a preparação e uso farmacêutico dos
10 mesmos, particularmente como inibidores de proteína cinase.