

(11) Número de Publicação: **PT 1753764 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 471/04 (2007.10) **A61K 31/435** (2007.10)
A61P 29/00 (2007.10) **A61P 19/02** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.06.07**

(30) Prioridade(s): **2004.06.09 GB 0412908**
2004.11.11 GB 0424950

(43) Data de publicação do pedido: **2007.02.21**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.10.29**
019/2009

(73) Titular(es):

GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN
GB

(72) Inventor(es):

ANDREW JOHN EATHERTON **GB**
GERARD MARTIN PAUL GIBLIN **GB**
MATTHEW RUSSELL JOHNSON **GB**
WILLIAM LEONARD MITCHELL **GB**
ALCIDE PERBONI **IT**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

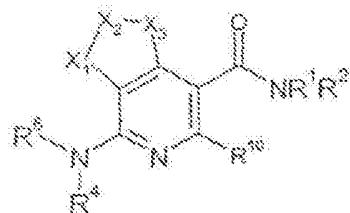
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA**

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA"

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de pirrolopiridina, com composições farmacêuticas contendo estes compostos e com a sua utilização no tratamento de doenças, particularmente a dor, doenças essas que sejam causadas directamente ou indirectamente por um aumento ou diminuição na actividade do receptor de cannabinóides.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIRROLOPIRIDINA"

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de pirrolopiridina, com composições farmacêuticas contendo estes compostos e com a sua utilização no tratamento de doenças, particularmente a dor, doenças essas que sejam causadas directamente ou indirectamente por um aumento ou diminuição na actividade do receptor de canabinóides.

Os canabinóides são uma classe específica de compostos psicoactivos presentes na cannabis indiana (*Cannabis sativa*), incluindo cerca de sessenta moléculas diferentes, sendo a mais representativa o canabinol, canabidiol e vários isómeros do tetra-hidrocanabinol. O conhecimento sobre a actividade terapêutica da cannabis remonta às antigas dinastias da China, onde, há 5000 anos, a cannabis era utilizada para o tratamento da asma, enxaqueca e de algumas perturbações ginecológicas. Estas utilizações mais tarde tornaram-se tão estabelecidas que, por volta de 1850, os extractos de cannabis foram incluídos na Farmacopeia dos Estados Unidos e lá permaneceram até 1947.

Os canabinóides são conhecidos por causarem diferentes efeitos sobre vários sistemas e/ou órgãos, sendo

o mais importante sobre o sistema nervoso central e sobre o sistema cardiovascular. Estes efeitos incluem alterações na memória e cognição, euforia, e sedação. Os canabinóides também aumentam o ritmo cardíaco e alteram a pressão arterial sistémica. Têm também sido observados efeitos periféricos relacionados com a constrição brônquica, imuno-modulação, e inflamação. A capacidade dos canabinóides para reduzirem a pressão intra-ocular e para afectarem os sistemas respiratório e endócrino está também bem documentada. Veja-se, por exemplo, L. E. Hollister, *Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews*, Vol. 38, págs. 1-20, (1986). Mais recentemente, foi descoberto que os canabinóides suprimem as respostas imunológicas celulares e humorais e apresentam propriedades anti-inflamatórias. Wirth et al., *Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science*, Vol. 26, págs. 1991-1995, (1980).

Apesar dos benefícios precedentes, a utilização terapêutica da cannabis é controversa, tanto devido aos seus relevantes efeitos psicoactivos (causando dependência e habituação), como devido aos efeitos secundários numerosos que não foram ainda completamente clarificados. Embora tenha sido continuado trabalho neste campo desde os anos de 1940, tem sido limitada a evidência indicando que os efeitos periféricos dos canabinóides sejam mediados directamente, e não secundariamente a um efeito no SNC, pela falta da caracterização do receptor, a falta de informação concernente a um ligando canabinóide endógeno e, até recentemente, a falta de compostos selectivos do subtípo de receptor.

O primeiro receptor de canabinóides foi descoberto como estando localizado principalmente no cérebro, em linhagens celulares neuronais, e, apenas numa extensão menor, ao nível periférico. À vista da sua localização, ele foi chamado o receptor central ("CB1"). Veja-se Matsuda et al., "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA", *Nature*, Vol. 346, págs. 561-564 (1990). O segundo receptor de canabinóides ("CB2") foi identificado no baço, e foi assumido como modulando os efeitos não psicoactivos dos canabinóides. Veja-se Munro et al., "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids", *Nature*, Vol. 365, págs. 61-65 (1993).

Recentemente, têm sido preparados alguns compostos que são capazes de actuar como agonistas em ambos os receptores canabinóides. Por exemplo, são conhecidas utilizações de derivados de di-hidroxipirrole-(1,2,3-d,e)-1,4-benzoxazina no tratamento do glaucoma e a utilização de derivados de 1,5-difenil-pirazole como agentes imunomoduladores ou psicotrópicos no tratamento de várias neuropatologias, enxaqueca, epilepsia, glaucoma, etc. Veja-se a Patente dos Estados Unidos N.º 5 112 820 e a Patente Europeia N.º 576357, respectivamente. No entanto, porque estes compostos são activos sobre ambos os receptores CB1 e CB2, eles podem levar a sérios efeitos psicoactivos.

As indicações anteriores e a localização prefe-

renciais do receptor CB2 no sistema imunitário confirma um papel específico do CB2 na modulação das respostas imunitárias e anti-inflamatórias a estímulos de diferentes fontes.

A dimensão total da população de pacientes sofrendo de dor é vasta (quase 300 milhões), dominada por aqueles que sofrem de dor nas costas, dor osteoartrítica e de dor pós-operatória. A dor neuropática (associada a lesões neurais tais como as induzidas pela diabetes, VIH, infecção pelo herpes, os acidente vascular cerebral) ocorre com menor, mas ainda com substancial prevalência, tal como a dor cancerosa.

Os mecanismos patogénicos que dão origem aos sintomas de dor podem ser agrupados em duas categorias principais:

- aqueles que são componentes das respostas dos tecidos inflamatórios (Dor Inflamatória);
- aqueles que resultam de uma lesão neuronal de alguma forma (Dor Neuropática).

A dor inflamatória crónica consiste predominantemente de osteoartrite, dor lombo-sagrada crónica e artrite reumatóide. A dor resulta de lesão aguda e contínua e/ou de inflamação. Pode haver tanto dor espontânea como dor provocada.

Existe uma hipersensibilidade patológica subjacente como resultado de hiper-excitabilidade fisiológica e da libertação de mediadores inflamatórios os quais potenciam esta hiper-escitabilidade. Os receptores CB2 são expressos em células inflamatórias (células T, células B, macrófagos, mastócitos) e median a supressão imunológica através da inibição da interacção celular/libertação de mediador inflamatório. Os receptores CB2 podem também ser expressos em terminais nervosos sensoriais e portanto inibem directamente a hiperalgesia.

Mais recentemente, dados sugerem um papel para a activação do receptor CB2 no SNC. Até recentemente, o receptor CB2 era visto como estando restringido à periferia, no entanto, dados emergentes sugerem a indução mediada pela dor inflamatória da expressão do receptor CB2 na medula espinal de ratos que coincide com o aparecimento de microglia activada (Zhang et. al., 2003). Além disso, os agonistas do receptor CB2 têm mostrado reduzir respostas evocadas mecanicamente e o excitar de neurónios de larga gama dinâmica no corno dorsal da medula espinal em modelos animais da dor inflamatória (Zhang et. al., 2003, Eur. J. Neurosci. 17: 2750-2754, Nackley et. al., 2004, J. Neurophys. 92: 3562-3574, Elmes et. al., 2004, Eur. J. Neurosci. 20: 2311-2320).

O papel do CB2 na imunomodulação, inflamação, osteoporose, condições de enfermidade cardiovascular, renal e outras, está actualmente a ser examinado.

Com base no precedente, há uma necessidade de compostos que tenham actividade contra o receptor CB2. Assim, acredita-se que os moduladores do CB2 oferecem uma abordagem única em relação à farmacoterapia de perturbações imunitárias, inflamação, osteoporose, isquémia renal e outras condições patofisiológicas.

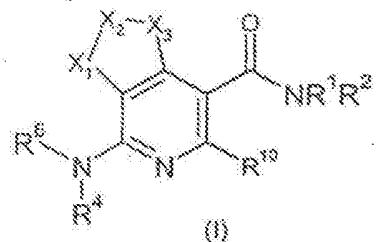
A presente invenção proporciona novos derivados de pirrolopiridina com a fórmula (I) e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas contendo estes compostos ou derivados, e a sua utilização como moduladores do receptor CB2, que são úteis no tratamento de uma variedade de perturbações.

A presente invenção compreende ainda um método para tratar doenças mediadas pelos receptores CB2 num animal, incluindo humanos, que compreende administrar, a um animal com necessidade disso, uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável.

À luz do facto de que os canabinóides actuam sobre receptores capazes de modular diferentes efeitos funcionais, e com vista da baixa homologia entre o CB2 e o CB1, é desejável uma classe de fármacos selectivos para o subtípo de receptor específico. Os canabinóides naturais ou sintéticos disponíveis correntemente não satisfazem esta função porque eles são activos sobre ambos os receptores.

Numa forma de realização da presente invenção, esta inclui compostos que são capazes de modular selectivamente os receptores para canabinóides e, portanto, as patologias associadas com tais receptores.

A invenção proporciona compostos com a fórmula (I):



em que:

X_1 é NR^{12} e X_2 e X_3 conjuntamente formam um grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ ou X_3 é NR^{12} e X_2 e X_1 conjuntamente formam um grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$;

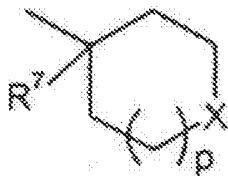
R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) e alquilo (C_1-C_6) substituído com halogéneo;

R^2 é hidrogénio ou $(CH_2)_mR^3$ em que m é 0 ou 1; ou R^1 e R^2 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático de 4 a 8 membros substituído opcionalmente;

R^3 é um grupo heterociclilo não aromático com 4 a 8 membros, um grupo cicloalquilo(C_3-C_8), um grupo alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), cicloalcenilo(C_3-C_8), alcinilo(C_2-C_{10}), cicloalcinilo(C_3-C_8), de cadeia simples ou ramificada, ou fenilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído, ou R^5 ;

R^4 é seccionado a partir de hidrogénio, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), alquilo(C_1-C_6) substituído com halogéneo, $COCH_3$, e SO_2Me ;

R^5 é



em que p é 0, 1 ou 2, e X é CH_2 , O , S , ou SO_2 ;

R^6 é fenilo não substituído ou substituído, cicloalquilo(C_3-C_6) não substituído ou substituído ou um anel heterociclilo não aromático com 4 a 8 membros não substituído ou substituído;

ou R^4 e R^6 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclilo não aromático com 4 a 8 membros substituído opcionalmente;

R^7 é OH , alcoxilo(C_1-C_6), $NR^{8a}R^{8b}$, $NHCOR^9$, $NHSO_2R^9$

ou SO_qR^9 ;

R^{8a} é H ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{8b} é H ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^9 é alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{10} é hidrogénio, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) substituído ou não substituído ou cloro;

R^{11} é hidrogénio ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{12} é hidrogénio ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

R^{13} é hidrogénio ou alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

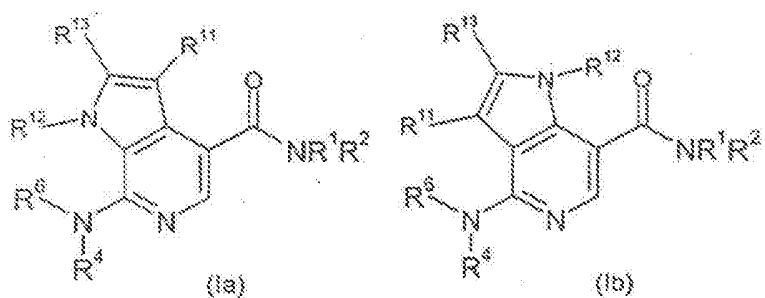
q é 0, 1 ou 2;

e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis em que o composto não é (tetra-hidro-piran-4-il)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico ou (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Os compostos (tetra-hidro-piran-4-il)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico ou (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido

3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico, (Exemplos 22 e 23) parece não terem actividade sobre o CB2 no ensaio utilizado.

Numa forma de realização, os compostos com a fórmula (I) são compostos com a fórmula (Ia) ou (Ib):



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} e R^{13} são como definido para os compostos com a fórmula (I).

Numa forma de realização, R^1 é hidrogénio.

Numa forma de realização, R^{13} é hidrogénio.

Numa forma de realização, R^2 é $(CH_2)_mR^3$ onde m é 0 ou 1.

Quando R^3 ou R^6 são seleccionados independentemente a partir de um grupo heterociclico não aromático, o anel pode conter 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos. Numa forma de realização, os heteroátomos são seleccionados a partir de oxigénio, azoto ou enxofre. Exemplos de grupos com 4

membros são 2- ou 3-azetidinilo, oxetanilo, tioxetanilo, tioxetanil-s-óxido e tioxetanil-s,s-dióxido. Exemplos de grupos heterociclico com 5 membros nesta instância incluem dioxolanilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotiofenilo e tetra-hidrotiofenil-s,s-dióxido. Um exemplo adicional é tetra-hidrotiofenil-s-óxido. Exemplos de grupos heterociclico com 6 membros são morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, tetra-hidrotiopiranil-s,s-dióxido, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-s,s-dióxido, tetra-hidropiridinilo, dioxanilo, e tetra-hidrotiopiran-1,1-dióxido. Um exemplo adicional é tetra-hidrotiopiran-1-óxido. Exemplos de um anel heterociclico com 7 membros são azapina ou oxapina. Exemplos de grupos com 8 membros são azaciclo-octanilo, azaoxaci-clo-octanilo ou azatiaciclo-octanilo, oxacilco-octanilo, ou tiaciclo-octanilo. Exemplos adicionais de grupos com 8 membros são azatiaciclo-octanil-s-óxido, azatiaciclo-octanil-s,s-dióxido, tiaciclo-octanil-s,s-dióxido, e tiaci-clo-octanil-s-óxido.

Numa forma de realização, R^3 é um grupo heterociclico não aromático com 4 a 8 membros, um grupo cicloalquilo(C_3-C_8), um grupo de cadeia simples ou ramificada alquilo(C_1-C_{10}), alcenilo(C_2-C_{10}), cicloalcenilo(C_3-C_8), alcini-lo(C_2-C_{10}), ou cicloalcinilo(C_3-C_8), qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído ou R^5 .

Numa forma de realização, R^3 é um grupo heterociclico não aromático com 4 a 8 membros não substituído ou

substituído, um grupo cicloalquilo(C_3-C_8) não substituído ou substituído ou um alquilo(C_1-C_6) não substituído ou substituído.

Numa forma de realização, R^3 é um grupo heterociclilo não aromático com 4 a 8 membros não substituído ou substituído, ou um grupo cicloalquilo(C_3-C_8) não substituído ou substituído.

Numa forma de realização, quando R^3 é um grupo heterociclilo não aromático com 4 a 8 membros não substituído ou substituído, o dito grupo é seleccionado a partir de tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, piperidinilo ou morfolinilo.

Numa forma de realização, R^3 é seleccionado a partir de tetra-hidropiranilo, tetra-hidrofuranilo, um grupo cicloalquilo(C_3-C_6), um grupo de cadeia simples ou ramificada alquilo(C_1-C_6), ou fenilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído.

Numa forma de realização, R^3 é tetra-hidrofuranilo, tetra-hidropiranilo, ou cicloalquilo(C_3-C_6), por exemplo ciclobutilo ou ciclopropilo.

Numa forma de realização, R^3 é tetra-hidrofuranilo, ou cicloalquilo(C_3-C_6), por exemplo ciclobutilo ou ciclopropilo.

Numa forma de realização, R^4 é alquilo (C_1-C_6) ou hidrogénio, por exemplo metilo ou hidrogénio.

Numa forma de realização, R^4 é hidrogénio.

Quando R^1 e R^2 tomados conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático substituído opcionalmente, ou quando R^4 e R^6 tomados conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático substituído opcionalmente, o anel pode conter opcionalmente 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos adicionais. O anel pode ser saturado ou insaturado. Numa forma de realização, os heteroátomos adicionais são seleccionados a partir de oxigénio, azoto ou enxofre. Um exemplo de um anel heterociclico com 4 membros é azetidinilo. Exemplos de um anel heterociclico com 5 membros são pirrolidinilo e pirazolidinilo. Exemplos de anéis heterociclicos com 6 membros são morfolinilo, piperazinilo ou piperidinilo. Exemplos adicionais são tetra-hidropiridinilo, tiomorfolino- s,s -dióxido. Outros exemplos são tiomorfolinilo e tiomorfolinil- s -óxido. Exemplos de um anel heterociclico com 7 membros são azapina ou oxapina. Exemplos de anéis heterociclicos com 8 membros são azaciclo-octanilo, azaoxaciclo-octanilo ou azatiaciclo-octanilo.

Numa forma de realização, quando R^1 e R^2 conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, azapina, ou tiomorfolinil- s,s -dióxido.

Numa forma de realização, quando R^1 e R^2 conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel morfolinílico, pirrolidinílico, piperidinílico, azetidinílico ou azapina.

Numa forma de realização, quando R^1 e R^2 conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel morfolinílico, pirrolidinílico ou piperidinílico.

Numa forma de realização, R^6 é fenilo, cicloalquilo (C_3-C_6), tetra-hidropiranílico, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído.

Numa forma de realização, R^6 é um fenilo, ciclo-hexílico ou tetra-hidropiranílico substituído.

Numa forma de realização, R^6 é um fenilo substituído.

Numa forma de realização, quando R^4 e R^6 conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel morfolinílico, pirrolidinílico ou piperidinílico.

Numa forma de realização, R^7 é OH.

Numa forma de realização, R^{10} é hidrogénio.

Numa forma de realização, R^{11} é metílico ou hidrogénio.

Numa forma de realização, R^{12} é metilo ou hidrogénio.

Numa forma de realização, R^{13} é metilo ou hidrogénio.

Numa forma de realização, X é CH_2 .

Quando R^6 está substituído, ele pode estar substituído com 1, 2 ou 3 substituintes, o substituinte ou substituintes podem ser seleccionados a partir de: alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6) substituído com halogéneo, por exemplo trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), um grupo hidroxilo, um grupo ciano, halogéneo, um grupo alquil(C_1-C_6) sulfônico, $-CONH_2$, $-NHCOCH_3$, $-COOH$, alcoxilo(C_1-C_6) substituído com halogéneo, por exemplo trifluorometoxilo e $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ em que R^{8a} e R^{8b} são como definido acima.

Numa forma de realização, R^6 está substituído com 1 ou 2 substituintes.

Numa forma de realização, R^6 está substituído com halogéneo, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo ou trifluorometoxilo.

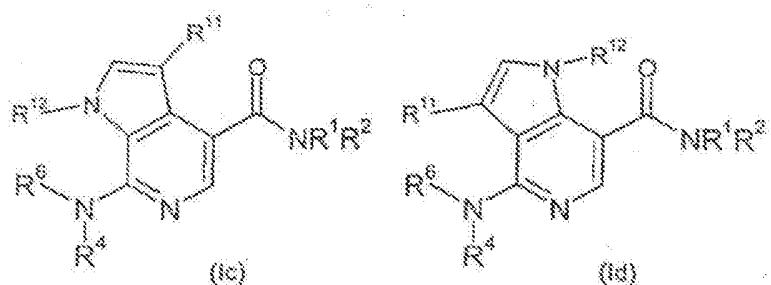
Quando R^1 e R^2 ou R^4 e R^6 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático com 4 a 8 membros que está substituído, ou quando R^3

está substituído, o substituinte ou substituintes podem ser seleccionados a partir de: alquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), um grupo hidroxilo, alquilo(C₁-C₆) substituído com halogéneo, por exemplo trifluorometilo, alcoxilo(C₁-C₆) substituído com halogéneo, por exemplo trifluorometioxilo, um grupo ciano, halogéneo ou um grupo sulfonilo, metilsulfonilo, NR^{8a}R^{8b}, CONH₂, NHCOCH₃, (=O), COOH, CONHCH₃, CON(CH₃)₂ e NHSO₂CH₃ em que R^{8a} e R^{8b} são como descrito acima.

Quando R^1 e R^2 ou R^4 e R^6 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático com 4 a 8 membros que está substituído, ou quando R^3 está substituído podem haver 1, 2 ou 3 substituintes.

Quando R^{10} está substituído, os substituintes podem ser seleccionados a partir de halogéneo.

Numa forma de realização, a invenção são compostos com a fórmula (Ic) ou (Id);



em que

R¹ é hidrogénio;

R^2 é $(CH_2)_m R^3$ onde m é 0 ou 1;

ou R^1 e R^2 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolino-s, s-dióxido, azetidinilo ou azapina, qualquer um dos quais pode estar não substituído ou substituído;

R^3 é seleccionado a partir de tetra-hidropiranilo, tetra-hidrofuranilo, um grupo cicloalquilo(C_3-C_6), um alquilo(C_1-C_6) de cadeia simples ou ramificada e um grupo fenilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído;

R^4 é hidrogénio ou metilo;

R^6 é fenilo, cicloalquilo(C_3-C_6) ou tetra-hidropiranilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído;

R^{11} é hidrogénio ou metilo;

R^{12} é hidrogénio ou metilo;

e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

Numa forma de realização, o composto é seleccionado a partir de:

1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo-[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona;

1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo-[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona;

1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo-[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona;

1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo-[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;

Cloridrato de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3,4-Diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

1-Metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-[3-(trifluorometil)oxi]fenil]-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(4-Bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

1-Metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N- (3-Clorofenil)-1-etil-7- (4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N- (3,5-Difluorofenil)-1-metil-7- (4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis.

Em certas formas de realização, os compostos com a fórmula (I) apresentam selectividade para o CB2 em relação ao CB1.

Numa forma de realização, os compostos com a fórmula (I) têm um valor de EC₅₀ no receptor de canabinóides CB2 humano clonado de pelo menos 50 vezes os valores de EC₅₀ no receptor de canabinóides CB1 humano clonado e/ou têm menos do que 10% de eficácia no receptor CB1.

Os compostos com a fórmula (I) podem ser mais potentes e/ou mais solúveis e/ou mais biodisponíveis e/ou produzirem um aumento mais linear na exposição quando os compostos são administrados oralmente a um mamífero do que os compostos publicados anteriormente que são agonistas do CB2.

A invenção é descrita utilizando as definições seguintes, a menos que indicado de outra forma.

O termo "derivado farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal, éster, sal de tal éster ou solvato farmaceuticamente aceitável dos compostos com a fórmula (I). Numa forma de realização, o derivado farmaceuticamente aceitável é um sal ou solvato do composto com a fórmula (I).

Será entendido pelos peritos na arte que os compostos com a fórmula (I) podem ser modificados para proporcionarem derivados seus farmaceuticamente aceitáveis em qualquer dos grupos funcionais nos compostos, e que os compostos com a fórmula (I) podem ser derivados em mais do que uma posição.

Será entendido que, para utilização farmacêutica, os sais referidos acima serão sais fisiologicamente aceitáveis, mas que outros sais podem encontrar aplicação, por exemplo na preparação de compostos com a fórmula (I) e de seus sais fisiologicamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles descritos por Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" inclui sais preparados a partir de bases não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Os sais derivados a partir de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre, férricos,

ferrosos, de lítio, magnésio, mangânicos, manganosos, de potássio, sódio, zinco, e semelhantes. Os sais derivados a partir de bases orgânicas não tóxicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas, e resinas permutadoras de iões básicas, tais como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tris-hidroximetil-amino-metano, tripropilamina, trometamina, e semelhantes. Quando o composto da presente invenção é básico, podem ser preparados sais a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Tais ácidos incluem os ácidos acético, benzenossulfônico, benzóico, canforossulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfônico, mágico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico, e semelhantes.

Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio, e de sódio, e aqueles formados a partir dos ácidos maleico,

fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, clorídrico, sulfúrico, bismetilenossalícílico, metanossulfónico, etanodissulfónico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacônico, glicólico, p-aminobenzóico, glutâmico, benzenossulfónico, ciclo-hexilsulfâmico, fosfórico e nítrico.

Os termos "halogéneo" ou "halo" são utilizados para representar flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "alquilo" como um grupo ou parte de um grupo significa um grupo alquilo de cadeia simples ou ramificada ou combinações delas, por exemplo um metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, 1,1-dimetiletilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo ou combinações deles.

O termo "alcoxilo" como grupo ou como parte de um grupo significa um grupo alquilo de cadeia simples, ramificada ou cíclica, tendo um átomo de oxigénio ligado à cadeia, por exemplo um grupo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, i-propoxilo, n-butoxilo, s-butoxilo, t-butoxilo, um grupo i-butoxilo, pentoxilo, hexiloxilo, um grupo ciclopentoxilo ou ciclo-hexiloxilo.

O termo "cicloalquilo" significa um anel saturado fechado, por exemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo, ou ciclo-octilo.

O termo "alcenilo" significa, como um grupo ou parte de um grupo, uma cadeia de carbono de cadeia simples ou ramificada ou suas combinações contendo uma ou mais ligações duplas, por exemplo butenilo, pentenilo, hexenilo ou heptenilo, ou octenilo.

O termo "cicloalcenilo" significa um anel de carbono não aromático fechado contendo uma ou mais ligações duplas, por exemplo ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclo-hexenilo ou ciclo-heptenilo, ou ciclo-octenilo.

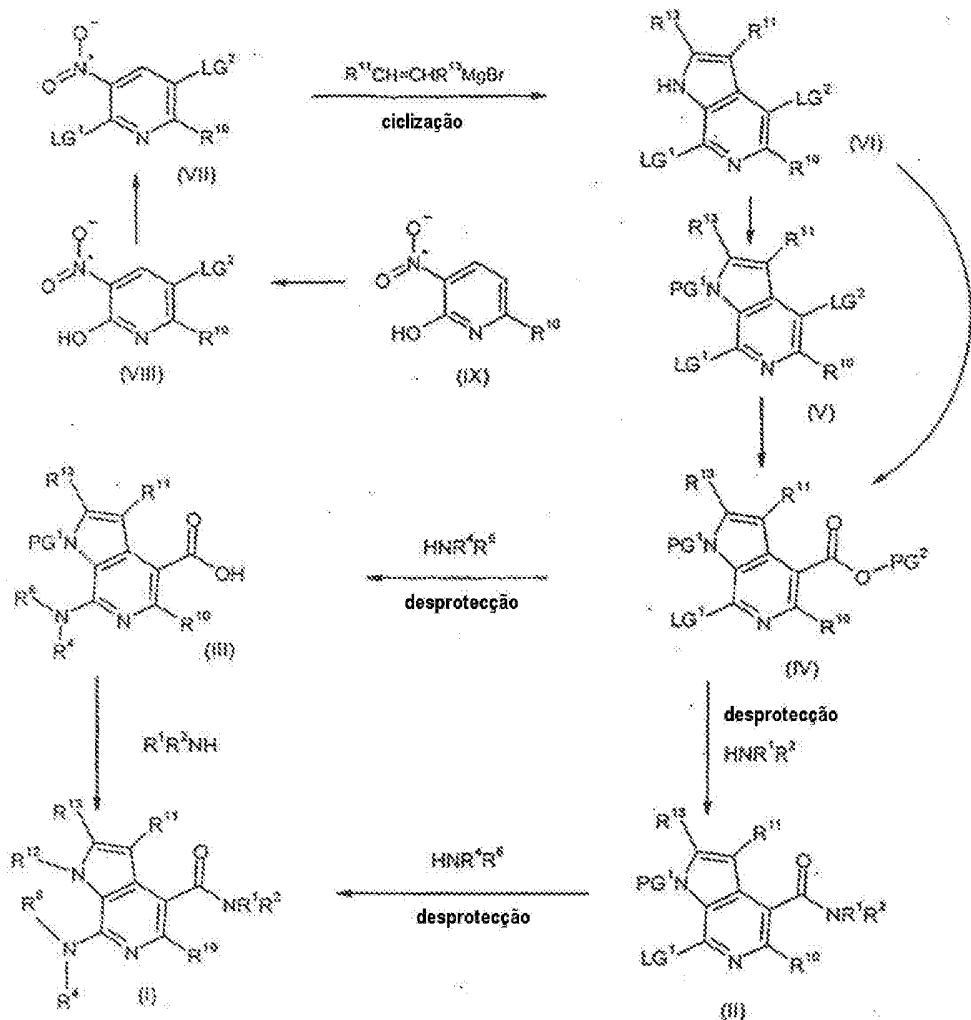
O termo "alcinilo" como um grupo ou parte de um grupo significa uma cadeia de carbono de cadeia simples ou ramificada ou combinações contendo uma ou mais ligações de carbono triplas, por exemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo ou suas combinações.

O termo "cicloalcinilo" significa um anel de carbono fechado não aromático contendo uma ou mais ligações de carbono triplas, por exemplo ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentinilo, ciclo-hexinilo ou suas combinações.

O termo "arilo" significa um anel aromático com 5 ou 6 membros, por exemplo fenilo, ou um sistema em anel bicíclico com 7 a 12 membros onde pelo menos um dos anéis é aromático, por exemplo naftilo.

Os compostos com a fórmula (I) em que X_1 é NR^{12} podem ser preparados como é evidenciado no Esquema 1:

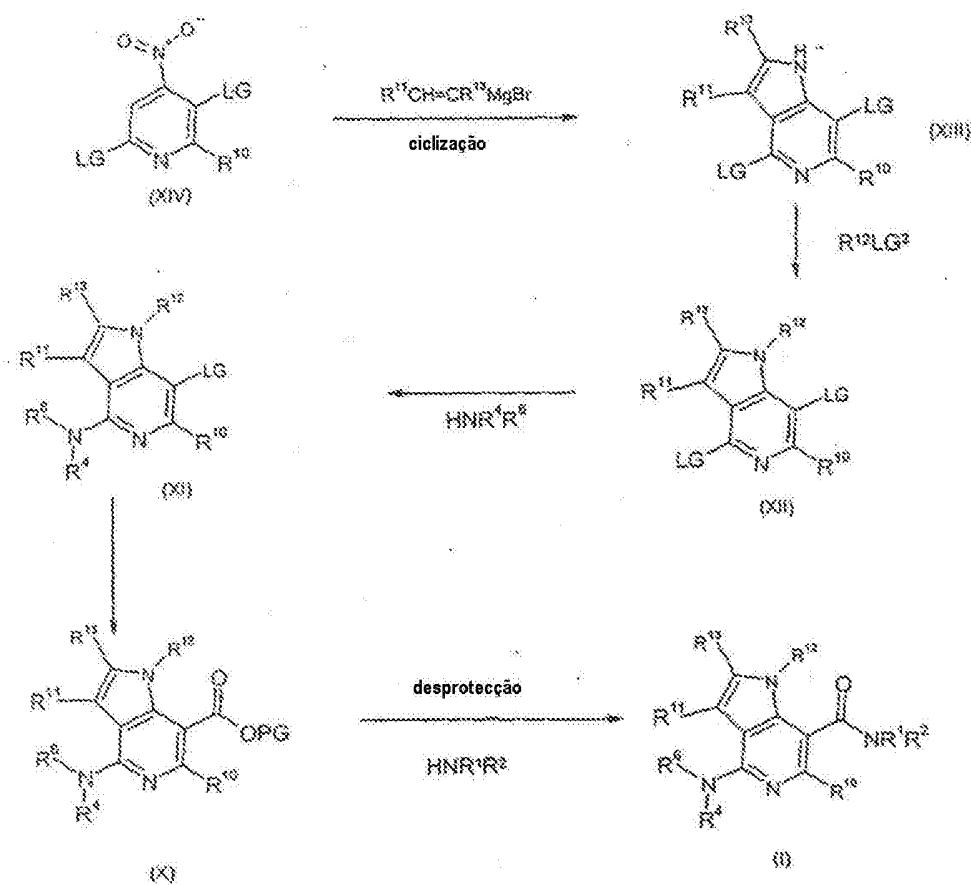
Esquema 1:



em que LG^1 é um grupo separável, por exemplo halo como cloro, LG^2 é um grupo separável, por exemplo halo, como cloro, bromo ou iodo, PG^1 é um grupo protector tal como *t*-butildimetilsilanilo ou éster *t*-butílico ou R^{12} , PG^2 é um grupo protector tal como etilo, e R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são como definido para os compostos com a fórmula (I).

Os compostos com a fórmula (I) em que X_3 é NR^{12} podem ser preparados como evidenciado no Esquema 2:

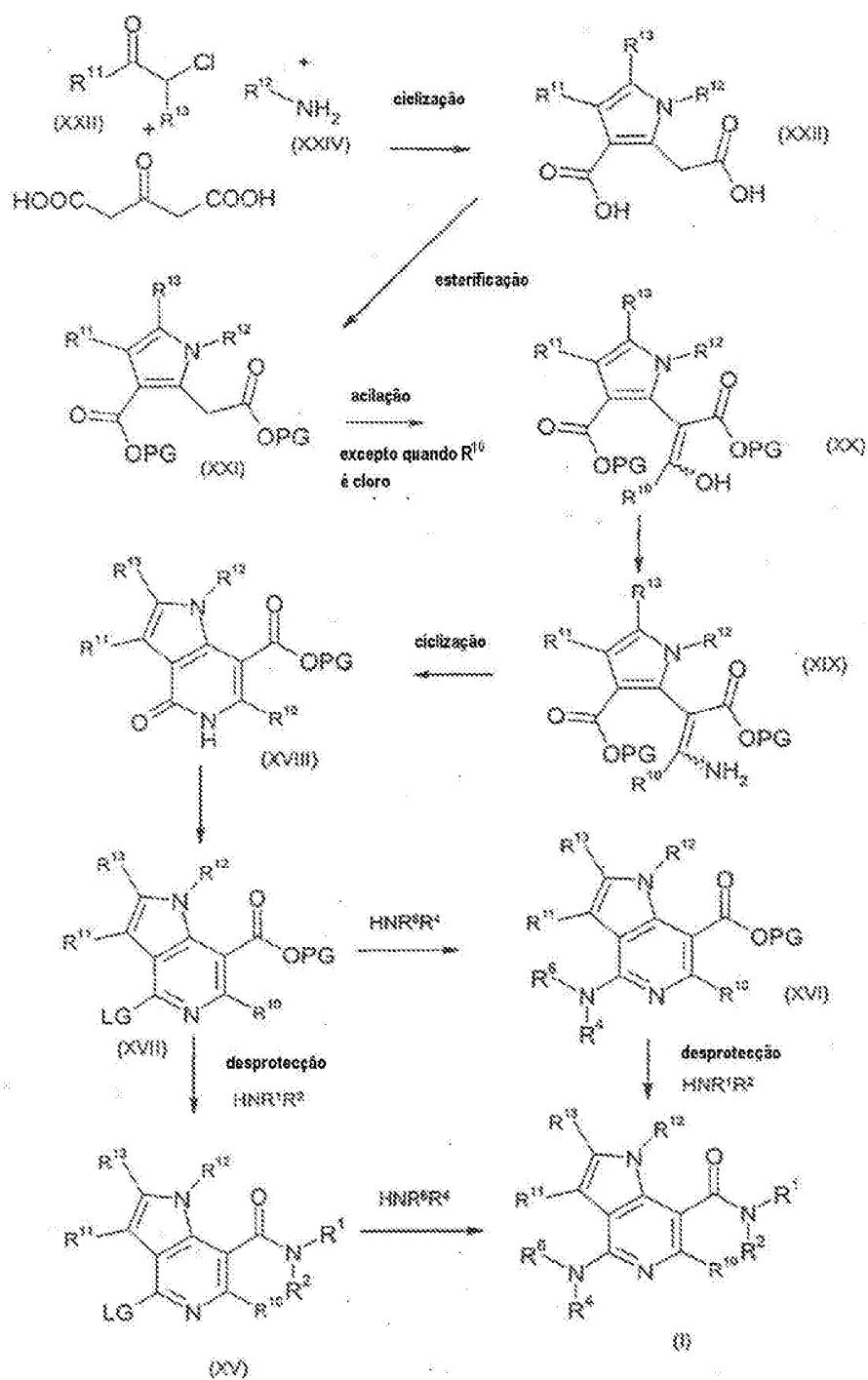
Esquema 2:



em que LG é um grupo separável, por exemplo halo, LG^2 é um grupo separável, por exemplo halo ou OSO_2W onde W pode ser trifluorometilo, metilo ou fenilo, PG é um hidrogénio ou etilo e R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são como definido para os compostos com a fórmula (I).

Os compostos com a fórmula (I) em que X_3 é NR^{12} podem ser preparados como evidenciado no Esquema 3:

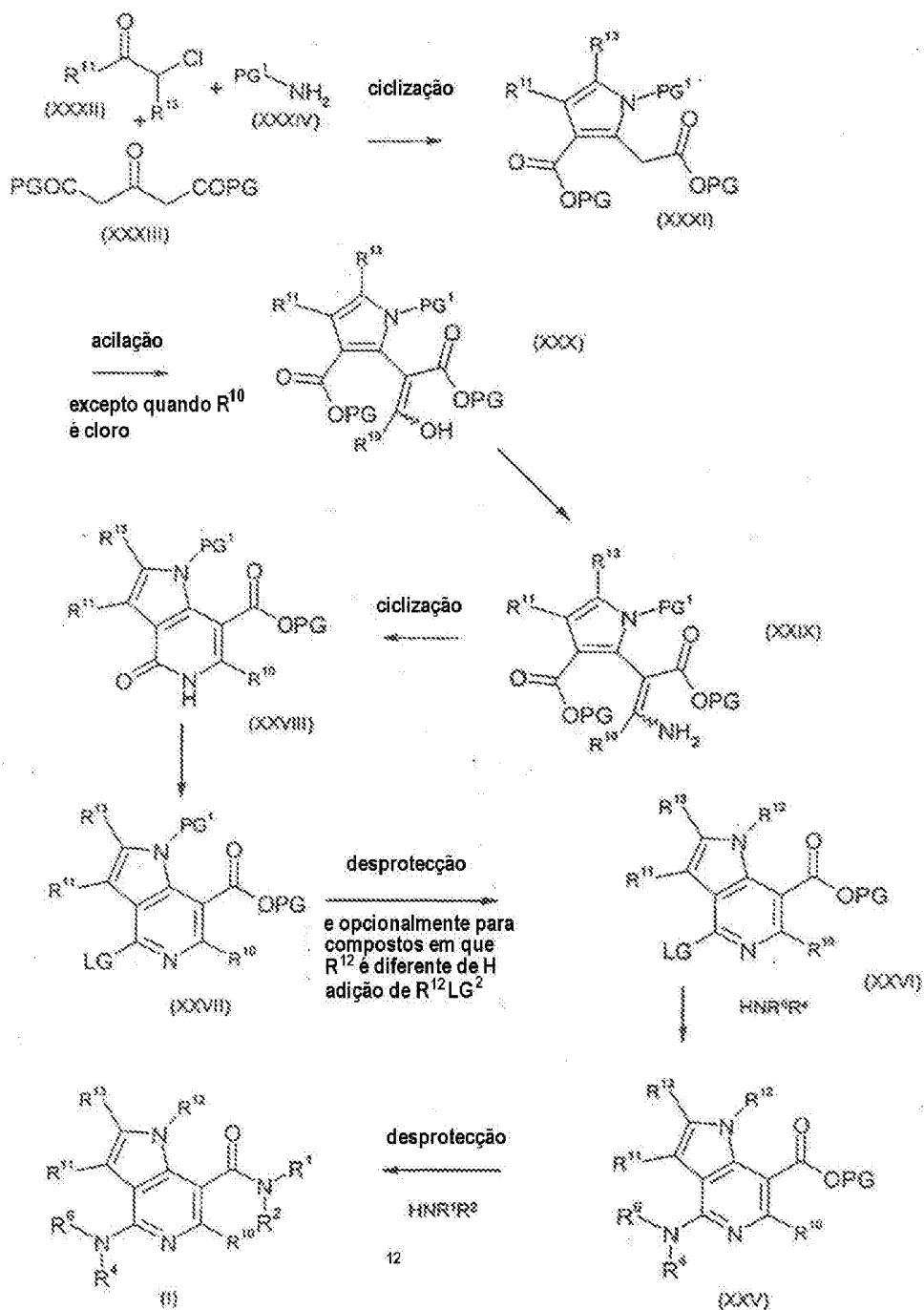
Esquema 3:



em que LG é um grupo separável, por exemplo halo, PG é um hidrogénio ou alquilo(C₁-C₆), por exemplo metilo e R¹, R², R⁴, R⁶, R¹⁰, R¹¹, R¹² e R¹³ são como definido para os compostos com a fórmula (I). No Esquema acima, quando R¹² é metilo, poderão ser utilizados metilamina e 2-cloropropionaldeído em vez de R¹²-NH₂.

Alternativamente, os compostos com a fórmula (I) em que X³ é NR¹² podem ser preparados como evidenciado no Esquema 4:

Esquema 4 :



em que PG é alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), por exemplo metilo ou etilo, PG^1

é parametoxibenzilo, e R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} e R^{13} são como definido para os compostos com a fórmula (I).

É para ser entendido que a presente invenção abrange todos os isómeros dos compostos com a fórmula (I) e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, incluindo todas as formas geométricas, tautoméricas e ópticas, e misturas deles (por exemplo misturas racémicas). Onde estejam presentes centros de quiralidade adicionais nos compostos com a fórmula (I), a presente invenção inclui no seu objectivo todos os possíveis diastereoisómeros, incluindo misturas deles. As diferentes formas isoméricas podem ser separadas ou resolvidas umas das outras por métodos convencionais, ou qualquer isómero específico pode ser obtido por métodos de síntese convencionais ou por sínteses estereoespecíficas ou assimétricas.

A invenção em sujeição também inclui compostos marcados isotopicamente, os quais são idênticos aos relativos na fórmula (I) e seguintes, excepto no facto que um ou mais átomos estão substituídos por um átomo tendo uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou número de massa usualmente encontrado na natureza. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor, iodo, e cloro, tais como 3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I e ^{125}I .

Os compostos da presente invenção e os sais

farmaceuticamente aceitáveis dos ditos compostos que contenham os acima mencionados isótopos e/ou outros isótopos de outros átomos estão dentro do objectivo da presente invenção. Os compostos da presente invenção marcados isotopicamente, por exemplo aqueles nos quais estejam incorporados isótopos radioactivos tais como ^3H , ^{14}C , são úteis em dosagens de distribuição nos tecidos de fármacos e/ou de substrato. Os isótopos tritiados, isto é, com ^3H , e com carbono-14, isto é, com ^{14}C , são particularmente preferidos pela sua facilidade de preparação e detectabilidade. Os isótopos ^{11}C e ^{18}F são particularmente úteis em PET (tomografia de emissão de positrões), e os isótopos ^{125}I são particularmente úteis em SPECT (tomografia computorizada de emissão de fotão simples), todas úteis na imagiologia cerebral. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como o deutério, isto é, ^2H , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas resultando de uma maior estabilidade metabólica, por exemplo semi-vida *in vivo* aumentada ou necessidades de dosagem reduzida e, assim, podem ser preferidos em algumas circunstâncias. Os compostos marcados isotopicamente com a fórmula (I) e seguintes desta invenção podem geralmente ser preparados levando a cabo os procedimentos divulgados nos Esquemas e/ou nos Exemplos abaixo, substituindo um reagente não marcado isotopicamente por um reagente marcado isotopicamente facilmente disponível.

Os compostos com a fórmula (I) podem ser preparados na forma cristalina ou não cristalina, e, se

cristalinos, podem ser opcionalmente hidratados ou solvatados. Esta invenção inclui no seu objectivo hidratos ou solvatos estequiométricos bem como compostos contendo quantidades variáveis de água e/ou de solvente.

Com vista na sua capacidade para se fixarem ao receptor CB2, acredita-se que os compostos da invenção serão úteis no tratamento das perturbações que se seguem. Assim, os compostos com a fórmula (I) podem ser úteis como analgésicos. Por exemplo eles podem ser úteis no tratamento da dor inflamatória crónica (por exemplo a dor associada à artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa e artrite juvenil) incluindo a propriedade de alteração da doença e conservação da estrutura das juntas; dor músculo-esquelética; dor lombo-sagrada e do pescoço; entorses e distensões; dor neuropática; dor mantida simpaticamente; miosite; dor associada ao cancro e fibromialgia; dor associada à enxaqueca; dor associada à influenza ou outras infecções virais, tal como a constipação vulgar; febre reumática; dor associada a perturbações funcionais do intestino tais como a dispepsia não ulcerosa, dor no peito não cardíaca e síndrome do intestino irritável; dor associada à isquémia do miocárdio; dor pós-operatória; dor de cabeça; dor de dentes; e dismenorreia.

Os compostos da invenção podem também ter propriedades de alteração da doença ou de conservação da estrutura das juntas na esclerose múltipla, artrite

reumatóide, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa e artrite juvenil.

Os compostos da invenção podem ser particularmente úteis no tratamento da dor neuropática. As síndromes de dor neuropática podem desenvolver-se a seguir a lesão neuronal e a dor resultante pode persistir por meses ou anos, mesmo após a lesão original ter sido curada. A lesão neuronal pode ocorrer nos nervos periféricos, raízes dorsais, medula espinal ou em certas regiões no cérebro. As síndromes de dor neuropática são classificadas tradicionalmente de acordo com a doença ou evento que as precipitou. As síndromes de dor neuropática incluem: neuropatia diabética; ciática; dor lombo-sagrada não específica; dor da esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada com o VIH; neuralgia pós-herpética; neuralgia trigeminal; e dor resultante de traumatismo físico, amputação, cancro, toxinas ou de condições inflamatórias crónicas. Estas condições são difíceis de tratar e, embora sejam conhecidos vários fármacos com eficácia limitada, o controlo completo da dor é raramente alcançado. Os sintomas de dor neuropática são incrivelmente heterogéneos e são frequentemente descritos como de dor espontânea penetrante ou lancinante, ou persistente, ou de ardor. Adicionalmente, existe dor associada a sensações normalmente não dolorosas tais como o "formigueiro" (parestesias e disestesias), sensibilidade aumentada ao toque (hiperestesia), sensação dolorosa a seguir à estimulação inócuas (alodinia dinâmica, estática ou térmica),

sensibilidade aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, ao frio, mecânica), sensação continuada de dor após a remoção da estimulação (hiperpatia) ou uma ausência ou défice nas vias sensoriais selectivas (hipoalgesia).

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento da febre.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento da inflamação, por exemplo no tratamento de condições a pele (por exemplo queimaduras solares, queimaduras, eczema, dermatite, psoriase); doenças oftálmicas tais como o glaucoma, retinite, retinopatias, uveites e de lesão aguda do tecido ocular (por exemplo conjuntivite); perturbações nos pulmões (por exemplo asma, bronquite, enfisema, rinite alérgica, síndrome de insuficiência respiratória, doença dos criadores de pombos, pulmão do agricultor, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); perturbações do trato gastrointestinal (por exemplo úlcera aftosa, doença de Crohn, gastrite atópica, gastrite varioliforme, colite ulcerativa, doença celíaca, ileite regional, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino, doença de refluxo gastro-esofágico); transplante de órgão; outras condições com uma componente inflamatória tal como a doença vascular, enxaqueca, periartrite nodosa, tiroidite, anemia aplástica, doença de Hodgkin, esclerodema, miastenia gravis, esclerose múltipla, sorcoidose, síndrome nefrótica, síndrome de Bechet, polimiosite, gengivite, isquémia do miocárdio, pirexia, lúpus

eritematoso sistémico, tendinite, bursite, e síndrome de Sjogren.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento de hiperreflexia da bexiga a seguir a uma inflamação da bexiga.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento de doenças imunológicas tais como doenças auto-imunes, doenças de deficiência imunológica ou transplante de órgão. Os compostos com a fórmula (I) podem também ser eficazes no aumento da latência da infecção pelo VIH.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento de doenças de função anormal das plaquetas (por exemplo doenças vasculares oclusivas).

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento de neurite, ardor no coração, disfagia, hipersensibilidade pélvica, incontinência urinária, cistite ou prurite.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis para a preparação de um fármaco com acção diurética.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento da impotência ou disfunção eréctil.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis para atenuar os efeitos secundários hemodinâmicos de fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID's) e inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2).

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas e na neurodegeneração tais como a demência, particularmente a demência degenerativa (incluindo a demência senil, doença de Alzheimer, doença de Pick, coreia de Huntingdon, doença de Parkinson e doença de Creutzfeldt-Jakob, doença do neurónio motor); demência vascular (incluindo a demência de multienfarte); bem como a demência associada a lesões que ocupam espaço intracraniano; traumatismo; infecções e condições relacionadas (incluindo a infecção pelo VIH); demência na doença de Parkinson; metabolismo; toxinas; anoxia e deficiência em vitaminas; e deficiência cognitiva ligeira associada ao envelhecimento, particularmente a Deficiência da Memória Associada ao Envelhecimento. Os compostos podem também ser úteis para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA) e neuroinflamação.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis na neuroproteção e no tratamento da neurodegeneração a seguir a acidente vascular cerebral, paragem cardíaca, "bypass" pulmonar, lesão traumática do cérebro, lesão da medula espinal ou semelhantes.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento do zumbido nos ouvidos.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento de doença psiquiátrica, por exemplo esquizofrenia, depressão (cujo termo é aqui utilizado para incluir a depressão bipolar, depressão unipolar, episódios depressivo major recorrentes ou únicos com ou sem características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas ou início do pós-parto, perturbação afectiva sazonal, perturbações distímicas com início precoce ou tardio e com ou sem características atípicas, depressão neurótica e fobia social, depressão acompanhando a demência por exemplo do tipo da Alzheimer, perturbação esquizoafectiva ou do tipo deprimido, e perturbações depressivas resultantes de condições médicas gerais incluindo, mas não limitadas a, enfarte do miocárdio, diabetes, aborto espontâneo ou provocado, etc.), perturbações de ansiedade (incluindo perturbação de ansiedade generalizada e perturbação de ansiedade social), perturbação de pânico, agorafobia, fobia social, perturbação obsessivo-compulsiva e perturbação de stress pós-traumático, perturbações da memória, incluindo demência, perturbações amnésicas e deficiência da memória associada à idade, perturbações de comportamentos alimentares, incluindo anorexia nervosa e bulimia nervosa, disfunção sexual, perturbações do sono (incluindo distúrbios do ritmo circadiano, dissónia, insónia, apneia do sono e narcolepsia), ressaca da desabituação física do abuso de drogas tais como a cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, álcool, cafeína, fenciclidina (compostos do tipo

fenciclidina), opiatos (por exemplo heroína, morfina), anfetamina ou drogas relacionadas com as anfetaminas (por exemplo dextroanfetamina, metilanfetamina) ou uma combinação delas.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis na prevenção ou redução da dependência, ou na prevenção ou redução da tolerância ou tolerância inversa a, um agente indutor de dependência. Os exemplos de agentes indutores de dependência incluem opióides (por exemplo morfina), depressores do SNC (por exemplo etanol), psicoestimulantes (por exemplo cocaína) e nicotina.

Os compostos com a fórmula (I) podem também ser úteis no tratamento da disfunção renal (nefrite, particularmente glomerulonefrite proliferativa mesangial, síndrome nefrítico), disfunção hepática (hepatite, cirrose), disfunção gastrointestinal (diarreia) e cancro do cólon.

Os compostos da invenção podem fixar-se selectivamente ao receptor CB2; tais compostos podem ser particularmente úteis no tratamento de doenças mediadas pelo receptor CB2.

O termo "tratamento" ou "tratar" como aqui se utiliza, inclui o tratamento de perturbações estabelecidas e também incluem a sua profilaxia. O termo "profilaxia" é aqui utilizado para significar a prevenção dos sintomas num indivíduo já afelegido ou a prevenção da recorrência dos

sintomas num indivíduo afligido e não está limitado à completa prevenção de um padecimento.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, nós proporcionamos um composto com a fórmula (I) ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, para utilização em medicina humana ou veterinária.

De acordo com um outro aspecto da invenção, nós proporcionamos um composto com a fórmula (I) ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de uma condição que seja mediada pela actividade dos receptores canabinóide-2.

Numa forma de realização, a dor é seleccionada a partir de dor inflamatória, dor visceral, dor cancerosa, dor neuropática, dor lombo-sagrada, músculo-esquelética, dor pós-operatória, dor aguda e enxaqueca. Por exemplo, a dor inflamatória é a dor associada à artrite reumatóide ou osteoartrite.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é proporcionada a utilização de um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável para o fabrico de um agente terapêutico para o tratamento ou prevenção de uma condição tal como uma perturbação imunitária, uma perturbação inflamatória, dor, artrite reumatóide, esclerose múltipla, osteoartrite ou osteoporose.

De forma a se utilizar um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável para o tratamento de humanos ou de outros mamíferos, ele é normalmente formulado de acordo com a prática farmacêutica padronizada na forma de uma composição farmacêutica. Portanto, num outro aspecto da invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica incluindo um composto com a fórmula (I) ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável adaptada para utilização na medicina humana ou veterinária.

Como aqui se utiliza, o termo "modulador" significa tanto antagonista, como agonista parcial ou total e agonista inverso. Numa forma de realização os moduladores presentes são agonistas.

Os compostos com a fórmula (I) e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis podem ser administrados de uma forma padronizada para o tratamento das doenças indicadas, por exemplo oralmente, parentericamente, sublingualmente, dermicamente, intranasalmente, transdermicamente, rectalmente, por via de inalação ou por via bocal.

Os compostos com a fórmula (I) e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis que sejam activos quando dados oralmente, podem ser formulados como líquidos, comprimidos, cápsulas ou pastilhas. Uma formulação líquida consistirá geralmente de uma suspensão ou solução do composto ou sal num veículo líquido, por exemplo etanol, azeite, glicerina, glucose (xarope) ou água, com um agente

aromatizante, de suspensão, ou corante. Onde a composição está na forma de um comprimido, pode ser utilizado qualquer veículo farmacêutico rotineiramente utilizado para preparar formulações sólidas. Os exemplos de tais veículos incluem estearato de magnésio, terra alba, talco, gelatina, acácia, ácido esteárico, amido, lactose e sacarose. Onde a composição está na forma de uma cápsula, qualquer encapsulamento rotineiro é adequado, por exemplo utilizando os veículos acima mencionados ou um semi-sólido por exemplo mono ou di- glicerídeos de ácido cáprico, Gelucire^(TM) e Labrasol^(TM), ou um invólucro de cápsula duro por exemplo gelatina. Onde a composição está na forma de uma cápsula mole por exemplo gelatina, pode ser considerado qualquer veículo farmacêutico utilizado rotineiramente para preparar dispersões ou suspensões, por exemplo gomas aquosas ou óleos, e são incorporados num invólucro de cápsula mole.

As composições parentéricas típicas consistem de uma solução ou suspensão de um composto ou derivado num veículo aquoso ou não aquoso esterilizado, contendo opcionalmente um óleo parentericamente aceitável, por exemplo polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou de sésamo.

As composições para inalação típicas estão na forma de uma solução, suspensão ou emulsão que possa ser administrada na forma de um pó seco ou na forma de aerossol utilizando um propelador convencional tal como o diclorodifluorometano ou o triclorofluorometano.

Uma formulação para supositórios típica inclui um composto com a fórmula (I) ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável que é activo quando administrado por esta via, com um agente agregante e/ou lubrificante, por exemplo glicóis poliméricos, gelatinas, manteiga de cacau ou outras ceras ou gorduras vegetais de baixo ponto de fusão ou os seus análogos de síntese.

As formulações dérmicas ou transdérmicas típicas incluem um veículo aquoso ou não aquoso convencional, por exemplo um creme, pomada, loção ou pasta, ou estão na forma de um emplastro, adesivo ou membrana medicamentado.

Numa forma de realização, a composição está na forma de dosagem unitária, por exemplo um comprimido, cápsula ou dose medida de aerossol, de forma a que o paciente possa administrar uma dose única.

Cada unidade de dosagem para administração oral contém adequadamente desde 0,001 mg a 500 mg, por exemplo de 0,01 mg a 500 mg tal como de 0,01 mg a 100 mg, e cada unidade de dosagem para administração parentérica contém adequadamente desde 0,001 mg a 100 mg, de um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável calculada como o ácido livre. Cada unidade de dosagem para administração como supositório contém adequadamente desde 0,001 mg a 500 mg, por exemplo de 0,01 mg a 500 mg tal como de 0,01 mg a 100 mg. Cada unidade de dosagem para administração intranasal contém adequadamente desde 0,001 mg a 500 mg, por exemplo de 0,01 mg a 500 mg tal como de 0,01 mg a 100 mg.

mente de 1 mg a 400 mg e adequadamente de 10 mg a 200 mg por pessoa. Uma formulação tópica contém adequadamente de 0,01% a 5,0% de um composto com a fórmula (I).

O regime de dosagem diário para administração oral é adequadamente de cerca de 0,01 mg/kg a 1000 mg/kg, de um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável calculado como o ácido livre. O regime de dosagem diário para administração parentérica é adequadamente de cerca de 0,001 mg/kg a 200 mg/kg, de um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável calculado como o ácido livre. O regime de dosagem diário para administração como supositório é adequadamente de cerca de 0,01 mg/kg a 1000 mg/kg, de um composto com a fórmula (I) ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável calculado como o ácido livre. O regime de dosagem diário para administração intranasal e para inalação oral é adequadamente de cerca de 10 mg a cerca de 500 mg/pessoa. O ingrediente activo pode ser administrado desde 1 a 6 vezes ao dia, de forma suficiente para apresentar a actividade desejada.

Pode ser vantajoso preparar os compostos da presente invenção como nanopartículas. Isto pode melhorar a biodisponibilidade oral dos compostos. Para os propósitos da presente invenção, "nanoparticulado" é definido como partículas sólidas com 50% das partículas tendo uma dimensão de partícula de menos do que 1 μm , por exemplo menos do que 0,75 μm .

A dimensão de partícula das partículas sólidas do composto (I) pode ser determinada por difracção de laser. Uma máquina adequada para determinar a dimensão de partícula por difracção de laser é um analisador de dimensão de partícula por laser Lecotrac, utilizando uma bancada óptica HELOS equipada com uma unidade de dispersão QUIXEL.

São conhecidos numerosos processos para a síntese de partículas sólidas na forma de nanoparticulado. Tipicamente, estes processos envolvem um processo de moagem, por exemplo um processo de moagem em húmido na presença de um agente modificador de superfície que iniba a agregação e/ou o crescimento de cristais das partículas uma vez elas criadas. Alternativamente, estes processos podem envolver um processo de precipitação, por exemplo um processo de precipitação num meio aquoso a partir de uma solução do fármaco num solvente não aquoso.

Concordantemente, num aspecto adicional, a presente invenção proporciona um processo para preparar o composto (I) na forma de nanoparticulado como anteriormente aqui definido, processo que inclui moagem ou precipitação.

Estão descritos processos representativos para a preparação de partículas sólidas na forma de nanoparticulado nas patentes e publicações enumeradas abaixo.

Patente dos Estados Unidos N.º 4 826 689 para Violanto & Fischer, Patente dos Estados Unidos N.º 5 145 684 para Liversidge et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 298 262 para Na & Rajagopalan, Patente dos Estados Unidos N.º 5 302 401 para Liversidge et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 336 507 para Na & Rajagopalan, Patente dos Estados Unidos N.º 5 340 564 para Illig & Sarpotdar, Patente dos Estados Unidos N.º 5 346 702 para Na & Rajagopalan, Patente dos Estados Unidos N.º 5 352 459 para Hollister et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 354 560 para Lovrecich, Patente dos Estados Unidos N.º 5 384 124 para Courteille et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 429 824 para June, Patente dos Estados Unidos N.º 5 503 723 para Ruddy et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 510 118 para Bosch et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 518 para Bruno et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 518 738 para Eickhoff et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 534 270 para De Castro, Patente dos Estados Unidos N.º 5 536 508 para Canal et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 552 160 para Liversidge et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 560 931 para Eickhoff et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 560 932 para Bagchi et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 565 188 para Wong et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 571 536 para Eickhoff et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 573 783 para Desieno & Stetsko, Patente dos Estados Unidos N.º 5 580 579 para Ruddy et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 585 108 para Ruddy et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 587 143 para Wong, Patente dos Estados Unidos N.º 5 591 456 para Franson

et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 622 938 para Wong, Patente dos Estados Unidos N.º 5 662 883 para Bagchi et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 665 331 para Bagchi et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 718 919 para Ruddy et al, Patente dos Estados Unidos N.º 5 747 001 para Wiedmann et al, WO 93/25190, WO 96/24336, WO 97/14407, WO 98/35666, WO 99/65469, WO 00/18374, WO 00/27369, WO 00/30615 e WO 01/41760.

Tais processos podem ser prontamente adaptados para a preparação do composto (I) na forma de nanoparticulado. Tais processos formam um aspecto adicional da invenção.

O processo da presente invenção pode utilizar um passo de moagem em húmido levado a cabo num moinho tal como um moinho de dispersão de forma a se produzir uma forma de nanoparticulado do composto. A presente invenção pode ser posta em prática utilizando uma técnica convencional de moagem em húmido, tal como a descrita em Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Capítulo 2, "Milling" p. 45 (1986).

Num refinamento adicional, a Patente Mundial WO 02/00196 (SmithKline Beecham plc) descreve um procedimento de moagem em húmido utilizando um moinho no qual pelo menos algumas das superfícies são fabricadas em "nylon" (poliamida) incluindo um ou mais lubrificantes internos, para utilização na preparação de partículas

sólidas de uma substância de fármaco na forma de nanoparticulado.

Num outro aspecto a presente invenção proporciona um processo para preparar compostos da invenção na forma de nanoparticulado incluindo moer em húmido uma suspensão de composto num moinho tendo pelo menos uma câmara e meios de agitação, incluindo a(s) dita(s) câmara(s) e/ou ditos meios de agitação um "nylon" lubrificado, como descrito na Patente WO 02/00196.

A suspensão de um composto da invenção para utilização na moagem em húmido é tipicamente uma suspensão líquida do composto grosseiro num meio líquido. Por "suspensão" significa-se que o composto é essencialmente insolúvel no meio líquido. Os meios líquidos representativos incluem um meio aquoso. Utilizando o processo da presente invenção a dimensão média de partícula do composto da invenção grosseiro pode ser de até 1 mm em diâmetro. Isto evita vantajosamente a necessidade de pré-processar o composto.

Num aspecto adicional da invenção, o meio aquoso a ser sujeito à moagem inclui o composto (I) presente desde cerca de 1% a cerca de 40% p/p, adequadamente desde cerca de 10% a cerca de 30% p/p, por exemplo cerca de 20% p/p.

O meio aquoso pode incluir adicionalmente um ou mais veículos solúveis em água farmaceuticamente aceitáveis

que sejam adequados para estabilização estérica e o processamento subsequente do composto (I) após a moagem para uma composição farmacêutica, por exemplo por secagem por nebulização. Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis mais adequados para estabilização estérica e secagem por nebulização são surfactantes tais como poloxâmeros, laurilsulfato de sódio e polissorbatos, etc; estabilizantes tais como celuloses, por exemplo hidroxipropilmetilcelulose; e veículos tais como hidratos de carbono, por exemplo manitol.

Num aspecto adicional da invenção, o meio aquoso a ser sujeito à moagem pode incluir adicionalmente hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) presente desde cerca de 0,1% a cerca de 10% p/p.

O processo da presente invenção pode incluir o passo subsequente de secagem do composto da invenção para render um pó.

Concordantemente, num aspecto adicional, a presente invenção proporciona um processo para preparar uma composição farmacêutica contendo um composto da presente invenção, processo que inclui produzir o composto com a fórmula (I) na forma de nanoparticulado seguido opcionalmente de secagem para render um pó.

Um aspecto adicional da invenção é uma composição farmacêutica incluindo um composto com a fórmula (I) ou um

seu derivado farmaceuticamente aceitável, na qual o composto com a fórmula (I) ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável está presente em partículas sólidas na forma de nanoparticulado, em mistura com um ou mais veículos ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Por "secagem" quer significar-se a remoção de qualquer água ou outro veículo líquido utilizado durante o processo para manter o composto com a fórmula (I) em suspensão ou solução líquida. Este passo de secagem pode ser qualquer processo de secagem conhecido na arte, incluindo liofilização, granulação por pulverização ou secagem por pulverização. Destes métodos, a secagem por pulverização é particularmente preferida. Todas estas técnicas são bem conhecidas na arte. A secagem por pulverização/granulação em leito fluído das composições moídas é levada a cabo mais adequadamente utilizando um secor por pulverização tal como um Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Dinamarca], ou um secor em leito fluído, tal como os fabricados por Glatt, Alemanha.

Num aspecto adicional a invenção proporciona uma composição farmacêutica como aqui definido anteriormente, na forma de um pó seco, obtenível por moagem em húmido de partículas sólidas de composto com a fórmula (I) seguida da secagem por pulverização da suspensão resultante.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica como aqui definido anteriormente, compreende ainda

HPMC presente em menos do que 15% p/p, por exemplo, na gama de 0,1% a 10% p/p.

Os compostos receptores CB2 para utilização na actual invenção podem ser utilizados em combinação com outros agentes terapêuticos, por exemplo inibidores COX-2, tais como celecoxib, deracoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib ou COX-189; inibidores da 5-lipoxigenase; NSAID's, tais como a aspirina, diclofenac, indometacina, nabumetona ou ibuprofeno; antagonistas do receptor de leucotrieno; DMARD's tais como o metotrexato; agonistas do receptor A1 da adenosina; bloqueadores do canal de sódio, tais como a lamotrigina; moduladores do receptor NMDA, tais como os antagonistas do receptor da glicina; gabapentina e compostos relacionados; antidepressivos tricíclicos tais como a amitriptilina; fármacos anti-epiléticos estabilizadores dos neurónios; inibidores da recaptação monoaminérgicos tais como a venlafaxina; analgésicos opióides; anestésicos locais; agonistas 5HT₁, tais como os triptanos, por exemplo o sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano ou rizatriptano; ligandos do receptor EP₁, ligandos do receptor EP₄; ligandos do receptor EP₂; ligandos do receptor EP₃; antagonistas EP₄; antagonistas EP₂ e antagonistas EP₃; ligandos do receptor da bradiquinina e ligandos do receptor vanilóide, fármacos anti-artrite reumatóide, por exemplo fármacos anti-TNF por exemplo enbrel, remicade, fármacos anti-IL-1, DMARDs por exemplo leflunamida ou compostos 5HT₆. Quando os compostos são utilizados em combinação com

outros agentes terapêuticos, os compostos podem ser administrados quer sequencialmente quer simultaneamente por qualquer via conveniente.

Inibidores COX-2 adicionais são divulgados na Patente dos Estados Unidos N.º 5 474 995; Patente dos Estados Unidos N.º 5 633 272; Patente dos Estados Unidos N.º 5 466 823; Patente dos Estados Unidos N.º 6 310 099 e Patente dos Estados Unidos N.º 6 291 523; e nas WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 e WO 02/18374.

Os compostos 5HT₆ adequados para uma combinação adequada para o tratamento de, por exemplo, a doença de Alzheimer ou para melhoramento cognitivo, podem ser seleccionados a partir de SGS518 (Saegis), BGC20 761 (BTG divulgado na WO 00/34242), WAY466 (Wyeth), PO4368554 (Hoffman le Roche), BVT5182 (Biovitron) e LY483518 (Lily), SB742457 (GSK) e/ou os compostos divulgados como os Exemplos de 1 a 50 na WO 03/080580.

O composto da presente invenção pode ser administrado em combinação com outras substâncias activas tais como antagonistas 5HT₃, antagonistas NK-1, agonistas da serotonina, inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRI), inibidores da recaptação da noradrenalina (SNRI), antidepressivos tricíclicos e/ou antidepressivos dopaminérgicos.

Os antagonistas 5HT₃ adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção incluem, por exemplo, ondansetron, granisetron, metoclopramida.

Os agonistas da serotonina adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção incluem sumatriptano, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

Os SSRI's adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção incluem fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

Os SNRI's adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção incluem venlafaxina e reboxetina.

Os antidepressivos tricíclicos adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção incluem imipramina, amitriptilina, clomipramina e nortriptilina.

Os antidepressivos dopaminérgicos adequados que podem ser utilizados em combinação com os compostos da invenção incluem bupropiona e amineptina.

Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com inibidores PDE4. O inibidor PDE4 útil nesta invenção pode ser qualquer composto que seja conhecido por inibir a enzima PDE4 ou de que se tenha descoberto que actue como inibidor PDE4, e que é apenas ou essencialmente apenas um inibidor PDE4, não compostos que inibam, até ao grau de apresentarem um efeito terapêutico, outros membros da família PDE bem como o PDE4. Geralmente, é preferível utilizar um antagonista PDE4 que tenha uma razão de IC_{50} de cerca de 0,1 ou maior em relação ao IC_{50} para a forma catalítica do PDE4 a qual fixa o rolipram com uma afinidade alta dividido pelo IC_{50} para a forma que fixa o rolipram com uma afinidade baixa. Os compostos da presente invenção ou combinações com PDE4 podem ser utilizados no tratamento da inflamação e como broncodilatadores.

Existem pelo menos duas formas de fixação no monócito recombinante humano PDE 4 (hPDE 4) pelas quais os inibidores se fixam. Uma explicação para estas observações é a de que o hPDE 4 existe em duas formas distintas. Uma fixa os semelhantes ao rolipram e à denbufilina com uma afinidade elevada enquanto que a outra fixa estes compostos com uma afinidade baixa. Os inibidores PDE4 preferidos para utilização nesta invenção serão aqueles compostos que tenham uma salutar razão terapêutica, isto é, compostos que preferencialmente inibam a actividade catalítica cAMP onde a enzima está na forma que fixa o rolipram com uma afinidade baixa, reduzindo dessa forma os efeitos secundários que aparentemente estão ligados à inibição da forma

que fixa o rolipram com uma afinidade elevada. Uma outra forma de definir isto é que os compostos preferidos terão uma razão de IC_{50} cerca de 0,1 ou maior em relação ao IC_{50} para a forma catalítica do PDE 4 que fixa o rolipram com uma afinidade elevada dividido pelo IC_{50} para a forma que fixa o rolipram com uma afinidade baixa.

É feita referência à Patente dos Estados Unidos N.º 5 998 428, que descreve estes métodos com mais detalhe.

Adequadamente, os inibidores PDE4 são aqueles inibidores PDE4 que têm uma razão de IC_{50} maior do que 0,5, e, particularmente, aqueles compostos tendo uma razão maior do que 1,0.

Um aspecto adicional da invenção é um modulador CB2 em combinação com um inibidor PDE4 e composições farmacêuticas incluindo a dita combinação.

Um aspecto adicional a invenção é um método para tratar perturbações pulmonares, por exemplo asma, bronquite, enfisema, rinite alérgica, síndrome de insuficiência respiratória, doença dos criadores de pombos, pulmão do agricultor, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e tosse ou uma perturbação que possa ser tratada com um broncodilatador que inclui administrar a um mamífero, incluindo o homem, uma quantidade eficaz de um modulador CB2 ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável e uma

quantidade eficaz de um inibidor PDE4 ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável.

Um aspecto adicional da invenção é a utilização de uma quantidade eficaz de um modulador CB2, ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável, e uma quantidade eficaz de um inibidor PDE4, ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento de perturbações pulmonares, por exemplo asma, bronquite, enfisema, rinite alérgica, síndrome de insuficiência respiratória, doença dos criadores de pombos, pulmão do agricultor, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e tosse ou para o fabrico de um broncodilatador.

Quando aqui utilizado, tosse pode ter numerosas formas e inclui produtiva, não produtiva, hiper-reactiva, asma e associada à DPOC.

Um aspecto adicional da invenção é um estojo de paciente incluindo uma quantidade eficaz de um modulador CB2, ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável, e uma quantidade eficaz de um inibidor PDE4, ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável.

Os compostos PDE4 possíveis são o *cis*-[ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclo-hexan-1-carboxilato] também conhecido como cilomilast ou Ariflo®, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ona, e *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-

difluorometoxifenil)ciclo-hexan-1-ol]. Eles podem ser preparados pelo processo descrito nas Patentes dos Estados Unidos N.^{os} 5 449 686 e 5 552 438. Outros inibidores PDE4, inibidores específicos, que podem ser utilizados nesta invenção são AWD-12-281 de ASTA MEDICA (Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int. Symp. Med. Chem. (6-10 de Setembro, Edinburgo) 1998, Abst P.98); um derivado de 9-benziladenina denominado NCS-613 (INSERM); D-4418 de Chiroscience and Schering-Plough; um inibidor PDE4 de benzodiazepina identificado como CI-1018 (PD-168787; Parke-Davis/Warner-Lambert); um derivado de benzodioxole Kyowa Hakko divulgado na WO 9916766; V-11294A de Napp (Landells, L. J. et al. Eur. Resp. J. [Annu. Cong. Eur. Resp. Soc. (19-23 de Setembro, Genebra) 1998, 12(Supl. 28): Abst P2393]; roflumilast (referência CAS N.^o 162401-32-3) e uma ftalazinona (WO 99/47505) de Byk-Gulden (actualmente Altana); ou um composto identificado como T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284(1): 162).

Estão divulgados inibidores PDE4 adicionais nas páginas 2 a 15 da WO 01/13953. Seleccionados especificamente são arofilina, atizoram, BAY-19-8004, benafentrina, BYK-33043, CC-3052, CDP-840, cipamfilina, CP-220629, CP-293121, D-22888, D-4396, denbufilina, filaminast, GW-3600, ibudilast, KF-17625, KS-506-G, laprafilina, NA-0226A, NA-23063A, ORG-20241, ORG-30029, PDB-093, pentoxyfilina, piclamilast, rolipram, RPR-117658, RPR-122818, RPR-132294, RPR-132703, RS-17597, RS-25344-000, SB-207499, SB210667, SB211572, SB-211600, SB212066, SB212179, SDZ-ISQ-844, SDZ-

MNS-949, SKF-107806, SQ-20006, T-2585, tibenelast, tolafentrina, UCB-29646, V-11294A, YM-58997, YM-976 e zardaverina.

Numa forma de realização, o inibidor PDE4 é seleccionado a partir de cilomilast, AWD-12-281, NCS-613, D-4418, CI-1018, V-11294A, roflumilast ou T-440.

Os compostos da presente invenção podem também ser de utilidade no tratamento da aterosclerose em combinação com um agente anti-hiperlipidémico, anti-aterosclerótico, anti-diabético, anti-anginoso, anti-hipertensor ou um agente para baixar a Lp(a). Os exemplos dos agentes acima incluem inibidores da síntese de colesterol tais como as estatinas, anti-oxidantes tais como o probucol, sensibilizadores da insulina, antagonistas do canal do cálcio. Os exemplos de agentes para baixarem a Lp(a) incluem os aminofosfonatos descritos nas WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 e WO 98/28312 (Symphar SA e SmithKline Beecham). Os exemplos de agentes anti-hipertensores são os inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina-II, inibidores-bloqueadores ACE/NEP, bloqueadores do canal do cálcio, inibidores PDE, bloqueadores da aldosterona.

Uma terapia de combinação preferida será a utilização de um composto da presente invenção e de uma estatina. As estatinas são uma classe bem conhecida de agentes diminuidores do colesterol e incluem atorvastatina,

simvarstatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina e ZD 4522 (também referido como S-4522, Astra Zeneca). Os dois agentes podem ser administrados substancialmente ao mesmo tempo ou em momentos diferentes, de acordo com a descrição do médico.

Uma terapia de combinação preferida adicional será a utilização de um composto da presente invenção e de um agente anti-diabético ou de um sensibilizador da insulina. Dentro desta classe, os compostos preferidos para utilização com um composto da presente invenção incluem os activadores PPARgama, por exemplo G1262570 (Glaxo Wellcome) e também a classe de compostos glitazona tais como a rosiglitazona (Avandia, SmithKline Beecham), troglitazona e pioglitazona.

Será entendido que os compostos de qualquer das combinações ou composições acima podem ser administrados simultaneamente (tanto na mesma como em diferentes formulações farmacêuticas), separadamente ou sequencialmente. A invenção proporciona portanto, num aspecto adicional, uma combinação incluindo um composto com a fórmula (I), ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, conjuntamente com um agente ou agentes terapêuticos adicionais.

As combinações referidas acima podem de forma conveniente ser apresentadas para utilização na forma de uma formulação farmacêutica e, assim, as formulações farmacêuticas incluindo uma combinação como definido acima

conjuntamente com um veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável constituem um aspecto adicional da invenção. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados tanto sequencialmente como simultaneamente em formulações farmacêuticas separadas ou combinadas.

Quando um composto com a fórmula (I), ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, é utilizado em combinação com um segundo agente terapêutico activo contra o mesmo estado de doença, a dose de cada composto pode diferir daquela de quando o composto é utilizado sozinho. As doses apropriadas serão prontamente avaliadas pelos peritos na arte.

Determinação da Actividade Agonista do Receptor de canabinóides CB1.

A actividade agonista do receptor de canabinóides CB1 dos compostos com a fórmula (I) foi determinada de acordo com o método experimental seguinte.

Método Experimental.

Foram geradas células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) exprimindo o receptor de canabinóides CB1 humano pela integração de uma "cassette" de expressão no locus do cromossoma *ura3* da linhagem de levedura MMY23. Esta "cassette" consistia de uma sequência de ADN codificando o receptor CB1 humano flanqueado pelo promotor

GPD da levedura na terminação 5' do CB1 e uma sequência de terminação transcracional da levedura na terminação 3' do CB1. A MMY23 exprimia uma subunidade alfa da proteína G quimérica levedura/mamífero na qual os 5 aminoácidos C-terminais do Gpa 1 estavam substituídos com os 5 aminoácidos C-terminais do Gαi3 humano (conforme descrito em Brown et al. (2000), Yeast 16:11-22). As células foram cultivadas a 30°C em meio líquido de levedura Synthetic Complete (SC) (Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194) faltando-lhe uracilo, triptofano, adenina e leucina até tarde na fase logarítmica (aproximadamente 6 OD₆₀₀/mL).

Os agonistas foram preparados na forma de padrões a 10 mM em DMSO. Foram estimados os valores de EC₅₀ (a concentração necessária para produzir 50% da resposta máxima) utilizando diluições de entre 3 e 5 vezes (BiomekFX, Beckman) em DMSO. Soluções agonistas em DMSO (1% do volume final da dosagem) foram transferidas para placas de microtitulação negras, de fundo transparente, provenientes de NUNC (96 ou 384 poços). As células foram suspensas a uma densidade de 0,2 OD₆₀₀/mL em meio SC sem histidina, uracilo, triptofano, adenina e leucina e suplementado com 3-amino-triazole a 10 mM, fosfato de sódio a 0,1 M pH 7,0, e di-β-D-glucopiranosido de fluoresceína (FDGlu) a 20 µM. Esta mistura (50 µL por poço para placas de 384 poços, 200 µL por poço para placas de 96 poços) foi adicionada ao agonista nas placas de dosagem (Multidrop 384, Labsystems). Após incubação a 30°C durante 24 horas, foi determinada a

fluorescência resultante da degradação da FDGlu em fluoresceína devida à exoglucanase, uma enzima endógena da levedura produzida durante o crescimento celular estimulado pelo agonista, utilizando um leitor de placas de microtitulação Spectrofluor (Tecan; comprimento de onda de excitação: 485 nm; comprimento de onda de emissão: 535 nm). A fluorescência foi traçada em função da concentração do composto e feito o ajustamento interactivo a uma curva utilizando um ajustamento de quatro parâmetros para gerar um valor de efeito da concentração. A eficácia ($E_{máx}$) foi calculada a partir da equação:

$$E_{máx} = \frac{\text{Máx}_{[\text{composto}X]} - \text{Mín}_{[\text{composto}X]}}{\text{Máx}_{[\text{HU210}]} - \text{Mín}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

onde $\text{Máx}_{[\text{composto}X]}$ e $\text{Mín}_{[\text{composto}X]}$ são o máximo e mínimo, respectivamente, ajustados a partir da curva de efeito da concentração para o composto X, e $\text{Máx}_{[\text{HU210}]}$ e $\text{Mín}_{[\text{HU210}]}$ são o máximo e mínimo, respectivamente, ajustados a partir da curva de efeito da concentração para o (6aR,10aR)-3-(1,1'-dimetil-heptil)-6a,7,10,10a-tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-9-metanol (HU210; disponível a partir de Tocris). Foram calculados os valores da razão molar equieficaz (EMR) a partir da equação:

$$EMR = \frac{EC_{50} \text{ } [\text{composto}X]}{EC_{50} \text{ } [\text{HU210}]}$$

em que $EC_{50} \text{ } [\text{composto}X]$ é o EC_{50} do composto X e $EC_{50} \text{ } [\text{HU210}]$ é o EC_{50} do HU120.

Os compostos dos Exemplos testados de acordo com este método tinham valores de EC₅₀ >1000 nM e/ou uma eficácia de <30% no receptor de canabinóides CB1 humano clonado, excepto para o Exemplo 124 (508 nM, 75%), Exemplo 130 (897 nM, 30%), Exemplo 237 (738 nM, 92%) e Exemplo 162 (801 nM, 33%).

Determinação da Actividade Agonista do Receptor de canabinóides CB2.

A actividade agonista do receptor CB2 canabinóide dos compostos com a fórmula (I) foi determinada de acordo com o método experimental seguinte.

Método Experimental.

Foram geradas células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) exprimindo o receptor de canabinóides CB2 humano pela integração de uma "cassette" de expressão no locus do cromossoma *ura3* da linhagem de levedura MMY23. Esta "cassette" consistia de uma sequência de ADN codificando o receptor CB2 humano flanqueado pelo promotor GPD da levedura na terminação 5' do CB2 e uma sequência de terminação transcricional da levedura na terminação 3' do CB2. A MMY23 exprimia uma subunidade alfa da proteína G quimérica levedura/mamífero na qual os 5 aminoácidos C-terminais do Gpa 1 estavam substituídos com os 5 aminoácidos C-terminais do Gai3 humano (conforme descrito em Brown et al. (2000), Yeast 16:11-22). As células foram

cultivadas a 30°C em meio líquido de levedura Synthetic Complete (SC) (Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194) faltando-lhe uracilo, triptofano, adenina e leucina até tarde na fase logarítmica (aproximadamente 6 OD₆₀₀/mL).

Os agonistas foram preparados na forma de soluções a 10 mM em DMSO. Foram estimados os valores de EC₅₀ (a concentração necessária para produzir 50% da resposta máxima) utilizando diluições de entre 3 e 5 vezes (BiomekFX, Beckman) em DMSO. Soluções de agonistas em DMSO (1% do volume final da dosagem) foram transferidas para placas de microtitulação negras provenientes de NUNC (384 poços). As células foram suspensas a uma densidade de 0,2 OD₆₀₀/mL em meio SC sem histidina, uracilo, triptofano, adenina e leucina e suplementado com 3-aminotriazole a 10 mM, fosfato de sódio a 0,1 M pH 7,0, e di-β-D-glucopiranosido de fluoresceína (FDGlu) a 20 µM. Esta mistura (50 µL por poço) foi adicionada ao agonista nas placas de dosagem (Multidrop 384, Labsystems). Após incubação a 30°C durante 24 horas, foi determinada a fluorescência resultante da degradação da FDGlu em fluoresceína devida à exoglucanase, uma enzima endógena da levedura produzida durante o crescimento celular estimulado pelo agonista, utilizando um leitor de fluorescência de placas de microtitulação (Tecan Spectrofluor ou L JL Analyst; comprimento de onda de excitação: 485 nm; comprimento de onda de emissão: 535 nm). A fluorescência foi traçada em função da concentração do composto e feito o

ajustamento interactivo a uma curva utilizando um ajustamento de quatro parâmetros para gerar um valor de efeito da concentração. A eficácia ($E_{máx}$) foi calculada a partir da equação:

$$E_{máx} = \frac{\text{Máx}_{[\text{compostoX}]} - \text{Mín}_{[\text{compostoX}]} }{\text{Máx}_{[\text{HU210}]} - \text{Mín}_{[\text{HU210}]} } \times 100\%$$

onde $\text{Máx}_{[\text{compostoX}]}$ e $\text{Mín}_{[\text{compostoX}]}$ são o máximo e mínimo, respectivamente, ajustados a partir da curva de efeito da concentração para o composto X, e $\text{Máx}_{[\text{HU210}]}$ e $\text{Mín}_{[\text{HU210}]}$ são o máximo e mínimo, respectivamente, ajustados a partir da curva de efeito da concentração para o (6aR,10aR)-3-(1,1'-dimetil-heptil)-6a,7,10,10a-tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-9-metanol (HU210; disponível a partir de Tocris). Foram calculados os valores da razão molar equieficaz (EMR) a partir da equação:

$$\text{EMR} = \frac{\text{EC}_{50} \text{ } [\text{compostoX}]}{\text{EC}_{50} \text{ } [\text{HU210}]}$$

em que $\text{EC}_{50} \text{ } [\text{compostoX}]$ é o EC_{50} do composto X e $\text{EC}_{50} \text{ } [\text{HU210}]$ é o EC_{50} do HU120.

Os compostos dos Exemplos de 1 a 6, 24 a 36, e 51 a 62, 64 a 66, 73 a 87, 101 a 182, 188 a 205 e 222 a 246, testados de acordo com este método, tinham valores de EC_{50} de <300 nM e um valor de eficácia de >50% no receptor de canabinóides CB2 humano clonado.

Os compostos dos Exemplos 7 a 9, 37 a 40, 67 e 72, 88 a 92, 183, 184, 206 a 214, testados de acordo com este método, tinham valores de EC₅₀ entre 300 nM e 1000 nM e valores de eficácia de >50% no receptor de canabinóides CB2 humano clonado.

Os compostos dos Exemplos 10 a 21, 41 a 50, 63, 68 a 71, 93 a 100, 185 a 187, 215 a 221, testados de acordo com este método, tinham valores de EC₅₀ >1000 nM e/ou valores de eficácia de <50% no receptor de canabinóides CB2 humano clonado.

Os compostos dos Exemplos 22 e 23 foram inactivos no receptor de canabinóides CB2 humano clonado.

Método Experimental.

Foi determinada a medição dos efeitos agonistas CB2 numa dosagem dos efeitos agonistas CB2 de um gene repórter utilizando uma dosagem de gene repórter. Estes estudos foram realizados utilizando uma linhagem celular CHO-K1 exprimindo os receptores CB2 recombinantes humanos (células CHO-K1 CB2 CRE-LUC). Estas células exprimiam adicionalmente um constructo de gene repórter "CRE-LUC" compreendendo o gene para a luciferase sob o controlo de promotores de proteína de fixação de elementos de resposta múltipla cAMP. Nestas células, aumentos nos níveis intracelulares de cAMP conduziam à transcrição do gene da

luciferase e a subsequente produção de luciferase. A expressão da luciferase foi medida pela adição às células de uma mistura particular contendo luciferina, o substrato da luciferase (Luclite, Perkin Elmer, N.º de Cat. 6016919). A reacção resultante conduziu à produção de luz a qual foi medida com um contador de cintilação TopCount. Nas células CHO-K1 CB2 CRE-LUC, a forscolina produziu um aumento assinalável na expressão da luciferase e os agonistas CB2 inibiam esta resposta. As células CHO-K1 CB2 CRE-LUC exprimem rotineiramente um nível elevado da actividade constitutiva do receptor CB2. Isto foi ultrapassado nestas experiências tratando previamente as células com o agonista inverso, SR144528, durante 30-60 minutos antes da utilização. Este tratamento tem mostrado eliminar a actividade constitutiva do receptor CB2 (Bouaboula et al., 1999).

Métodos.

Foram cultivadas células CHO-K1 CB2 CRE-LUC em meio DMEM/F12 mais GlutaMax-I (Gibco N.º de Cat. 31331-028), suplementado com FBS a 9% (Gibco, N.º de Cat. 16000-040) e $0,5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ de G418 (Gibco, N.º de Cat. 10131-027) e $0,5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ de Higromicina (Invitrogen, N.º de Cat. 10687-010). As células foram cultivadas como uma cultura monocamada em balões de 162 cm^2 ventilados Nunclon (NUNC, N.º de Cat. 178883) em $27,5 \text{ mL}$ de meio numa atmosfera de ar humidificado a 95% e CO_2 a 5% a 37°C . Quando confluente, o meio de crescimento foi substituído com meio DMEM/F12

(Gibco, N.º de Cat. 31331-028) contendo 100 nM do agonista inverso do CB2, SR144528, e as células foram incubadas a 37°C durante 30-60 minutos. Os balões foram enxaguados duas vezes com 25 mL de solução salina tamponada com fosfato de Dulbecco (PBS, Gibco, N.º de Cat. 14190-094) e então colhidas por incubação durante 10 minutos em 10 mL de Versene (Gibco, N.º de Cat. 15040-033). As células foram separadas por um sopro forte sobre o balão e efectuada a suspensão celular até 50 mL com PBS e centrifugada a 250 x g durante 5 minutos. O bolo celular foi ressuspensão em 24 mL de tampão de dosagem DMEM/F12 livre de vermelho de fenol (Gibco, N.º de Cat. 11039-021) e foram adicionados 50 µL de suspensão celular (aproximadamente 50 000 células) a microplacas de 96 poços (Costar, N.º de Cat. 3904 microplacas negras de fundo transparente) contendo 50 µL de agonista do teste em forscolina a 20 µM (concentração final da dosagem de 1 µM de FSK). Os agonistas de teste foram preparados como soluções a 10 mM em DMSO e diluídas em tampão de dosagem DMEM/F12 livre de vermelho de fenol contendo forscolina a 20 µM para produzir uma solução a 20 µM de agonista de teste. Foram preparadas subsequentes séries de diluições de agonista de teste no tampão de dosagem contendo forscolina e cada agonista de teste foi examinado rotineiramente sobre uma gama de concentrações finais da dosagem de 10 µM a 10 nM (ou inferior, se necessário). As microplacas foram agitadas num agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) e então centrifugadas brevemente (5-10 s) a 250 x g, colocadas num Bioplate sem as suas tampas, e incubadas durante 4-5 horas numa

atmosfera de ar humidificado a 95% e CO₂ a 5% a 37°C. As microplacas de 96 poços foram removidas do incubador e colocadas à temperatura ambiente durante 10-15 minutos antes da adição de 25 µL de solução de Luclite, preparada de acordo com as instruções do fabricante. As microplacas foram seladas com Topseal A (Perkin Elmer, N.º de Cat. 6005185), agitadas num agitador de placas durante 5 minutos (800-1000 rpm) e então centrifugadas brevemente (5-10 s) a 250 x g. Finalmente, foi medida a luminescência utilizando um contador de cintilação Packard TopCount.

Análise dos Dados.

Foram determinados, para cada composto, a inibição máxima da resposta da forscolina e o EC₅₀ para este efeito. Em cada experiência foi incluído o agonista de referência HU210 e o efeito máximo de cada agonista de teste foi expresso relativamente ao efeito máximo produzido pelo HU210 para proporcionar uma estimativa da actividade intrínseca. Adicionalmente, o EC₅₀ de cada composto foi dividido pelo EC₅₀ do HU210 para se calcular a razão molar equipotente (EMR) para o composto de teste.

Os compostos dos Exemplos 1 e 24, testados de acordo com este método, tinham valores médios de pEC₅₀ de >7,4. Verificou-se que outros compostos dos Exemplos que foram testados mostraram ser activos excepto os compostos dos Exemplos 22 e 23.

Referência.

Bouaboula M. Dussossoy D. Casellas P. Regulation of peripheral cannabinoid receptor CB2 phosphorylation by the inverse agonist SR 144528. Implications for receptor biological responses. *Journal of Biological Chemistry.* 274 (29):20397-405, 1999.

Os exemplos seguintes são ilustrativos, mas não limitando as formas de realização da presente invenção.

Abreviaturas:

AcOH (ácido acético), Bn (benzilo), Bu, Pr, Me, Et (butilo, propilo, metilo, etilo), DMSO (dimetilsulfóxido), DCM (diclorometano), DME (1,2-dimetoxietano), DMF (N,N-dimetilformamida), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HPLC (Cromatografia Líquida de Alta Pressão), LC/MS (Cromatografia Líquida/Espectrometria de Massa), MDAP (Auto-purificação Dirigida por Massa), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol), RMN ((espectro de) Ressonância Magnética Nuclear), NMP (N-metilpirrolidona), SPE (Extracção em Fase Sólida), TFA (Ácido Trifluoroacético), THF (tetra-hidrofurano) s, d, t, q, m, br (singuleto, dubleto, triploto, quarteto, multiplo, largo).

Condições, Equipamento, e Aplicações utilizadas para a Auto-purificação Dirigida por Massa utilizada para os Exemplos de 1 a 24 Via 1.

Equipamento.

Bomba de gradiente Waters 600, processador de amostras Waters 2700, Processador de Reagente Waters, espectrómetro de massa Micromass ZMD, coletor de fracções Gilson 202, coletor de resíduos Gilson Aspec.

Aplicações.

Micromass Masslynx versão 3.5.

Coluna.

A coluna utilizada foi tipicamente uma coluna Supelco ABZ+ cujas dimensões eram de 10 mm de diâmetro interno por 100 mm de comprimento. A dimensão de partícula da fase estacionária foi de 5 μm .

Solventes.

A. Solvente aquoso = água + ácido Fórmico a 0,1%.

B. Solvente orgânico = MeCN:Água a 95:5 + Ácido Fórmico a 0,05%.

Solvente de preparação = MeOH:Água a 80:20 +
Acetato de Amónio a 50 mM.

Solvente de enxaguamento da agulha =
MeOH:Água:DMSO a 80:10:10.

Métodos.

Foram utilizados cinco métodos dependendo do tempo de retenção analítico do composto de interesse. Todos eles tinham um caudal de 20 mL/min e um tempo de processamento de 15 minutos, o que compreendia um gradiente de 10 minutos seguido de um passo de limpeza e de reequilíbrio da coluna de 5 minutos.

Método 1 MDP 1,5-2,2 = 0-30% de B.

Método 2 MDP 2,0-2,8 = 5-30% de B.

Método 3 MDP 2,5-3,0 = 15-55% de B.

Método 4 MDP 2,8-4,0 = 30-80% de B.

Método 5 MDP 3,8-5,5 = 50-90% de B.

Condições Utilizadas para os Sistemas de LC/MS

Analítica.

Equipamento.

Bomba de gradiente: Agilent 1100.

Auto-amostrador: Agilent 1100.

Detector PDA: Agilent 1100.

Desgasificador: Agilent 1100.

Espectrómetro de Massa: Micromass ZQ.

PL-ELS 1000.

Aplicações.

Micromass Masslynx versões 3.5/4.0.

Coluna.

A coluna utilizada foi uma Supelcosil ABZ+PLUS, cujas dimensões eram de 4,6 mm x 33 mm. A dimensão de partícula da fase estacionária foi de 3 mm.

Solventes:

A: Solvente aquoso = Acetato de Amónio a 10 mM + Ácido Fórmico a 0,1%.

B: Solvente orgânico = Acetonitrilo a 95% + Ácido Fórmico a 0,05%.

Método.

O método genérico utilizado foi de 5,5 minutos de tempo de processamento, o que compreendia um gradiente de 4,7 minutos (0-100% de B) seguido de um passo de 0,6 minutos de limpeza e de 0,2 minutos de reequilíbrio da coluna.

Caudal.

O método acima tinha um caudal de 3 mL/minuto.

Condições utilizadas para a RMN.

Equipamento.

Bruker 400 MHz Ultrashield.

Bruker B-ACS60 Autosampler.

Bruker Advance 400 Console.

Aplicações.

Interface do utilizador = NMR Kiosk.

Aplicação de controlo = XWin NMR versão 3.0.

Condições utilizadas para o Biotage Horizon.

Coluna: Biotage C18HS 25+S.

Volume da fracção: 9 mL Limiar de UV: 0,03 AU.

Solvente A = Água, B = Acetonitrilo.

Gradiente:

Volume (mL)	A	B
0	70%	30%
240	0%	100%

Condições utilizadas para Micro-ondas.Equipamento.

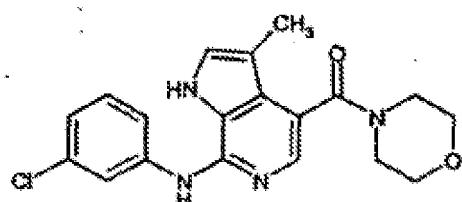
Foram utilizados instrumentos Personal Chemistry Creator ou Personal Chemistry Optimiser.

Especificações.

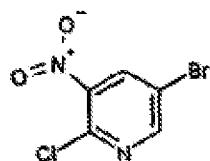
Temperatura de aquecimento de até 250°C.

Radiação de micro-ondas de 50-300 W a 2,45 GHz.

Exemplo 1 e 1a: 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona e o seu sal cloridrato.

**Método 1.**

(a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitro-piridina.

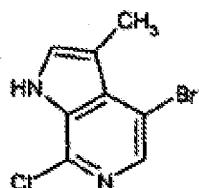


Uma suspensão de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-piridina (10 g; ex. Maybridge) em oxicloreto fosforoso (10 mL) foi aquecida a 130°C para dar uma solução vermelha. A solução foi aquecida a 130°C durante 2,5. A mistura reaccional foi vertida sobre água gelada e então neutralizada pela adição em porções de bicarbonato de sódio sólido. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para darem o composto do título na forma de um sólido amarelo (10,28 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 8,93 (2H, s).

LC/MS $t = 2,6$ minutos, $[MH^+] +$ acetonitrilo 279 consistente com a fórmula molecular $C_5H_2^{81}Br^{35}ClN_2O_2$.

(b) 4-Bromo-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.



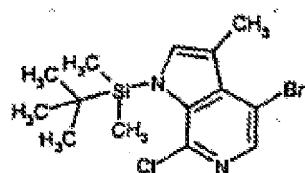
A uma solução de 5-bromo-2-cloro-3-nitro-pirdina, (10,28 g) em tetra-hidrofurano seco (450 mL) a -78°C sob uma atmosfera de azoto, foi adicionada, gota a gota, uma solução de brometo de 1-propenilmagnésio (a 0,5 M em tetra-hidrofurano; 305 mL), mantendo a temperatura interna abaixo de -70°C. A solução foi deixada aquecer até -40°C ao longo de 1 hora e então a reacção foi parada com cloreto de amónio saturado (350 mL). A fase aquosa foi extraída duas

vezes com acetato de etilo (2 x 200 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para darem um óleo castanho. A mistura foi dissolvida em éter, foi retirado um sólido por filtração e então evaporada. O resíduo foi dissolvido em éter, carregado em quatro suportes de amostra de sílica para Biotage e purificados por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (4 x 100 g), eluindo com 10% de acetato de etilo/iso-hexano (1 L) seguido de 15% de acetato de etilo/iso-hexano (1 L). As fracções contendo produto das quatro colunas foram combinadas e evaporadas para proporcionarem um sólido laranja. O sólido laranja foi triturado com iso-hexano, filtrado e lavado com iso-hexano e seco para dar o composto do título na forma de um sólido branco, (1,07 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,45 (3H, s), 7,58 (1H, d), 7,97 (1H, s), 12,10 (1H, s).

LC/MS $t = 3,1$ min, $[MH^+]$ 247 consistente com a fórmula molecular $C_8H_6^{81}Br^{35}ClN_2$.

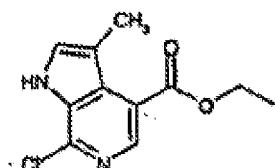
(c) 4-Bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.



A uma solução de 4-bromo-7-cloro-3-metil-1H-

pirrolo[2,3-c]piridina (1,07 g) em tetra-hidrofurano seco (50 mL) a 0°C sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado em porções hidreto de sódio (dispersado a 60% em óleo mineral, 384 mg). Após a adição, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi então rearrefecida para 0°C e foi-lhe adicionada gota a gota uma solução de trifluorometanossulfonato de *terc*-butildimetilsilílico (2 mL) em tetra-hidrofurano seco (10 mL). A solução foi mantida a 5°C de um dia para o outro. A solução foi separada entre acetato de etilo e água e lavada com água duas vezes. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo castanho (2 g). O resíduo foi utilizado no passo seguinte (d) sem purificação adicional.

(d) Éster etílico do ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



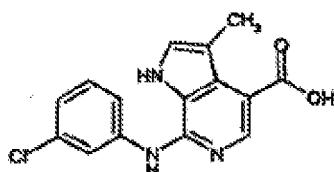
Foi feito borbulhar dióxido de carbono gasoso através de uma mistura de 4-bromo-1-(*terc*-butil-dimetilsilanil)-7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina em bruto (2 g) e diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (155 mg) em etanol (20 mL) e trietilamina (7,5 mL) durante 15 minutos. Foi conectado ao sistema um condensador de refluxo acoplado a um balão de monóxido de carbono gasoso, e a mistura foi

agitada a 80°C de um dia para o outro. Foram-lhe adicionados ainda 160 mg de catalisador e foi tornada a saturar em monóxido de carbono gasoso e agitada a 80°C de um dia para o outro. A mistura foi evaporada até à secura e então redissolvida em acetato de etilo e a solução absorvida em gel de sílica. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (100 g), eluindo com 10% de acetato de etilo/iso-hexano (2 L) seguido de 15% de acetato de etilo/iso-hexano. As fracções puras foram evaporadas e secas para darem o composto do título na forma de um sólido amarelo pálido (185 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,35 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,65 (1H, d), 8,32 (1H, s), 12,10 (1H, s).

LC/MS $t = 2,7$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 239 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

(e) Ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Uma mistura de éster etílico do ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (180 mg), 3-cloroanilina (160 μL), e ácido metanossulfónico (98 μL) em 1,4-dioxano (5 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. A massa sólida

obtida foi suspensa em etanol (6 mL) e tratada com uma solução de hidróxido de potássio (170 mg) em etanol (2 mL) e então sujeita a refluxo de um dia para o outro. O etanol foi evaporado e substituído por metanol (8 mL) e foi-lhe adicionado hidróxido de potássio (56 mg) e então a mistura foi sujeita a refluxo de um dia para o outro. A mistura foi evaporada até à secura e o resíduo foi dissolvido em água sendo lavado duas vezes com éter dietílico. A fase aquosa foi então acidificada com ácido clorídrico concentrado para originar um precipitado. O precipitado foi recolhido por filtração e lavado com água. O sólido foi então seco por aspiração e seco para proporcionar o composto do título (178 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,40 (3H, s), 7,32 (1H, d), 7,50-7,57 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 11,00 (1H, s), 12,55 (1H, s).

LC/MS $t = 2,6$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 302 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

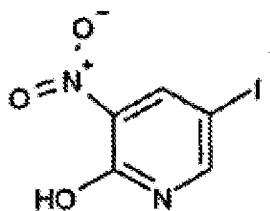
(f) 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

A uma solução de ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (34 mg) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada 4-etilmorfolina (57 μL), morfolina (19 μL), hidrato de 1-hidroxiben-zotriazole (24 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (26 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A

dimetilformamida foi evaporada e o resíduo foi triturado com bicarbonato de sódio a 5% para dar um sólido esbranquiçado. O sólido foi filtrado, lavado cuidadosamente com água, e seco sobre hidróxido de sódio a 50°C para proporcionar 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (22 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 2,14 (3H, s), 3,25-3,67 (8H, brm), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 8,23 (1H, t), 8,99 (1H, s), 11,15 (1H, s). LC/MS $t = 2,3$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{15}^{35}ClN_4O_2$.

Método 2: Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

(a) 5-Iodo-3-nitro-piridin-2-ol.

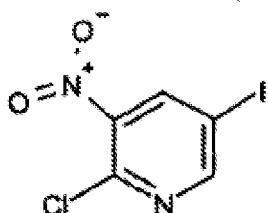


Uma suspensão de 2-hidroxi-3-nitro-piridina (pode ser adquirida a partir de Aldrich) (51,4 g) em ácido acético (230 mL), água (50 mL), ácido sulfúrico concentrado (7 mL) e ácido periódico (17,6 g) foi agitada a 90°C durante 15 minutos sendo obtida uma solução. Foram-lhe adicionados cristais de iodo em porções (38,25 g) e após 20

minutos formou-se um precipitado denso amarelo. A mistura foi arrefecida e foi-lhe adicionado tiossulfato de sódio saturado (250 mL). O sólido foi filtrado e lavado com tiossulfato de sódio saturado (250 mL) seguido de água. O sólido foi seco por aspiração e seco sobre hidróxido de sódio a 50°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (91,4 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 8,14 (1H, d), 8,53 (1H, d), 13,10 (1H, s). LC/MS $t = 1,6$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 267 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_3^{127}\text{IN}_2\text{O}_3$.

(b) 2-Cloro-5-iodo-3-nitro-piridina.



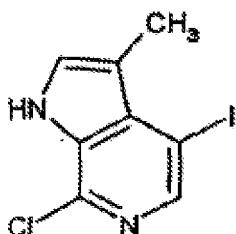
Uma suspensão de 5-iodo-3-nitro-piridin-2-ol (20 g) em diclorofosfato de fenilo (60 mL) foi aquecida a 180°C durante 30 minutos obtendo-se uma solução castanha. A solução foi deixada a arrefecer e então vertida sobre gelo/água, neutralizada pela adição em porções de hidrogenocarbonato de sódio sólido e extraída com acetato de etilo (300 mL) sendo então lavada duas vezes com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (250 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar um sólido castanho pálido. O sólido foi agitado em iso-hexano

durante 2 horas, recolhido por filtração, lavado com iso-hexano e seco para proporcionar o composto do título (18,4 g).

RMN (CDCl_3) δ 8,49 (1H, d), 8,81 (1H, d).

LC/MS $t = 2,8$ minutos, $[\text{M}-\text{I}^-]$ 158 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_2^{35}\text{Cl}^{127}\text{IN}_2\text{O}_2$.

(c) 7-Cloro-4-iodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.



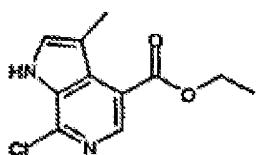
A uma solução de brometo de 1-propenilmagnésio (solução a 0,5 M em tetra-hidrofuran, 264 mL) a 0°C sob azoto foi adicionada uma solução de 2-cloro-5-iodo-3-nitro-piridina (11 g) em tetra-hidrofuran seco (225 mL), gota a gota ao longo de 45 minutos. Após 10 minutos a 0°C a reacção foi parada com cloreto de amónio saturado (300 mL). A mistura foi então extraída com acetato de etilo (300 mL) sendo seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para dar um sólido oleoso vermelho. O resíduo foi triturado com éter dietílico e refrigerado de um dia para o outro. O sólido foi então filtrado num sinterizador, seco por aspiração e seco a 60°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (3,27 g). O filtrado foi evaporado, dissolvido num mínimo de éter dietílico e foi-lhe

adicionada uma semente do composto acima, foi refrigerado de um dia para o outro, filtrado e seco sob vácuo a 60°C para proporcionar uma colheita adicional (345 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,44 (3H, s), 7,58 (1H, d), 8,12 (1H, s), 12,00 (1H, s).

LC/MS $t = 3,4$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 293 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_6^{35}\text{ClIN}_2$.

(d) Éster etílico do ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



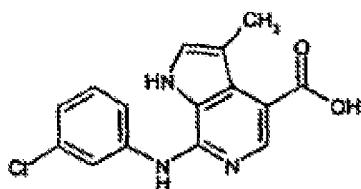
Foi feito borbulhar monóxido de carbono gasoso através de uma mistura de 7-cloro-4-iodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1 g) e diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (250 mg) em etanol (40 mL) e trietilamina (15 mL) durante 20 minutos. Foi-lhe conectado um condensador de refluxo equipado com um balão de monóxido de carbono gasoso e a mistura foi agitada a 80°C de um dia para o outro. A mistura foi evaporada até à secura e então redissolvida em acetato de etilo e a solução foi absorvida em gel de sílica. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (100 g), eluindo com acetato de etilo a 10%/iso-hexano (2 L) seguido de acetato de etilo a 15%/iso-hexano para dar o composto do

título na forma de um sólido esbranquiçado (158 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,35 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,65 (1H, d), 8,32 (1H, s), 12,10 (1H, s).

LC/MS $t = 2,9$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 239 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

(e) Ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3c]piridino-4-carboxílico.



A uma mistura de éster etílico do ácido 7-cloro-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (150 mg), 3-cloroanilina (133 μL), e ácido metanossulfônico (81 μL) em 1,4-dioxano foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. A massa sólida obtida foi dissolvida em metanol (6 mL) e tratada com uma solução de hidróxido de potássio (212 mg) em metanol (2 mL) e então sujeita a refluxo de um dia para o outro. Foi-lhe adicionada uma solução de hidróxido de potássio (106 mg) em metanol (1 mL). Foi-lhe adicionada outra solução de hidróxido de potássio (212 mg) em metanol (2 mL) e então foi sujeita a refluxo de um dia para o outro. A mistura foi evaporada até à secura e o resíduo foi dissolvido em água sendo lavado duas vezes com éter dietílico. A fase aquosa

foi então acidificada até pH 1 com ácido clorídrico concentrado para proporcionar um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água. O sólido foi então seco por aspiração e seco sobre hidróxido de sódio a 50°C para proporcionar o composto do título (154 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,40 (3H, s), 7,32 (1H, d), 7,50-7,57 (3H, m), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,00 (1H, s), 11,00 (1H, s), 12,55 (1H, s).

LC/MS $t = 2,6$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 302 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

(f) Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

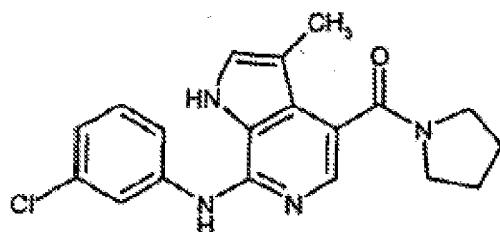
A uma solução de ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (150 mg) em dimetilformamida (4 mL) foi adicionada 4-etilmorfolina (253 μL), morfolina (88 μL), hidrato de 1-hidroxibenzo-triazole (105 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A dimetilformamida foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL) e duas vezes com água (2 x 25 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar um óleo laranja. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (50 g), eluindo com metanol a 2%/diclorometano e

então triturado com éter dietílico para dar um sólido branco que foi recolhido por filtração, seco por aspiração e seco para proporcionar a base livre (107 mg). Uma amostra da base livre (50 mg) foi dissolvida em acetato de etilo amornado (10 mL) e tratada com uma solução de ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico (10 gotas). O precipitado sólido resultante foi então filtrado sobre um sinterizador, seco por aspiração e seco para proporcionar o composto do título (42 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,16 (3H, s), 3,30 (4H, brs), 3,69 (4H, brs), 7,34 (1H, d), 7,49 (3H, m), 7,74 (2H, s), 11,00 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

LC/MS $t = 2,8$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 2: 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona.

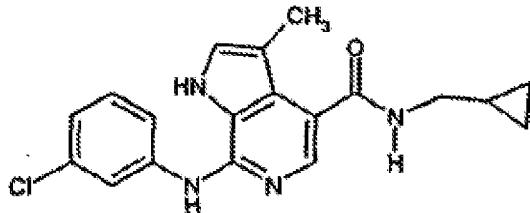


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 1 Método 1(f) utilizando pirrolidina (18 μL) em vez de morfolina. O composto do título foi purificado adicionalmente por Biotage Horizon para proporcionar um sólido esbranquiçado (20 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,79 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,12 (2H, t), 3,50 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,59 (1H, dd), 7,66 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,96 (1H, s), 11,10 (1H, s).

LC/MS $t = 2,5$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

Exemplo 3a e 3b: Ciclopropilmetilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e o seu sal cloridrato.



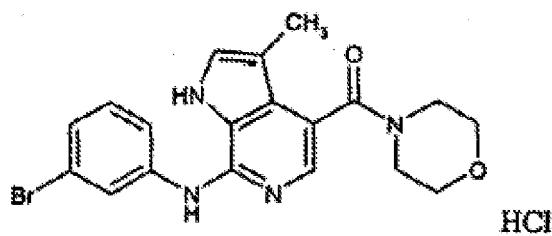
a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 1 Método 1(f) utilizando ciclopropilmetilamina (19 μL) em vez de morfolina. O composto do título foi purificado adicionalmente por Biotage Horizon para proporcionar um sólido branco.

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,24 (3H, s), 3,33 (2H, t), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,58 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 8,24 (1H, t), 8,34 (1H, t), 8,99 (1H, s), 11,10 (1H, s).

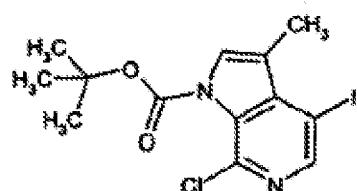
LC/MS $t = 2,7$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

b) Foi ainda preparado um sal cloridrato do Exemplo 3a) tratando uma solução do composto do Exemplo 3a) (12 mg) em etanol (2 mL) com duas gotas de ácido clorídrico concentrado dando um precipitado branco. A solução foi evaporada até à secura para proporcionar o sal cloridrato de ciclopripilmetilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (12 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,03 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,16 (2H, t), 7,34 (1H, brs), 7,50 (3H, m), 7,73 (2H, brs), 8,64 (1H, s), 11,10 (1H, s), 12,40 (1H, s). LC/MS $t = 2,9$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 4: Sal cloridrato de 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



(a) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-4-iodo-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.

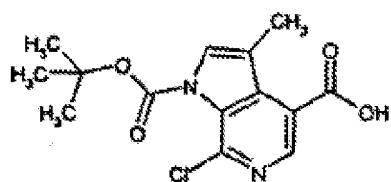


A uma solução de 7-cloro-4-iodo-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (2 g) em tetra-hidrofuranô seco (100 mL) a 0°C sob uma atmosfera de azoto foi adicionado em porções hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 600 mg). Após a adição, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi então rearrefecida para 0°C e foi-lhe adicionada gota a gota uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,8 g) em tetra-hidrofuranô seco (20 mL). A solução foi agitada durante 1 hora deixando-se aquecer até à temperatura ambiente altura em que se adicionou gota a gota uma porção adicional de dicarbonato de di-*terc*-butilo (375 mg) em tetra-hidrofuranô seco (4 mL). A solução foi agitada durante 1 hora deixando-se aquecer até à temperatura ambiente e então foi separada entre acetato de etilo e água e lavada com água até o pH da fase aquosa ser neutro. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo castanho que solidificou. O sólido foi triturado com iso-hexano, recolhido por filtração, seco por aspiração e seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (1,27 g). O filtrado foi evaporado, e purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (100 g), eluindo com iso-hexano seguido de acetato de etilo a 5%/iso-hexano para dar mais composto do título na forma de um sólido amarelo pálido (890 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,60 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,91 (1H, d), 8,44 (1H, s).

LC/MS $t = 4,1$ minutos, $[M-tBu]$ 337 consistente com a fórmula molecular $C_{13}H_{14}^{35}ClIN_2O_2$.

(b) Éster 1-terc-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico.

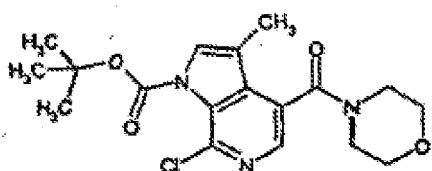


A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-4-iodo-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (200 mg) em tetra-hidrofurano seco (4 mL) a -40°C sob uma atmosfera de azoto, foi adicionada gota a gota, uma solução de cloreto de isopropilmagnésio (a 2 M em tetra-hidrofurano, 600 µL) e a solução foi agitada a -40°C durante 15 minutos. A solução foi saturada com uma corrente de dióxido de carbono gasoso e então diluída com acetato de etilo. A fase orgânica foi extraída com cloreto de amónio saturado seguido de uma solução a 1 N de hidróxido de sódio. As fases aquosas combinadas foram então acidificadas para pH 1 com ácido clorídrico concentrado para proporcionarem um precipitado. O precipitado foi filtrado e lavado com água até se tornar neutro. O sólido foi então seco por aspiração e seco sobre hidróxido de sódio a 50°C para proporcionar o composto do título (86 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,61 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,92 (1H, d), 8,50 (1H, s), 13,60 (1H, s).

LC/MS $t = 2,9$ minutos, $[M-^t\text{Bu}] 255$ consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$.

(c) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico (80 mg) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada 4-etyl-morfolina (131 μ L), morfolina (46 μ L), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (54 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (60 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A dimetilformamida foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (20 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (2 x 4 mL) e água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo amarelo (107 mg) que foi utilizado sem purificação adicional.

LC/MS $t = 2,8$ minutos, $[MH^+]$ 380 consistente com a fórmula molecular $C_{18}H_{19}^{35}ClN_3O_4$.

(d) Sal cloridrato de 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

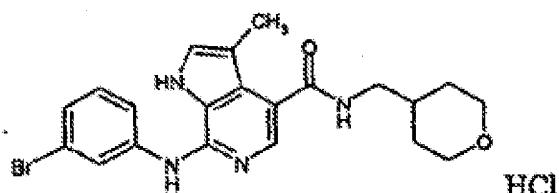
Uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico, 3-bromoanilina (56 μ L), e

ácido metanossulfónico (33 μ L) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. A massa sólida obtida foi dissolvida em metanol, transferida para um balão de fundo redondo e evaporada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com uma solução a 5% de hidrogeno carbonato de sódio e água. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um sólido esbranquiçado. O sólido foi triturado com éter dietílico, recolhido por filtração e seco. O sólido foi então dissolvido em acetato de etilo morno (10 mL) e tratado com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). O precipitado sólido resultante foi então recolhido por filtração, seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (58 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,16 (3H, s), 3,30-3,69 (8H, b), 7,42-7,55 (4H, m), 7,73 (1H, s), 7,86 (1H, s), 11,00 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

LC/MS $t = 2,8$ minutos, $[MH^+]$ 417 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{81}BrN_4O_2$.

Exemplo 5: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



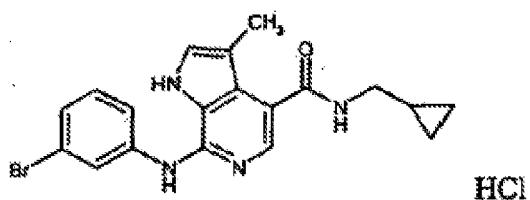
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4(d)

a partir de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]-piridino-1-carboxílico (Exemplo 8a) e de 3-bromoanilina para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (43 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,20 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,46-7,55 (4H, brm), 7,73-7,83 (2H, d), 8,59 (1H, s), 11,10 (1H, brs), 12,55 (1H, brs).

LC/MS $t = 2,9$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 445 consistente com a fórmula molecular $C_{21}H_{23}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 6: Sal cloridrato da ciclopropilmetil-amida do ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



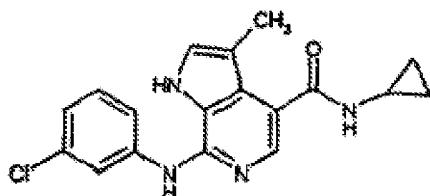
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4(d) utilizando o composto do Exemplo 17(a) e 3-bromoanilina. A massa sólida em bruto foi dissolvida num mínimo de metanol e absorvida sobre gel de sílica. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (50 g), eluindo com metanol a 2%/diclorometano seguido de metanol a 5%/diclorometano. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo morno e tratado com uma solução a 1 M de ácido

clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A solução foi evaporada e triturada com éter dietílico e o sólido resultante foi então recolhido por filtração, seco por aspiração e seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (30 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,24 (3H, s), 3,16 (2H, t), 7,48 (4H, m), 7,76 (2H, d), 8,68 (1H, t), 11,10 (1H, s), 12,70 (2H, brs).

LC/MS $t = 3,3$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 401 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{81}\text{BrN}_4\text{O}$.

Exemplo 7: Ciclopropilamina do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

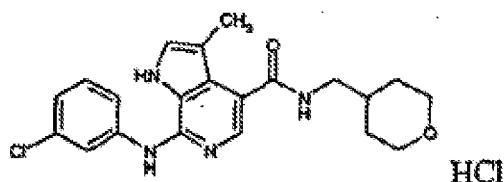


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 1 Método 1(f) utilizando ciclopropilamina (16 μL) em vez de morfolina. O composto do título foi purificado adicionalmente utilizando o Biotage Horizon para proporcionar um sólido esbranquiçado (18 mg).

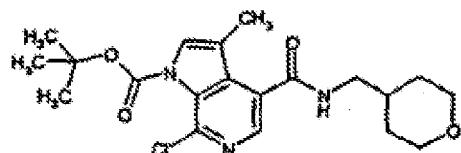
RMN (d^6 -DMSO) δ 0,55 (2H, m), 0,68 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,85 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,24 (1H, t), 8,28 (1H, d), 8,98 (1H, s), 11,10 (1H, s).

LC/MS $t = 2,4$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 341 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 8: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 11(b) utilizando tetra-hidro-piran-4-ilmetilamina (222 mg) em vez de morfolina para dar o composto do título na forma de uma espuma esbranquiçada (413 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,20 (2H, m), 1,60 (9H, s), 1,65 (2H, s), 1,79 (1H, m), 2,16 (3H, s), 3,19 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,84 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,71 (1H, t).

LC/MS $t = 2,9$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 408 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{26}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$.

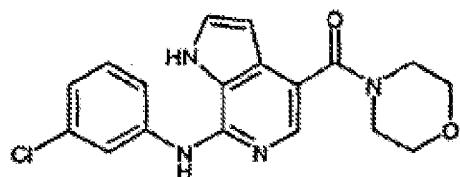
(b) Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 11(c) a partir de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil)]-pirrolo[2,3-c]-piridino-1-carboxílico e utilizando 3-cloroanilina (42 µL) em vez de morfolina e isolado como descrito no Exemplo 14 (b) para dar o composto do título (57 mg).

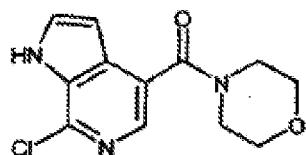
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,20 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,22 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,33 (1H, brs), 7,49-7,54 (3H, bd), 7,73 (2H, s), 8,61 (1H, s), 11,50 (1H, brs), 12,85 (1H, brs).

LC/MS $t = 2,7$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 399 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 9: 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



(a) 1-(7-Cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona.



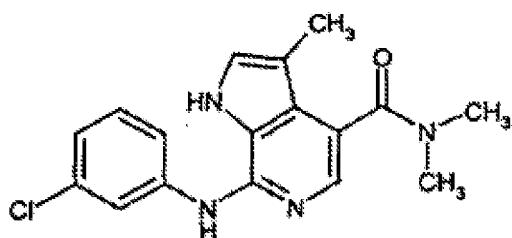
Preparado a partir de ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico de uma forma similar à do Exemplo 19(e) utilizando morfolina em vez de tetra-hidropiran-4-ilmetilamina para dar o composto do título (32 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 3,33-3,67 (8H, b), 6,62 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,94 (1H, s), 12,35 (1H, s). LC/MS $t = 1,7$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 266 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

(b) 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]-piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 19(f) excepto que a purificação foi por MDAP para dar o composto do título (17 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 3,51 (4H, brs), 3,61 (4H, brs), 6,55 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,65 (1H, d), 7,75 (2H, d), 8,13 (1H, s), 9,80 (1H, brs), 11,85 (1H, brs). LC/MS $t = 2,6$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 357 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

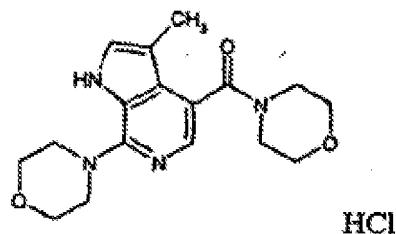
Exemplo 10: Dimetilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



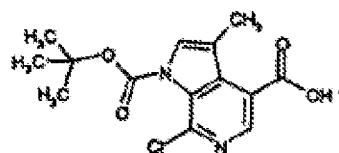
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 1 Método 1(f) utilizando cloridrato de dimetilamina (18 mg) em vez de morfolina. O composto do título foi purificado adicionalmente utilizando o Biotage Horizon para proporcionar um sólido esbranquiçado (18 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,08 (3H, s), 2,81 (3H, s), 3,04 (3H, s), 6,97 (1H, dd), 7,32 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,60 (1H, s), 8,21 (1H, t), 8,97 (1H, s), 11,10 (1H, s). LC/MS $t = 2,32$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 329 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 11: Sal cloridrato de 1-(3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona.



(a) Éster 1-terc-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico.



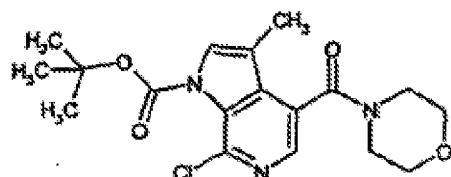
A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-4-iodo-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico

(2 g) em tetra-hidrofurano seco (40 mL) foi adicionados crivos moleculares de 4 Å. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e então arrefecida até -40°C. Sob uma atmosfera de azoto, foi-lhe adicionada gota a gota uma solução de cloreto de isopropilmagnésio (a 2 M em tetra-hidrofurano, 5,4 mL) e a solução foi agitada a -40°C durante 10 minutos. A solução foi saturada com uma corrente de dióxido de carbono gasoso que tinha sido passada através de uma coluna de Drierite e então foi diluída com acetato de etilo. A fase orgânica foi extraída com uma solução 1 N de hidróxido de sódio até a exacção estar completada e as fases aquosas combinadas foram então acidificadas até pH 1 com ácido clorídrico concentrado. A fase aquosa acidificada foi extraída duas vezes com acetato de etilo que foi combinada e lavada com água até se tornar neutra. A fase de acetato de etilo foi então seca (MgSO_4) e evaporada para dar um sólido. O sólido foi triturado com iso-hexano, recolhido por filtração e lavado com iso-hexano. O sólido foi seco por aspiração e seco a 50°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (1,22 g).

RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 1,61 (9H, s), 2,50 (3H, t), 7,92 (1H, d), 8,50 (1H, s), 13,60 (1H, s).

LC/MS $t = 3,0$ minutos, $[\text{M}-\text{tBu}] 255$ consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4$.

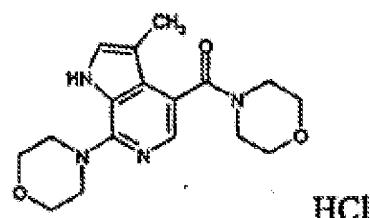
(b) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



A uma solução de éster 1-terc-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico (300 mg) em dimetilformamida (4 mL) foi adicionada 4-etilmorfolina (492 μ L), morfolina (172 μ L), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (204 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (223 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi diluída com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (2 x 20 mL) e água (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar uma espuma esbranquiçada (107 mg) que foi utilizada sem purificação adicional.

LC/MS $t = 2,8$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 380 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$.

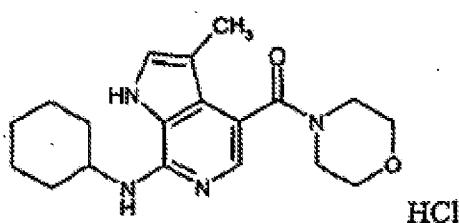
(c) Sal cloridrato de 1-(3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona.



Uma mistura de éster terc-butílico do ácido

7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo-[2,3-c]piridino-1-carboxílico (70 mg), morfolina (64 μ L), e ácido metanossulfônico (48 μ L) em 1,4-dioxano (1 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. A massa sólida obtida foi dissolvida em metanol, transferida para um balão de fundo redondo e evaporada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (40 mL) e lavado com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (4 mL). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar uma espuma castanha pálida. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (50 g), eluindo com metanol a 2%/diclorometano seguido de metanol a 5%/diclorometano. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e tratado com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A solução foi evaporada e triturada com éter dietílico e o sólido resultante foi então recuperado por filtração, seco por aspiração e seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (36 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,23-3,83 (16H, b), 7,62 (1H, s), 7,70 (1H, s), 12,30 (1H, brs), 13,40 (1H, brs). LC/MS $t = 1,5$ minutos, $[MH^+]$ 331 consistente com a fórmula molecular $C_{17}H_{22}N_4O_3$.

Exemplo 12: Sal cloridrato de 1-(7-ciclo-hexil-amino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona.

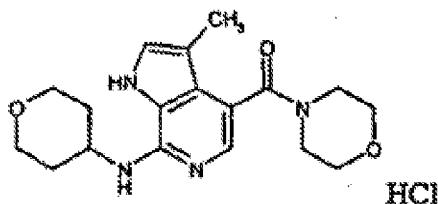


A uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo-[2,3-c]piridino-1-carboxílico (66 mg), ciclo-hexilamina (80 μ L), e ácido metanossulfônico (45 μ L) em 1,4-dioxano (1 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. Foi-lhe adicionada ciclo-hexilamina (600 μ L no total) e a mistura foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 2,5 horas. A massa sólida obtida foi purificada como descrito no Exemplo 11(c) para proporcionar o composto do título (31 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,23-1,39 (5H, m), 1,65 (1H, d), 1,77 (2H, m), 2,00 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,39-3,92 (9H, b), 7,40 (1H, s), 7,45 (1H, s), 12,00 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).

LC/MS $t = 1,8$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 343 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{26}N_4O_2$.

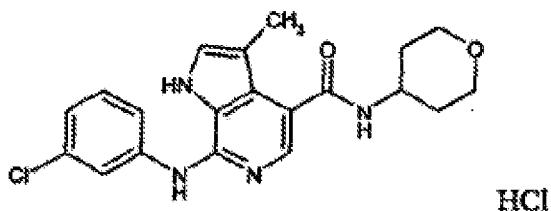
Exemplo 13: Sal cloridrato de 1-[3-metil-7-(tetra-hidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



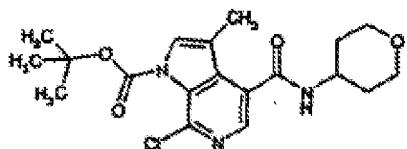
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 12 utilizando tetra-hidro-piran-4-ilamina (270 mg) em vez de ciclo-hexilamina para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (8 mg).

LC/MS $t = 1,5$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 345 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$.

Exemplo 14: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-il)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetra-hidro-piran-4-ilcarbamoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 11 (b) a partir de éster 1-*terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico e utilizando tetra-hidro-piran-4-ilamina (195 mg) em vez de morfolina. O composto do título foi purificado adicionalmente por trituração com éter/iso-hexano para dar um sólido esbranquiçado (324 mg).

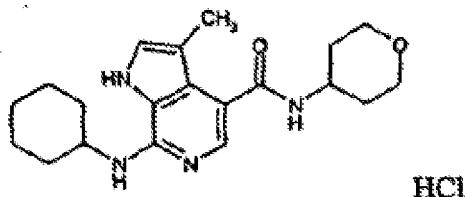
RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 1,49-1,56 (2H, m), 1,60 (9H, s), 1,84 (2H, d), 2,18 (3H, s), 3,41 (2H, t), 3,86 (2H, d), 4,03 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,66 (1H, d).

LC/MS $t = 2,8$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 394 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$.

(b) Sal cloridrato da (tetra-hidropiran-4-il)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 11(c) utilizando 3-cloroanilina (43 μ L) em vez de morfolina, excepto que o composto do título permaneceu como um sólido na interface quando separado entre a solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio e diclorometano. O sólido foi recuperado por filtração e o sal cloridrato foi formado dissolvendo o sólido acima em metanol, tratando-o com HCl a 1 N (algumas gotas), evaporando-o e triturando-o com éter dietílico para proporcionar o composto do título (37 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 1,49-1,58 (2H, m), 1,83 (2H, d), 2,23 (3H, s), 3,41 (2H, t), 3,87 (2H, d), 4,01 (1H, m), 7,35-7,74 (6H, b), 8,55 (1H, d), 11,10 (1H, brs), 12,60 (1H, brs). LC/MS $t = 2,71$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 15: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-il)-amida do ácido 7-ciclo-hexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

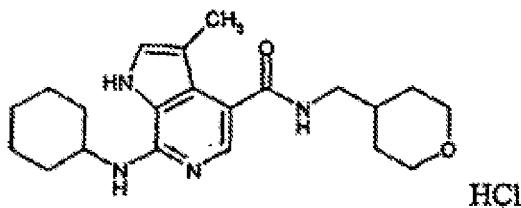


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 12, a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetra-hidro-piran-4-ilcarbamoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico excepto que o ácido metanossulfónico foi omitido. Foi utilizada ciclo-hexilamina (900 µL) e o tempo de reacção foi de 15 horas. Foi utilizado acetato de etilo em vez de diclorometano como solvente no processamento, não foi necessária cromatografia, e foi utilizado acetato de etilo em vez de diclorometano na formação do sal, para dar o composto do título (13 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,23-1,45 (5H, m), 1,45-1,70 (3H, m), 1,79 (4H, m), 2,00 (2H, m), 2,17 (3H, s), 3,39 (2H, t), 3,85-3,88 (4H, m), 7,48 (2H, s), 8,35 (1H, s), 12,70 (1H, s).

LC/MS $t = 1,9$ minutos, $[MH^+]$ 357 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{28}N_4O_2$.

Exemplo 16: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-ciclo-hexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



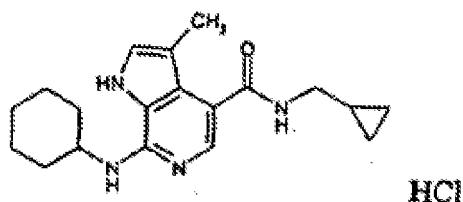
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 12, a partir de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]-

piridino-1-carboxílico excepto que o ácido metanossulfónico foi omitido. Foi utilizada ciclo-hexilamina (1,5 mL) e o tempo de reacção foi de 10 horas. A massa sólida foi dissolvida num mínimo de metanol e absorvida sobre gel de sílica. O resíduo foi purificado como descrito no Exemplo 6 para proporcionar o composto do título (28 mg).

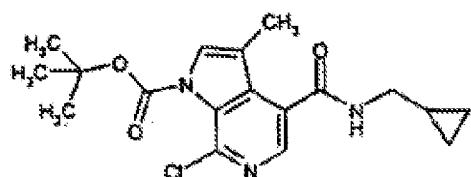
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,17-1,30 (3H, m), 1,33-1,50 (4H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 1,8 (3H, m), 2,00 (2H, s), 2,17 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,84-3,87 (3H, m), 7,40 (1H, s), 7,61 (1H, s), 8,58 (1H, t), 9,00 (1H, s), 12,70 (2H, d).

LC/MS $t = 1,9$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$.

Exemplo 17: Sal cloridrato da ciclopropilmetil-amida do ácido 7-ciclo-hexilamino-3-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-4-(ciclopropilmetil-carbamoil)-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 11(b) a partir do éster 1-terc-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico utilizando ciclopripilmetilamina (167 μ L) em vez de morfolina para dar o composto do título na forma de uma espuma castanho claro (389 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,25 (2H, m), 0,45 (2H, m), 0,98 (1H, m), 1,61 (9H, s), 2,19 (3H, s), 3,17 (2H, t), 7,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,79 (1H, t).

LC/MS $t = 3,2$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 364 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$.

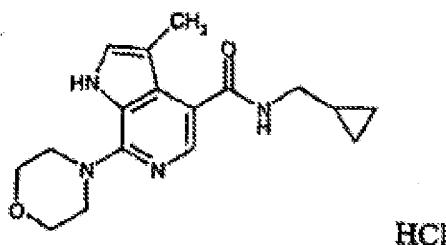
(b) Sal cloridrato da ciclopripilmetil-amida do ácido 7-ciclo-hexilamino-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 12, excepto que o ácido metanossulfónico foi omitido. Foi utilizada ciclo-hexilamina (1,5 mL) e o tempo de reacção foi de 10 horas. A massa sólida foi dissolvida num mínimo de metanol e foi absorvida sobre gel de sílica. O resíduo foi purificado como evidenciado no Exemplo 6 para proporcionar o composto do título (58 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,24 (2H, m), 0,45 (2H, m), 1,01 (1H, m), 1,23 (1H, m), 1,42 (4H, m), 1,64 (1H, d), 1,80 (2H, m), 1,99 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,14 (2H, t), 3,19 (1H, brs), 7,39 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,66 (1H, t), 9,11 (1H, d), 12,80 (2H, t).

LC/MS $t = 2,1$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 327 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$.

Exemplo 18: Sal cloridrato da ciclopropilmetil-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]-piridino-4-carboxílico.

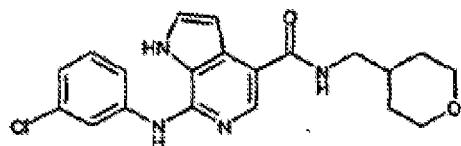


Preparado de forma similar à do Exemplo 11(c) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-4-(ciclopropilmetil-carbamoyl)-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico. A massa sólida foi dissolvida num mínimo de metanol e absorvida sobre gel de sílica. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage como descrito no Exemplo 6 para proporcionar o composto do título (14 mg).

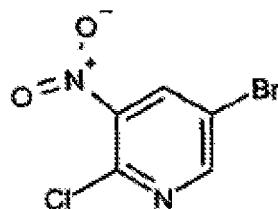
RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 0,25 (2H, m), 0,43 (2H, m), 1,05 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,16 (2H, t), 3,74 (4H, brs), 3,84 (4H, m), 7,60 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,76 (1H, t), 12,50 (1H, s), 13,75 (1H, brs).

LC/MS $t = 1,7$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 315 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$.

Exemplo 19: (Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) 5-Bromo-2-cloro-3-nitro-piridina.

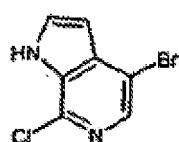


Uma suspensão de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitro-piridina (19,2 g; por exemplo, Maybridge) em diclorofosfato de fenilo (40 mL) foi aquecida a 180°C durante 30 minutos para dar um óleo vermelho. A mistura reaccional foi então purificada como descrito no Exemplo 1 Método 1(a) para dar o composto do título na forma de um sólido amarelo pálido (20,4 g).

RMN (CDCl_3) δ 8,36 (1H, d), 8,69 (1H, d).

LC/MS $t = 2,6$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 239 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_2^{81}\text{Br}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

(b) 4-Bromo-7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.

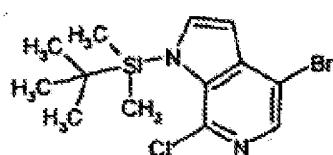


A uma solução de 5-bromo-2-cloro-3-nitro-piridina (7 g) em tetra-hidrofuranô seco (150 mL) a -70°C sob uma atmosfera de azoto foi adicionada gota a gota uma solução de brometo de vinilmagnésio (a 1,0 M em tetra-hidrofuranô; 94,5 mL) ao longo de 1 hora. A solução foi agitada a -70°C durante 1 hora e então a reacção foi parada com cloreto de amónio saturado (150 mL) e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo vermelho profundo. O resíduo foi triturado com éter dietílico (100 mL) e o sólido foi então recuperado por filtração, seco por aspiração e então seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (1,75 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 6,61 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,07 (1H, s), 12,50 (1H, s).

LC/MS $t = 2,9$ minutos, $[MH^+]$ 233 consistente com a fórmula molecular $C_7H_4^{81}Br^{35}ClN_2$.

(c) 4-Bromo-1-(terc-butil-dimetil-silanil)-7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina.



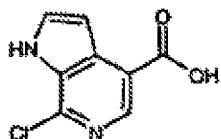
A uma solução de 4-bromo-7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,64 g) em tetra-hidrofuranô seco (80 mL) a 0°C sob uma atmosfera de azoto foi adicionado em porções hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 625

mg). Após a adição, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi então rearrefecida para 0°C e foi-lhe adicionada gota a gota uma solução de trifluorometanossulfonato de *terc*-butildimetilsililo (3,75 g) em tetra-hidrofuranô seco (20 mL). A solução foi separada entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL) e lavada com água até o pH da fase aquosa ficar neutro. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo castanho. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (100 g), eluindo com acetato de etilo a 10%/iso-hexano para dar o composto do título na forma de um óleo vermelho (1,63 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,62 (6H, s), 0,87 (9H, s), 6,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,03 (1H, s).

LC/MS $t = 4,0$ minutos, $[MH^+]$ 347 consistente com a fórmula molecular $C_{13}H_{18}^{81}Br^{35}ClN_2Si$.

(d) Ácido 7-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-4-carboxílico.



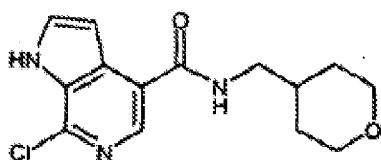
A uma solução de 4-bromo-1-(*terc*-butil-dimetilsilanol)-7-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina (500 mg) em tetra-hidrofuranô seco (25 mL) a -78°C sob uma atmosfera de azoto foi adicionado *terc*-butil-lítio (a 1,7 M em pentano, 1,88 mL). Após a adição, a mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos a -78°C e então vertida sobre pastilhas

esmagadas de dióxido de carbono. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e então evaporada. O resíduo foi dissolvido em água e a fase aquosa foi lavada duas vezes com éter dietílico. A fase aquosa foi então acidificada com ácido clorídrico a 2 M e extraída duas vezes com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar o composto do título na forma de um sólido amarelo (120 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,62 (6H, s), 0,87 (9H, s), 6,64 (1H, d), 7,45 (1H, d), 8,03 (1H, s).

LC/MS $t = 1,8$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 197 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_5^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

(e) (Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

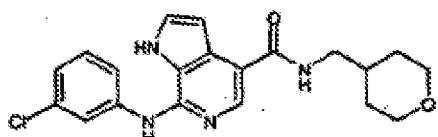


A uma solução de ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]-piridino-4-carboxílico (110 mg) em dimetilformamida (4 mL) foi adicionada 4-etilmorfolina (187 μL), tetra-hidro-piran-4-ilmetilamina (97 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (118 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etyl-carbodiimida (129 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A dimetilformamida foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (10 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução a

5% de hidrogenocarbonato de sódio (4 mL) e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (4 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para dar um sólido laranja pálido. O sólido foi triturado com éter dietílico e então recuperado por filtração, seco por aspiração e então seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (93 mg).

RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 1,21 (2H, m), 1,63 (2H, d), 1,83 (1H, m), 3,21 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 6,92 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,53 (1H, t), 12,20 (1H, s). LC/MS $t = 1,9$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 294 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

(f) (Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



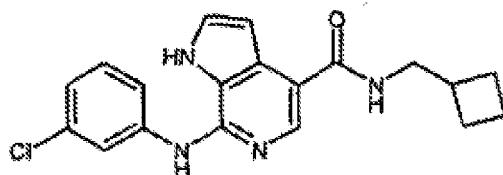
Uma mistura de (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (20 mg), 3-cloroanilina (15 μL), e ácido metanossulfónico (9 μL) em 1,4-dioxano (0,5 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. A massa sólida obtida foi dissolvida em metanol, transferida para um balão de fundo redondo e evaporada. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio em que o composto do título permaneceu como um

sólido na interface. O sólido foi recuperado por filtração, e lavado com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio, água e éter dietílico, depois seco por aspiração e seco a 60°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (17 mg).

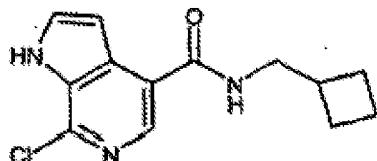
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,21 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,80 (1H, m), 3,19 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,85 (2H, dd), 7,10 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,85 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,50 (1H, s), 11,85 (1H, brs), 12,45 (1H, brs).

LC/MS $t = 2,7$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 20: Ciclobutilmetil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) Ciclobutilmetil-amida do ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 19(e) a partir do ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico utilizando cloridrato de ciclobutilmetilamina

(46 mg) em vez de tetra-hidro-piran-4-ilmetilamina para dar o composto do título (39 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,72-1,88 (4H, m), 1,99 (2H, m), 2,56 (1H, m), 3,33 (2H, t), 6,91 (1H, s), 7,76 (1H, t), 8,27 (1H, s), 8,48 (1H, t), 12,25 (1H, s).

LC/MS $t = 2,4$ minutos, $[MH^+]$ 264 consistente com a fórmula molecular $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O$.

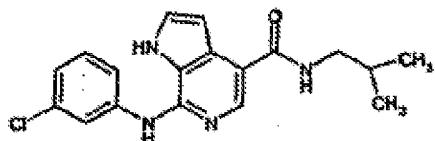
(b) Ciclobutilmetil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 19(f) excepto que o composto do título foi isolado por trituração com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio seguido de lavagem com água e éter dietílico para dar o composto do título (29 mg).

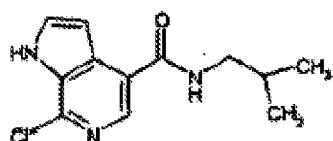
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,72-1,86 (4H, m), 2,01 (2H, m), 2,55 (1H, m), 3,30 (2H, t), 6,90 (1H, s), 7,08 (1H, brs), 7,38 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,68 (1H, s), 8,19 (3H, d), 9,60 (1H, brs), 11,70 (1H, brs).

LC/MS $t = 3,5$ minutos, $[MH^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O$.

Exemplo 21: Isobutil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) Isobutil-amida do ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Preparado de forma similar à do Exemplo 19(e) a partir do ácido 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico utilizando isobutilamina (28 mg) em vez de tetra-hidro-piran-4-ilmetilamina para dar o composto do título (38 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,92 (6H, d), 1,87 (1H, m), 3,12 (2H, t), 6,91 (1H, d), 7,76 (1H, t), 8,29 (1H, s), 8,50 (1H, t), 12,25 (1H, s).

LC/MS $t = 2,3$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 252 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{12}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$.

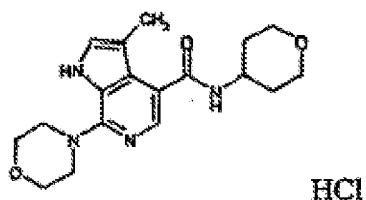
(b) Isobutil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenil-amino)-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 19(f) excepto que o composto do título foi isolado por trituração com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio seguido de lavagem com água e éter dietílico para dar o composto do título (34 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,91 (6H, m), 1,85 (1H, m), 3,11 (2H, t), 7,00 (1H, s), 7,30 (1H, brs), 7,51 (2H, s), 7,88 (2H, s), 8,00 (1H, s), 8,45 (1H, s), 12,20 (1H, brs).

LC/MS $t = 3,3$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 343 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$.

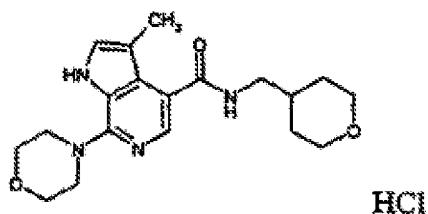
Exemplo 22: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-il)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Preparado de forma similar à do Exemplo 11(c) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(tetra-hidro-piran-4-ilcarbamoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico e morfolina (71 mg) excepto que o sal cloridrato foi formado utilizando metanol em vez de diclorometano como solvente para dar o composto do título (40 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 1,48-1,57 (2H, m), 1,81 (2H, d), 2,20 (3H, s), 3,40-3,51 (6H, m), 3,81-3,88 (6H, m), 4,00 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,45 (1H, s), 11,80 (1H, brs), 13,40 (1H, brs).

LC/MS $t = 1,5$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 345 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$.

Exemplo 23: Sal cloridrato da (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

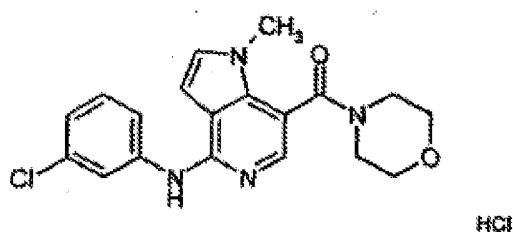


Preparado de forma similar à do Exemplo 11(c) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil)]-pirrolo[2,3-c]-piridino-1-carboxílico e morfolina (68 mg) para dar o composto do título (33 mg).

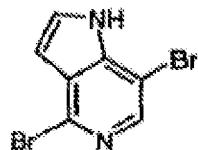
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,23 (2H, m), 1,62 (2H, d), 1,79 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,17 (2H, t), 3,27 (2H, t), 3,66 (4H, brs), 3,82-3,87 (6H, m), 7,63 (1H, s), 7,71 (1H, brs), 8,64 (1H, brs), 12,30 (1H, brs), 13,50 (1H, brs).

LC/MS $t = 1,6$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 359 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{26}N_4O_3$.

Exemplo 24: Cloridrato de 1-[4-(3-cloro-fenil-amino)-1-metil-1-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



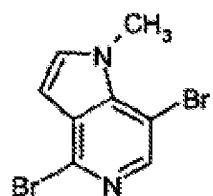
a) 4,7-Dibromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.



Foi adicionado brometo de vinilmagnésio (44 mL, a 1 M em THF) a THF seco (40 mL) e a solução foi arrefecida até 0°C sob uma atmosfera de azoto. Foi-lhe adicionada uma solução de 2,5-dibromo-4-nitropiridina (preparada pelo método de: Lee, Bang-Lin; Yamamoto, Takakazu, Macromolecules (1999), 32(5) 1375-1382) (3,53 g) em THF (80 mL) gota a gota ao longo de 40 minutos a 0°C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e então arrefecida até 0°C e foi-lhe adicionada uma solução saturada de cloreto de amónio (60 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e então adicionada a uma mistura de acetato de etilo (200 mL) e água (200 mL). A fase orgânica foi lavada com água e evaporada. O resíduo foi dissolvido numa mistura de metanol (20 mL) e ácido clorídrico concentrado (0,5 mL). Após repouso à temperatura ambiente durante 30 minutos a solução foi evaporada e o resíduo adicionado a acetato de etilo (50 mL) e água (50 mL) e tornado básico com hidróxido de sódio. A fase orgânica foi lavada com água (2 x 50 mL) e então com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco ($MgSO_4$) e evaporado. O resíduo foi triturado com éter (20 mL) para dar um sólido que foi recuperado por filtração. O filtrado foi evaporado e triturado com éter para proporcionar uma segunda colheita que, em combinação com a acima, deram o composto do título (0,97 g). O filtrado foi evaporado e dissolvido em DCM e purificado por cromatografia Biotage eluindo com DCM/ Et_2O a 20:1 e evaporado para dar um sólido branco (0,38 g).

RMN (DMSO-d⁶) δ 6,60 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,13 (1H, s), 12,3 (1H, s).

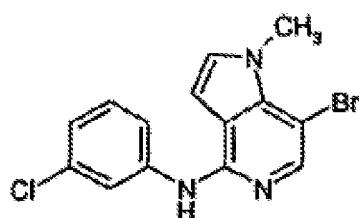
b) 4,7-Dibromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.



Uma mistura de 4,7-dibromo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (1,35 g), iodometano (609 μL) e carbonato de potássio anidro (1,35 g) em acetona seca (90 mL) foi sujeita a refluxo de um dia para o outro. A mistura foi evaporada e o resíduo adicionado a acetato de etilo (60 mL) e água (60 mL). A fase orgânica foi lavada com água e depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e evaporada. A purificação do resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com diclorometano, deu o composto do título (0,99 g).

RMN (DMSO-d⁶) δ 4,13 (3H, s), 6,54 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,10 (1H, s).

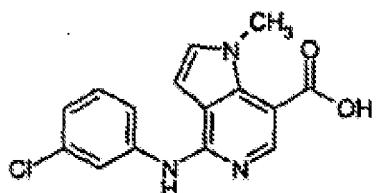
c) (7-Bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina.



Uma mistura de 4,7-dibromo-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-c]piridina (290 mg), 3-cloroanilina (153 mg), carbonato de césio (652 mg), tris(dibenzildinoacetona)dipaládio(0) (10 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6 mg) em dioxano (5 mL) foi aquecida até refluxo sob azoto de um dia para o outro. Foi efectuada uma outra adição de tris(dibenzildinoacetona)dipaládio(0) (10 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (6 mg) e a mistura foi sujeita a refluxo durante 4 horas, depois foi feita uma repetição da adição e o refluxo foi continuado durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo (5 mL), filtrada através de Celite utilizando acetato de etilo e evaporada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e feito passar através de gel de sílica eluindo com acetato de etilo e evaporada. A purificação do resíduo por cromatografia Biotage, eluindo com iso-hexano/diclorometano a 1:1, e a evaporação deu o composto do título, (199 mg).

RMN (DMSO-d⁶) δ 4,08 (3H, s), 6,94 (1H, d de d), 6,98 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,77 (1H, d de d), 7,89 (1H, s), 8,13 (1H, t), 8,99 (1H, s).

d) Ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Dissolveu-se (7-bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]-piridin-4-il)-(3-cloro-fenil)-amina (96 mg) em THF seco (5 mL) e a solução foi arrefecida até cerca de -70°C num banho de gelo seco/acetona sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se n-butil-lítio (450 μ L, a 1,6 Molar em hexanos) ao longo de 1 minuto e então foi feito borbulhar dióxido de carbono através da mistura durante 5 minutos. A mistura foi agitada a cerca de -70°C durante 10 minutos, então deixada aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora. O solvente foi evaporado e o resíduo foi adicionado a acetato de etilo (10 mL) e água (10 mL) e as fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo (10 mL), então acidificada até cerca de pH 5,5 com ácido clorídrico. Foi extraída com acetato de etilo (2 x 10 mL), os extractos foram secos sobre $MgSO_4$ e evaporados para darem o composto do título na forma de uma goma (23 mg).

RMN (DMSO-d⁶) δ 3,94 (3H, s), 7,01 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,83 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,34 (1H, s), 9,20 (1H, s), 12,6 (1H, br s).

e) Cloridrato de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Uma mistura de ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (29 mg), morfolina (36 μ L), cloridrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etylcarbodiimida (76 mg), hidrato de 1-hidroxibenzo-

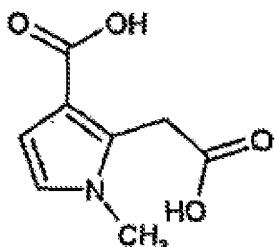
triazole (54 mg) e N,N-di-isopropiletilamina (140 μ L) em dimetilformamida (2 mL) foi agitada de um dia para o outro e então adicionada a uma mistura de acetato de etilo (20 mL) água (20 mL) e bicarbonato de sódio saturado (10 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água 3 vezes, com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar uma goma. Foi purificada sobre MDAP e o produto separado em duas fracções. A primeira fração foi evaporada, dissolvida em acetato de etilo e lavada como acima, seca e evaporada para dar um sólido. Este foi triturado com éter e purificado por MDAP e cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com diclorometano/metanol, 20:1, para dar a base livre que foi tomada em DCM tratada com HCl etéreo, evaporada e triturada com éter para dar o composto do título na forma de um sólido (11 mg).

RMN (DMSO-d⁶) δ 3,4-3,9 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,38 (1H, br s), 7,5-7,6 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,75 (1H, br s), 7,89 (1H, s), 10,9 (1H, br s), 13,0 (1H, br s).

LC/MS t = 2,14 minutos, Ião molecular observado (MH^+) = 371 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_2$.

Via 2: Cloridrato de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

a) Ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico.



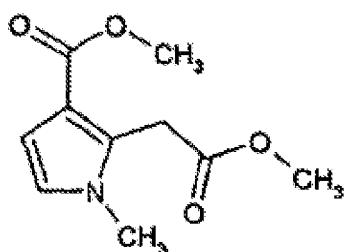
Uma solução de metilamina (a 40% peso em água, 496 mL) em água (200 mL) foi arrefecida até 10°C e foi-lhe adicionado ácido 1,3-acetona-dicarboxílico (90 g) em porções mantendo a temperatura abaixo de 15°C. Após a adição estar completa a mistura reaccional foi arrefecida até 10°C antes da adição gota a gota de cloroacetaldeído (a 50% em água, 135 mL), mantendo a temperatura da mistura reaccional abaixo de 18°C. A mistura reaccional foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 17 horas. A solução foi arrefecida e acidificada com ácido clorídrico a 5 N (500 mL), seguido de ácido clorídrico concentrado até que a solução atingisse pH 1. A suspensão foi filtrada. O sólido foi então aquecido até refluxo em ácido acético glacial (400 mL), agitado durante dez minutos e deixado arrefecer até à temperatura ambiente, antes da suspensão ser filtrada e o sólido foi lavado com um mínimo de ácido acético. O sólido foi seco *in vacuo* para render o composto do título em bruto (63,7 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 3,53 (3H, s), 4,02 (2H, s), 6,32 (1H, d), 6,70 (1H, d), 12,03 (2H, s, largo).

O filtrado foi reduzido *in vacuo* em cerca de 1/2

é refiltrado. O sólido recolhido foi seco *in vacuo* para render o composto do título em bruto (7,55 g).

b) 1-Metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.



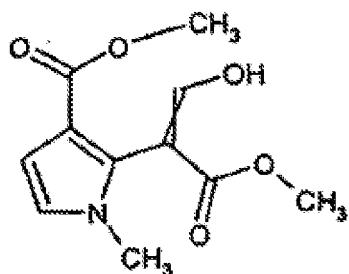
Uma solução de ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico (63,7 g), e ácido p-toluenossulfónico (33,09 g) em metanol anidro (600 mL) foi aquecida sob refluxo durante 44 horas. Após arrefecimento, o solvente foi removido *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (600 mL) e lavado com bicarbonato de sódio saturado (2 x 250 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etilo (250 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas (MgSO_4) e o solvente foi removido para render o composto do título na forma de um sólido castanho claro (65,6 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 212 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$.

Foram preparadas outras 5,84 g do composto do título como acima (mantendo o refluxo durante 35 horas) utilizando 7,55 g do material de partida.

Foi preparado outro lote do composto do título (40,4 g de material de partida) como acima mantendo o refluxo durante 2 dias. Após arrefecimento, a mistura foi evaporada *in vacuo*, tratada com bicarbonato de sódio aquoso (400 mL) e extraída com acetato de etilo (5 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas secas (Na_2SO_4) foram extraídas para dar cristais brancos. Foram utilizadas mais 2,4 g deste. O material de partida ácido 2-(carboximetil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico foi preparado como para (a) no entanto, a adição inicial de ácido 1,3-acetona-dicarboxílico foi levada a cabo sob árgon a de 10 a 15°C. O cloroacetaldeído foi adicionado enquanto a temperatura era mantida abaixo de 10°C e a agitação foi continuada durante 15 horas. Quando o precipitado foi recolhido por filtração, foi seco *in vacuo* a 60°C durante 2 horas. O refluxo com ácido acético quente tomou lugar durante 20 minutos e então foi arrefecido. O sólido foi recolhido por filtração.

c) 2-{2-Hidroxi-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.



O material de partida para este passo reaccional

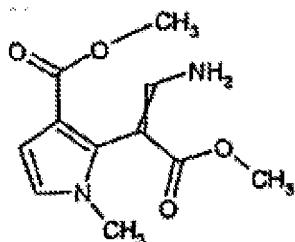
(37,9 g e 35,5 g) foi obtido a partir de três preparações de 1-metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.

A uma suspensão de 1-metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (37,9 g) em THF (anidro, 300 mL), sob árgon, foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 37,9 g) em porções. Após a adição estar completada, a mistura reaccional foi agitada a 22°C durante 15 minutos, antes da adição gota a gota de formato de metilo (16,6 mL). A mistura reaccional foi agitada a 18°C durante 50 minutos. Durante este período a temperatura aumentou até cerca de 21,5°C, antes de uma rápida subida na temperatura com desenvolvimento de gás. Foi aplicado arrefecimento (dióxido de carbono sólido) ao exterior do balão. A temperatura atingiu um máximo de 30°C antes de cair até 20°C. O refrigerante foi removido e a mistura reaccional foi agitada por mais 17 horas. A mistura reaccional foi arrefecida por um banho de gelo/água antes da adição cuidadosa de metanol (100 mL). A mistura reaccional foi então combinada com o produto de uma outra segunda mistura preparada de uma forma similar (o peso de partida do 1-metil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo foi de 35,5 g). A solução foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi tratado com uma solução saturada de cloreto de amónio (600 mL), então acidificado até pH 1 pela adição cuidadosa de ácido clorídrico concentrado. Foi adicionado gelo para arrefecer a solução e esta foi então extraída com acetato de etilo (3 x 400 mL).

As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e o solvente foi removido para render um sólido oleoso preto. O óleo foi decantado e o resíduo foi triturado com hexano ($2 \times 200 \text{ mL}$), éter dietílico (200 mL) e hexano (200 mL). Isto rendeu o composto do título na forma de um sólido castanho (65,2 g).

LC/MS $[\text{MH}^-]$ 238 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5$.

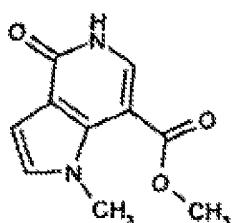
d) 2-{(Z)-2-Amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.



Uma solução de 2-{2-hidroxi-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (65,2 g) e acetato de amónio (105 g) em metanol (800 mL) foi aquecida até refluxo durante 7 horas. A mistura reacional foi arrefecida e o metanol removido. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e água. Grandes quantidades ($>2 \text{ L}$) de acetato de etilo foram utilizadas para dissolver o resíduo. A solução orgânica foi lavada com água, seca (MgSO_4) e o solvente foi removido para render o composto do título na forma de um sólido castanho (58,4 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 239 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$.

e) 1-Metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-c]-piridino-7-carboxilato de metilo.



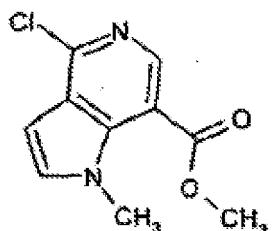
Uma mistura de 2-{2-amino-1-[(metiloxi)carbonil]-etenil}-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (2 g) e *t*-butóxido de sódio (160 mg) em dimetilformamida (18 mL) foi irradiada num reactor de micro-ondas a 160°C durante 20 minutos. A reacção foi repetida 28 vezes. As misturas reaccionais foram combinadas (56,4 g) e, após arrefecimento, formou-se um precipitado que foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para render o composto do título (17,1 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,57 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,68 (1H, d), 11,41 (1H, s, largo).

O filtrado foi reduzido *in vacuo* e o resíduo triturado com água (100 mL) e HCl a 2 N (150 mL). O sólido foi filtrado, lavado com água e éter dietílico para render um sólido castanho (18,38 g). Este foi agitado em éter dietílico (100 mL) durante 15 minutos e refiltrado e seco *in vacuo* para render o composto do título (16,29 g). Rendimento total de 33,39 g.

Foram preparados outros lotes de uma forma similar e utilizados no passo seguinte.

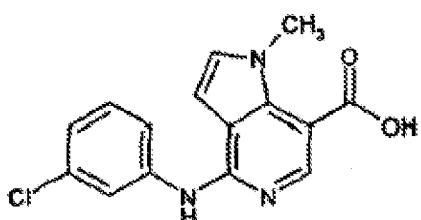
f) 4-Cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo.



Uma suspensão de 1-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo (47,4 g) em oxicloreto sulfuroso (64,4 mL) foi aquecida até refluxo e agitada durante 50 minutos e então deixada arrefecer. O oxicloreto sulfuroso foi removido *in vacuo* e o resíduo foi separado entre diclorometano (600 mL) e carbonato de sódio saturado (600 mL). A fase aquosa foi separada e extraída adicionalmente com diclorometano (600 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas ($MgSO_4$) e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna numa coluna Biotage de sílica (800 g) eluindo com diclorometano para render o composto do título na forma de um sólido branco (42,7 g).

RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,72 (1H, d), 7,65 (1H, d), 8,39 (1H, s).

g) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

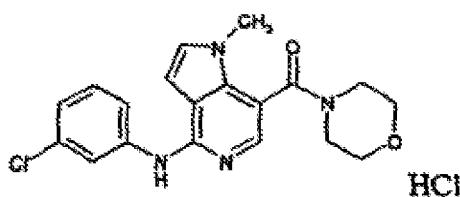


A uma suspensão de 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo (23,1 g) em 1,4-dioxano (300 mL) foi adicionada 3-cloroanilina (27 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 110°C durante 17 horas durante as quais se formou rapidamente uma solução após aquecimento seguido da precipitação de um sólido. A mistura reaccional foi deixada arrefecer e então foi separada entre diclorometano (700 mL) e carbonato de sódio saturado (500 mL). A fase aquosa foi separada e extraída adicionalmente com diclorometano (300 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas ($MgSO_4$). Estas foram então combinadas com um outro extracto de diclorometano de uma reacção conduzida como acima (o peso do 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo foi de 22,9 g). O solvente foi removido para render um sólido laranja/castanho. Este foi aquecido em metanol (650 mL) e hidróxido de sódio a 2 N (350 mL) até 80°C e agitado durante 3 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e então reduzida *in vacuo*. O resíduo foi agitado com éter dietílico (400 mL) durante 15 minutos. O líquido laranja foi decantado e o resíduo sólido foi triturado com éter dietílico (400 mL). O

sólido foi filtrado e então adicionado a água (400 mL). A solução foi alterada no pH até cerca de 7 com ácido clorídrico a 5 N. O precipitado foi filtrado, no entanto estava na forma de uma goma pegajosa. Todo o material foi transferido para um balão com metanol (>1 L no total). A solução foi reduzida *in vacuo*. Formou-se um precipitado após a maioria do metanol ter sido removido. Este foi filtrado e seco *in vacuo* para render o composto do título (60,23 g).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ 3,97 (3H, s), 7,02-7,09 (2H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,80 (1H, d), 8,11 (1H, s), 8,31 (1H, s), 9,42 (1H, s, largo), 12,79 (1H, s, largo).

h) *N*-(3-Clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



Uma solução de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (25,0 g), em dimetilformamida seca (300 mL), foi tratada com 1-hidroxibenzotriazole (14,00 g), N-etilmorfolina (42 mL), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19,03 g) e morfolina (14,4 mL) a 23°C sob árgon com agitação. Após 24 horas, a solução foi evaporada *in vacuo* e tratada com carbonato de sódio aquoso saturado (200 mL) e água (300

mL). A mistura foi extraída com acetato de etilo (5 x 200 mL), e os extractos orgânicos combinados e secos (Na_2SO_4) foram evaporados *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna numa coluna Biotage de sílica (800 g) eluindo com acetato de etilo-hexano (de 1:1 a 7:3) para dar a base livre do composto do título (26,9 g). Uma porção da base livre (21,9 g) em metanol (250 mL) foi tratada com ácido clorídrico a 1,0 M em éter dietílico até pH 1 e então evaporada *in vacuo*. A trituração do resíduo com éter seguida de filtração rendeu o composto do título (22,75 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 3,49-3,59 (2H, m), 3,59-3,74 (2H, m), 3,73-3,92 (7H, m), 7,1 (1H, d), 7,40-7,60 (6H, m).

Condições, Equipamento e Aplicações utilizadas para os Sistemas de Auto-Purificação Dirigida por Massa utilizada nos Exemplos 24 Vias 2, 25 a 246.

Equipamento.

Módulo de Gradiente Binário Waters 2525, Bomba de Compensação Waters 515, Módulo de Controlo da Bomba Waters 2767 Inject Collect, Waters Column Fluidics Manager, Detector de Matriz de Fotodiódos Waters 2996, Espectrómetro de Massa Waters ZQ, Coletor de Fracções Gilson 202, Coletor de Resíduos Gilson Aspec.

Aplicações.

WAters Masslynx versão 4.

Coluna.

As colunas utilizadas foram colunas Waters Atlantis, as dimensões das quais eram de 19 mm x 100 mm (pequena escala) e 30 mm x 100 mm (larga escala). A dimensão de partícula da fase estacionária foi de 5 μm .

Solventes.

A: Solvente aquoso = Água + Ácido Fórmico a 0,1%.

B: Solvente orgânico = Acetonitrilo + Ácido Fórmico a 0,1%.

Solvente de compensação = Metanol:Água a 80:20.

Solvente de enxaguamento das agulhas = Metanol.

Métodos.

Foram utilizados quatro métodos dependendo do tempo de retenção analítico do composto de interesse. Todos eles tinham um tempo de processamento de 13,5 minutos, o qual incluía um gradiente de 10 minutos seguido de um passo de limpeza e de re-equilíbrio da coluna de 13,5 minutos.

Larga/Pequena Escala 1,0-1,6 = 0-20% B.

Larga/Pequena Escala 1,5-2,1 = 15-55% B.

Larga/Pequena Escala 2,0-2,7 = 30-85% B.

Larga/Pequena Escala 2,6-4,0 = 50-99% B.

Caudal.

Todos os métodos acima tinham uma caudal tanto de 20 mL/min (Pequena Escala) como de 40 mL/min (Larga Escala). A LCMS para os Exemplos 24 Via 2, 25 a 246 foram processadas num dos sistemas seguintes, MS3-2, MS3-1, MS2-2, MS2-1, **MS1-3**, **MS1-2** ou **MS1-1**.

Equipamento.

MS3-2.

Bomba de Gradiente Agilent 1100, Auto-amostrador Agilent 1100, Detector DAD Agilent 1100, Desgaseificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, ALSTerm Agilent 1100, Espectrómetro de Massa Waters ZQ, Sedere Sedex 85.

MS3-1.

Waters Alliance 2795, Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 2996, Espectrómetro de Massa Waters ZQ Sedere Sedex 75.

MS2-2.

Bomba de Gradiente Agilent 1100, Detector DAD Agilent 1100, Desgaseificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Espectrómetro de Massa Waters ZQ, Processador de Amostras Waters 2777 Sedere Sedex 75.

MS2-1.

Bomba de Gradiente Agilent 1100, Detector DAD Agilent 1100, Desgaseificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Espectrómetro de Massa Waters ZMD, Bomba de Seringa Gilson 402, Grade de Amostras Gilson 2333XL, Sedere Sedex 75.

MS1-3.

Waters Alliance 2795, Detector de Matriz de Fotodiodos Waters 996, Espectrómetro de Massa Waters ZQ Sedere Sedex 75.

MS1-2.

Bomba de Gradiente Agilent 1100, Detector DAD Agilent 1100, Desgaseificador Agilent 1100, Estufa Agilent 1100, Controlador Agilent 1100, Espectrómetro de Massa Waters ZMD, Bomba de Seringa Gilson 402, Grade de Amostras Gilson 233XL, Sedere Sedex 75.

MS1-1.

Waters Alliance 2795, Detector de Matriz de Fotodiódos Waters 996, Espectrómetro de Massa Waters ZQ, Sedere Sedex 75.

As aplicações, sistema de coluna e de solvente utilizados nos sistemas acima foram os mesmos e estão registados abaixo.

Aplicações.

Waters Masslynx versão 4,0.

Coluna.

A coluna utilizada foi uma Waters Atlantis, as dimensões das quais eram de 4,6 mm x 50 mm. A dimensão de partícula da fase estacionária era de 3 μm .

Solventes.

A: Solvente aquoso = Água + Ácido Fórmico a 0,05%.

B: Solvente orgânico = Acetonitrilo + Ácido Fórmico a 0,05%.

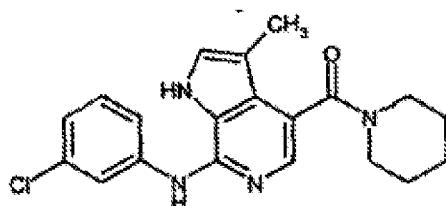
Método.

O método genérico utilizado tinha um tempo de processamento de 4 minutos, o qual incluía um gradiente de 3 minutos (0-100% de B) seguido de uma lavagem da coluna de 1 minuto.

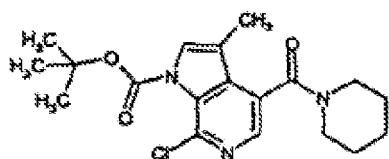
Caudal.

O método acima tinha uma caudal de 1,5 mL/minuto.

Exemplo 25a e 25b: 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona e o seu sal cloridrato.



i) Éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



Preparado de forma similar à do Exemplo 11(b) a partir do Exemplo 11(a) utilizando piperidina (191 µL) em

vez de morfolina para dar o composto do título na forma de uma espuma branca (366 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,36-1,45 (6H, m), 1,61 (9H, s), 2,12 (3H, s), 3,15 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,75 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,08 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 378 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{24}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$.

(a) 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona.

Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (90 mg) e utilizando 3-cloroanilina (50 μL) em vez de 3-bromoanilina e aquecendo durante 15 em vez de 30 minutos. Isolado por MDAP em vez de trituração com éter dietílico para dar o composto do título (67 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,38 (2H, brs), 1,60 (4H, brs), 2,13 (3H, s), 3,22 (1H, brs), 3,67 (2H, brd), 4,05 (1H, brs), 6,95 (1H, m), 7,34 (2H, m), 7,60 (2H, m), 8,20 (1H, m) 8,97 (1H, s), 11,1 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

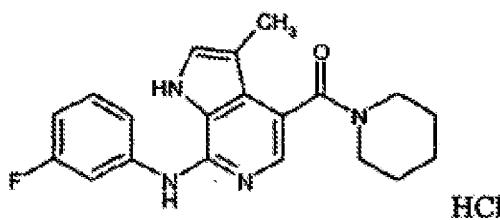
b) Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona.

Suspendeu-se 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona (60 mg) em acetato de etilo morno (10 mL) e tratou-se com uma solução de ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada e seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (56 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,41 (2H, brs), 1,61 (4H, brs), 2,15 (3H, s), 3,26 (2H, brs), 3,67 (2H, brs), 7,36 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,73 (2H, d), 11,1 (1H, s), 12,68 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 26: Sal cloridrato de 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona.

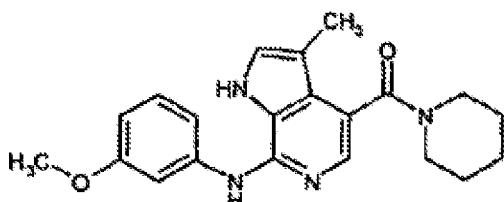


Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (90 mg) e utilizando 3-fluoroanilina (46 μL) em vez de 3-bromoanilina e aquecendo durante 15 em vez de 30 minutos. Isolado por MDAP em vez de por trituração com éter dietílico e então dissolvendo em éter dietílico (10 mL) e

tratado com uma solução de ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada e seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (17 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (2H, brs), 1,60 (4H, brs), 2,14 (3H, s), 3,24 (2H, brs), 3,66 (2H, brd), 6,95 (1H, s), 7,41 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,82 (1H, brs), 10,0 (1H, brs), 11,85 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 353 consistente com a fórmula molecular $C_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$.

Exemplo 27a e 27b: 1-[7-(3-Metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona e o seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (90 mg) e utilizando 3-metoxianilina (54 μL) em vez de 3-bromoanilina e aquecendo durante 15 em vez de 30 minutos. Isolado por MDAP em vez da trituração com éter dietílico para dar 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona (65 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,37 (2H, brs), 1,60 (4H, brs), 2,12 (3H, s), 3,23 (2H, brs), 3,61 (2H, brd), 3,76 (3H, s), 6,52 (1H,

dd), 7,20 (1H, t), 7,36 (2H, d), 7,55 (1H, s), 7,62 (1H, t), 8,72 (1H, s), 11,1 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 365 consistente com a fórmula molecular C₂₁H₂₄N₄O₂.

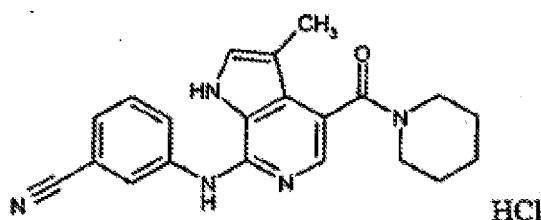
b) Sal cloridrato de 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona.

Suspendeu-se 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona (50 mg) em acetato de etilo morno (10 mL) e tratou-se com uma solução de ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada e seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (47 mg).

RMN (d⁶-DMSO) δ 1,39 (2H, brs), 1,61 (4H, brs), 2,15 (3H, s), 3,26 (2H, brs), 3,66 (2H, brs), 3,76 (3H, s), 6,87 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, t), 7,69 (1H, s), 10,75 (1H, s), 12,50 (1H, s).

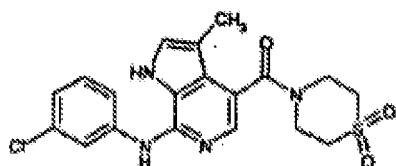
LC/MS [MH⁺] 365 consistente com a fórmula molecular C₂₁H₂₄N₄O₂.

Exemplo 28: Sal cloridrato de 1-[7-(3-ciano-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona.

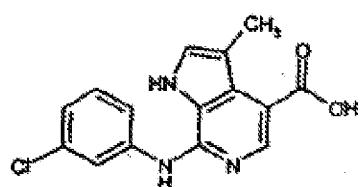


Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-piperidin-1-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (90 mg) e utilizando 3-cianoanilina (56 mg) em vez de 3-bromoanilina e aquecendo durante 15 em vez de 30 minutos. Isolado por MDAP em vez de por trituração com éter dietílico e então suspendendo em acetato de etilo (10 mL) e tratando com uma solução de ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada e seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (25 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (2H, brs), 1,60 (4H, brs), 2,15 (3H, s), 3,24 (2H, brs), 3,66 (2H, brd), 7,53-7,62 (4H, m), 7,91 (1H, d), 8,33 (1H, s), 10,0 (1H, brs), 11,90 (1H, brs). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 359 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$.

Exemplo 29a e 29b: 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1¹-tiomorfolin-4-il)-metanona e o seu sal cloridrato.



i) Ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Uma mistura de éster 1-terc-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1,4-dicarboxílico (200 mg) e 3-cloroanilina (0,68 mL) em 1,4-dioxano (3 mL) foi aquecida a 110°C durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc e basificada com NaOH a 1 M, a fase aquosa foi extraída e acidificada para pH 1 utilizando HCl a 1 M para proporcionar um precipitado. O precipitado foi recolhido por filtração e lavado com água até ficar neutro. O sólido foi então seco por aspiração e seco sobre hidróxido de sódio a 50°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (197 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,38 (3H, s), 7,02 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,44 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,18 (1H, s), 11,30 (1H, brs), 12,33 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 302 consistente com a fórmula molecular $C_{15}H_{12}^{35}ClN_3O_2$.

a) 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-1*l*⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona.

A uma solução de ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (150 mg) em dimetilformamida (4 mL) foi adicionada 4-etilmorfolina (253 μ L), cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina (90 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (105 mg) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (115 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente de

um dia para o outro. A dimetilformamida foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (40 mL) e lavado com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL) e água (25 mL).

A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo laranja. O resíduo foi triturado com éter dietílico para dar um sólido branco que foi então recolhido por filtração, seco por aspiração e seco a $40^\circ C$ sob vácuo para proporcionar o composto do título (75 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,11 (3H, s), 2,49-2,57 (8H, m), 6,94 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 9,45 (1H, s), 11,65 (1H, brs).

LC/MS $[MH^+]$ 419 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_3S$.

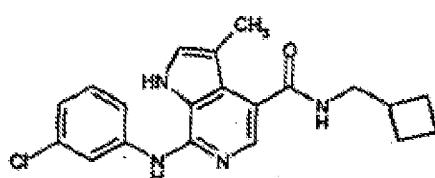
b) Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-(1,1-dioxo-11⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona.

Uma amostra da base livre (70 mg) foi dissolvida em acetato de etilo morno (10 mL) e tratada com uma solução de ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico (10 gotas). O precipitado sólido resultante foi então filtrado sobre um siterizador, seco por aspiração e seco a $40^\circ C$ sob vácuo para proporcionar o composto do título (52 mg).

RMN (MeOD) δ 2,24 (3H, s), 2,97-3,93 (8H, m), 7,42-7,71 (6H, m).

LC/MS $[MH^+]$ 419 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4O_3S$.

Exemplo 30a e 30b: Ciclobutilmetil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e o seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) a partir do composto do Exemplo 29(i) utilizando cloridrato de ciclobutilmetilamina (63,8 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, para proporcionar ciclobutilmetil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (69 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,73-1,84 (4H, m), 1,99-2,03 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 3,29 (2H, t), 6,95 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,34 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,85 (1H, t), 8,26 (1H, s), 9,33 (1H, brs), 11,51 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

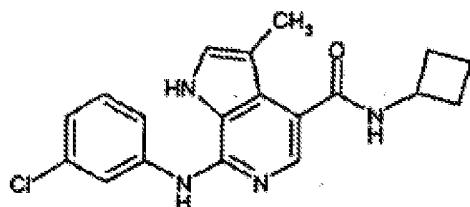
b) Sal cloridrato de ciclobutilmetil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 29(b).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,72-3,54 (12H, m), 7,29-8,51 (9H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $C_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 31a e 31b: Ciclobutilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e o seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) a partir do composto do Exemplo 29(i), utilizando ciclobutilamina (37,3 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina e o produto em bruto foi purificado utilizando cromatografia "flash" Biotage 25 M com amoníaco a 2% em metanol:diclorometano como eluente, antes da trituração como no Exemplo, para proporcionar ciclobutilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (36 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,66-1,67 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,21-2,24 (5H, m), 4,42 (1H, m), 6,96 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,55 (1H, d), 7,83 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,98 (1H, s), 11,11 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $C_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

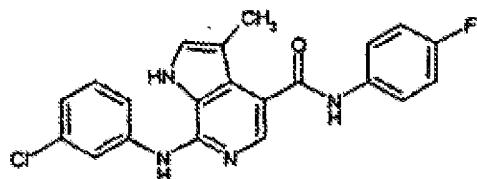
b) Sal cloridrato da ciclobutilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 29(b).

RMN (δ -DMSO) δ 1,68-2,22 (9H, m), 4,42 (1H, m), 7,47-7,72 (7H, m), 8,79 (1H, s), 12,40 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 32a e 32b: (4-Fluoro-fenil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e o seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) utilizando 4-fluoroanilina (58,3 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, para proporcionar o composto do título (32 mg).

RMN (MeOH) δ 2,31 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,13 (2H, t), 7,28 (2H, t), 7,49 (1H, d), 7,70-7,72 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,02 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 395 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{16}^{35}\text{ClFN}_4\text{O}$.

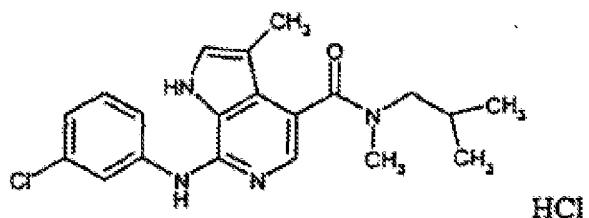
b) Sal cloridrato de (4-fluoro-fenil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 29(b).

RMN (MeOH) δ 2,34 (3H, s), 7,11-7,73 (10H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 395 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{16}^{35}\text{ClFN}_4\text{O}$.

Exemplo 33: Sal cloridrato de isobutil-metil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

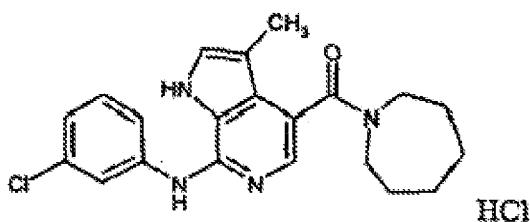


Preparado de forma similar à do Exemplo 1 Método 2(f) a partir do composto do Exemplo 2(e) utilizando N-metil-isobutilamina (45,7 mg) em vez de morfolina, para proporcionar o composto do título (16 mg).

RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 0,71-3,62 (15H, m), 7,29-7,83 (6H, m), 10,72 (1H, brs), 12,28 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 34: Sal cloridrato de 1-azepan-1-il-1-[7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-metanona.

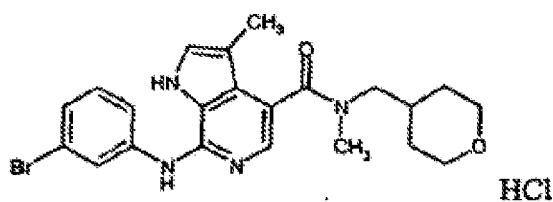


Preparado de forma similar à do Exemplo 1 Método 2(f) utilizando homopiperidina (52 mg) em vez de morfolina, excepto que a o tempo de reacção foi estendido por 24 horas. Uns 52 mg extra de homopiperidina foram adicionados após as 16 horas iniciais de agitação e a mistura foi aquecida a 110°C para proporcionar o composto do título (18 mg).

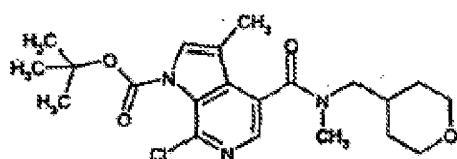
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,52-3,61 (15H, m), 7,33-7,73 (6H, m), 11,28 (1H, brs), 12,78 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 383 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 35: Sal cloridrato da metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



(a) Éster dimetil-étílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico.



Preparado de forma similar à do Exemplo 11(b) utilizando cloridrato de metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amina (280 mg) em vez de morfolina para dar o composto do título na forma de um óleo amarelo (540 mg).

LC/MS [MH⁺] 422 consistente com a fórmula molecular C₂₁H₂₈³⁵ClN₃O₄.

(b) Sal cloridrato de metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-bromo-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

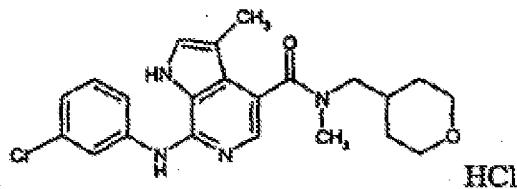
Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster dimetil-étílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (120 mg) e de 3-bromoanilina. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo em vez da trituração com éter dietílico. A formação do sal foi como no Exemplo 4(d) para proporcionar o composto do título (66 mg).

RMN (d⁶-DMSO) δ 0,94 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,42 (1H, brs), 1,62 (1H, d), 1,85-2,04 (1H, m), 2,11 (3H, d), 2,87-3,04

(3H, d), 3,20 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,73-3,90 (2H, m), 7,38-7,57 (4H, m), 7,74-7,85 (2H, d), 11,15 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 459 consistente com a fórmula molecular C₂₂H₂₅⁸¹BrN₄O₂.

Exemplo 36: Sal cloridrato da metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

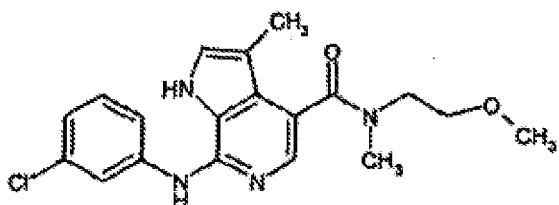


Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster dimetiletílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-pirrolo-[2,3-c]piridino-1-carboxílico (120 mg) e de 3-cloroanilina em vez de 3-bromoanilina. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo em vez da trituração com éter dietílico. A formação do sal foi como no Exemplo 4(d) para proporcionar o composto do título (70 mg).

RMN (d⁶-DMSO) δ 0,92 (1H, m), 1,33 (1H, m), 1,42 (1H, brs), 1,62 (1H, d), 1,85-2,04 (1H, m), 2,11 (3H, d), 2,87-3,04 (3H, d), 3,20 (2H, t), 3,34 (2H, t), 3,73-3,90 (2H, m), 7,28 (1H, brs), 7,42-7,56 (3H, m), 7,67-7,83 (2H, d), 10,80 (1H, brs), 12,40 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 413 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 37a) e 37b): (2-Metoxi-etil)-metil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]-piridino-4-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) utilizando (2-metoxi-etil)-metil-amina (45,7 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, para proporcionar (2-metoxi-etil)-metil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (36 mg).

RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 1,99-4,11 (13H, m), 6,97 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,38 (1H, s), 7,60 (1H, d), 7,62 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,97 (1H, s), 11,12 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 373 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

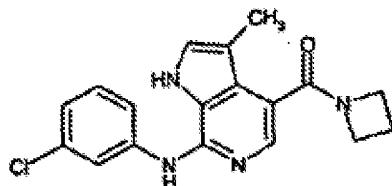
b) Sal cloridrato da (2-metoxi-etil)-metil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]-piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 29(b).

RMN (MeOH) δ 1,90-4,60 (13H, m), 7,13-8,10 (6H, m).

LC/MS [MH⁺] 373 consistente com a fórmula molecular C₁₉H₂₁³⁵ClN₄O₂.

Exemplo 38: 1-Azetidin-1-il-1-[7-(3-cloro-fenil-amino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-metanona.

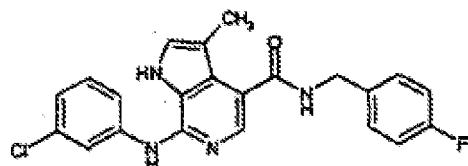


Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) utilizando azetidina (29,9 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, excepto que o tempo de reacção foi estendido por 24 horas. Foram adicionadas 52 mg extra de azetidina após as 16 horas iniciais de agitação e a mistura foi aquecida a 110°C para proporcionar o composto do título (20 mg).

RMN (d⁶-DMSO) δ 1,38 (3H, s), 1,40-1,50 (2H, m), 3,16 (2H, t), 3,32 (2H, t), 6,05 (1H, d), 6,35 (2H, t), 6,56, (1H, d), 6,85, (1H, s), 7,03 (1H, d).

LC/MS [MH⁺] 341 consistente com a fórmula molecular C₁₈H₁₇³⁵ClN₄O.

Exemplo 39a e 39b: 4-Fluoro-benzilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) utilizando 4-fluoro-benzilamina (65,6 mg) em vez de cloridato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, para proporcionar 4-fluoro-benzilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (74 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,17 (3H, s), 4,47 (2H, d), 6,96 (1H, d), 7,15-7,32 (6H, m), 7,81 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,83 (1H, t), 9,67 (1H, s), 11,88 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 409 consistente com a fórmula molecular $C_{22}\text{H}_{18}^{35}\text{ClFN}_4\text{O}$.

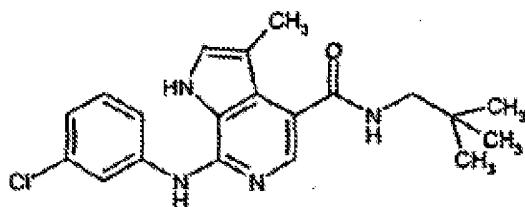
b) Sal cloridrato de 4-fluoro-benzilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 29(b).

RMN (MeOH) δ 2,23 (3H, s), 4,57 (2H, s), 7,06-7,69 (10H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 409 consistente com a fórmula molecular $C_{22}\text{H}_{18}^{35}\text{ClFN}_4\text{O}$.

Exemplo 40a e 40b: (2,2-Dimetil-propil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a), utilizando cloridrato de neopentilamina (45,7 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, para proporcionar (2,2-dimetil-propil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (64 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 0,94 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,11 (2H, d), 6,93 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,34, (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,22 (1H, t), 8,33 (1H, s), 9,34 (1H, s), 11,51 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

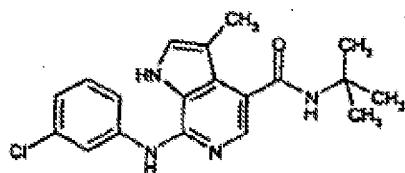
b) Sal cloridrato da (2,2-dimetil-propil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]-piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 29(b).

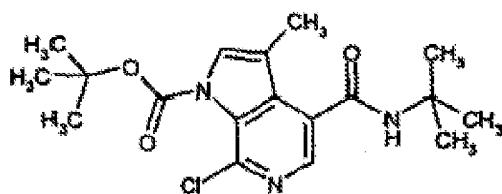
RMN (MeOH) δ 1,009 (9H, s), 2,32 (3H, s), 3,25 (2H, d), 7,39-7,71 (6H, m), 8,63, (1H, t).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 371 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 41: *terc*-Butilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-4-carboxílico.



(a) Éster *terc*-butílico do ácido 4-*terc*-butilcarbamoyl-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridino-1-carboxílico.



Preparado de forma similar à do Exemplo 11(b) utilizando *t*-butilamina (203 μ L) em vez de morfolina. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica carregando com diclorometano e eluindo com acetato de etilo a 10%/hexano e então acetato de etilo a 20%/hexano para dar o composto do título na forma de uma espuma branca (203 mg).

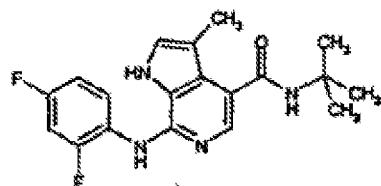
RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (9H, s), 1,60 (9H, s), 2,20 (3H, s), 7,81 (1H, d), 8,08 (1H, s), 8,28 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 366 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$.

b) *terc*-Butilamida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-4-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 4-*terc*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (68 mg) e utilizando 3-cloroanilina (39 µL) em vez de 3-bromoanilina. Isolado por MDAP em vez da trituração com éter dietílico para dar o composto do título (34 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (9H, s), 2,23 (3H, s), 6,95 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,78 (2H, d), 8,25 (1H, s), 8,98 (1H, s), 11,05 (1H, s). LC/MS [MH⁺] 357 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O$.

Exemplo 42: *terc*-Butilamida do ácido 7-(2,4-difluoro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

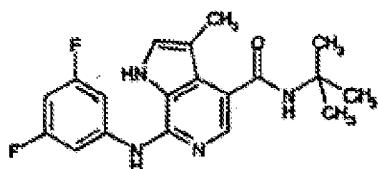


Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 4-*terc*-butilcarbamoil-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (68 mg) e utilizando 2,4-difluoroanilina (38 µL) em vez de 3-bromoanilina. Isolado por trituração com metanol em vez da trituração com éter dietílico para dar o composto do título (28 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,38 (9H, s), 2,23 (3H, s), 7,05 (1H, t), 7,32 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,25 (1H, m), 8,35 (1H, s), 11,30 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 359 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$.

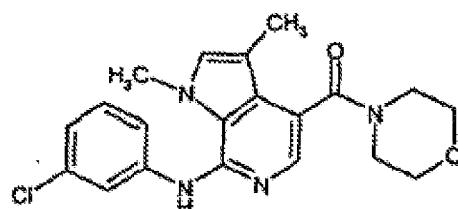
Exemplo 43: *terc*-Butilamida do ácido 7-(3,5-difluoro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridino-4-carboxílico.



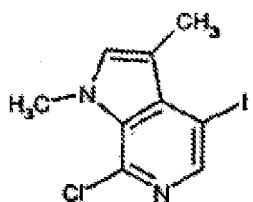
Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir do éster *terc*-butílico do ácido 4-*terc*-butilcarbamoyl-7-cloro-3-metil-pirrolo[2,3-*c*]piridino-1-carboxílico (68 mg) e utilizando 3,5-difluoroanilina (38 μL) em vez de 3-bromoanilina. Isolado por MDAP em vez de por trituração com éter dietílico para dar o composto do título (28 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 1,39 (9H, s), 2,23 (3H, s), 6,70 (1H, t), 7,37 (1H, s), 7,59 (2H, d), 7,78 (1H, s), 7,83 (1H, s), 9,25 (1H, s), 11,10 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 359 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$.

Exemplo 44d e 44e: 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona e seu sal cloridrato.



(a) 7-Cloro-4-iodo-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]-piridina.

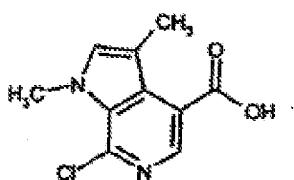


A uma solução de 7-cloro-4-iodo-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (2 g) em tetra-hidrofuranô seco (100 mL) a 0°C sob árgon foi adicionado em porções hidreto de sódio (a 60% disperso em óleo mineral, 603 mg). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi rearrefecida para 0°C e foi-lhe adicionada gota a gota uma solução de iodeto de metilo (3,41 mL) em tetra-hidrofuranô seco (40 mL). A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A solução foi evaporada e o resíduo foi dividido entre acetato de etilo (200 mL) e água (100 mL). Lavada com água (2 x 100 mL, pH 7) depois seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada até um sólido laranja/amarelo. O sólido foi agitado em hexano durante 2 horas, depois recuperado por filtração e seco para dar o composto do título (1,19 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,43 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,54 (1H, d), 8,11 (1H, s).

LC/MS $[MH^+]$ 307 consistente com a fórmula molecular $C_9H_8^{35}ClIN_2$.

b) Ácido 7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

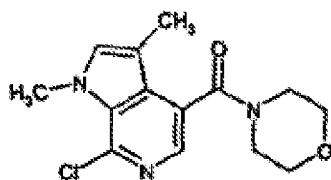


A uma solução de 7-cloro-4-iodo-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (1,19 g) em tetra-hidrofuranô seco (30 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de árgon, foram adicionados crivos moleculares de 4 Å. Agitou-se durante 15 minutos e depois arrefeceu-se até -40°C (temperatura interna). Depois foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de isopropilmagnésio (a 2 M em tetra-hidrofuranô, 4,1 mL) e a solução foi agitada a -40°C durante 5 minutos. A solução foi saturada com uma corrente de dióxido de carbono gasoso (feito passar através de Drierite) e então diluído com acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi extraída com uma solução a 1 N de hidróxido de sódio (2 x 100 mL). As fases aquosas combinadas foram então acidificadas até pH 1 com ácido clorídrico concentrado e extraídas com acetato de etilo (2 x 100 mL). Os extractos combinados foram lavados com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL) e então secos ($MgSO_4$), filtrados e evaporados para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (738 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,30 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,57 (1H, d), 8,23 (1H, s), 13,2 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 225 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

c) 1-(7-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de forma similar à do Exemplo 11(b) utilizando ácido 7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico (730 mg) excepto que o composto do título foi purificado por trituração com éter dietílico para dar o composto do título na forma de um sólido branco (463 mg).

RMN ($\text{d}^6\text{-DMSO}$) δ 2,12 (3H, s), 3,10 (2H, brd), 3,45 (2H, brd), 3,67 (3H, brs), 3,75 (1H, db), 4,08 (3H, s), 7,50 (1H, d), 7,78 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 294 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

(d) 1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-

4-il)-1-morfolin-4-il-metanona (100 mg) e utilizando 3-cloroanilina (72 μ L) em vez de 3-bromoanilina. Isolado por MDAP em vez de por trituração com éter dietílico para dar 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (69 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,16-3,67 (8H, bq), 4,02 (3H, s), 6,88 (1H, dd), 7,26 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,62 (1H, s), 8,49 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 385 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

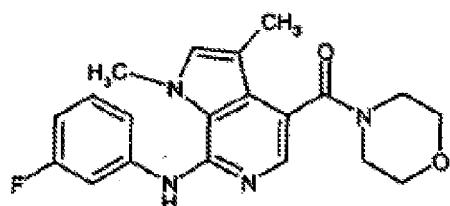
e) Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Dissolveu-se 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (55 mg) em etanol morno (1 mL) e tratou-se com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada, triturada com éter dietílico e recolhida por filtração e então seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (54 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,25-3,67 (8H, bq), 4,14 (3H, s), 7,19 (1H, dd), 7,34 (1H, dd), 7,42 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,61 (1H, s), 7,72 (1H, s), 9,80 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 385 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

Exemplo 45a e 45b: 1-[7-(3-Fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona (100 mg) e utilizando 3-fluoroanilina (130 μ L) em vez de 3-bromoanilina e aquecendo durante 15 em vez de 30 minutos para dar 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (89 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,10 (3H, s), 3,22 (2H, brs), 3,50 (2H, brs), 3,67 (4H, brs), 4,02 (3H, s), 6,65 (1H, dt), 7,13 (1H, dd), 7,24 (3H, m), 7,62 (1H, s), 8,52 (1H, s).

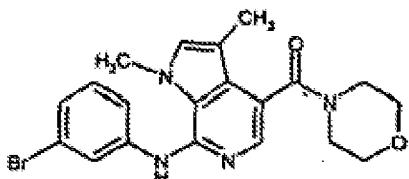
LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$.

b) Sal cloridrato de 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Dissolveu-se 1-[7-(3-fluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (73 mg) em etanol morno (12 mL) e tratou-se com

uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada, triturada com éter dietílico e recuperada por filtração e então seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (65 mg). RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, brt), 4,14 (3H, s), 6,96 (1H, t), 7,24 (1H, dd), 7,29 (1H, dt), 7,45 (1H, q), 7,62 (1H, s), 7,75 (1H, s), 9,90 (1H, brs). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 46a e 46b: 1-[7-(3-Bromo-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il)-1-morfolin-4-il-metanona (100 mg) e 3-bromoanilina (74 μL) para dar 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (93 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,10 (3H, s), 3,25 (2H, brs), 3,50 (2H, brs), 3,67 (4H, brs), 4,02 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,27 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,61 (2H, t), 8,47 (1H, s). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 429 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$.

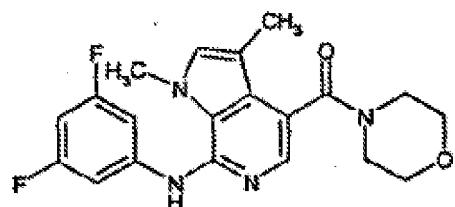
b) Sal cloridrato de 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Dissolveu-se 1-[7-(3-bromo-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (78 mg) em etanol morno (12 mL) e tratou-se com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada, triturada com éter dietílico e recuperada por filtração e então seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (65 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, brt), 4,15 (3H, s), 7,40 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,74 (1H, s), 9,90 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $C_{20}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 47a e 47b: 1-[7-(3,5-Difluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 4(d) a partir de 1-(7-cloro-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-

4-il)-1-morfolin-4-il-metanona (100 mg) e utilizando 3,5-difluoroanilina (88 mg) em vez de 3-bromoanilina e aquecendo durante 15 em vez de 30 minutos para dar 1-[7-(3,5-difluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (33 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,10 (3H, s), 3,25 (2H, brs), 3,50 (2H, brs), 3,67 (4H, brs), 4,01 (3H, s), 6,62 (1H, m), 7,05 (2H, dd), 7,30 (1H, d), 7,67 (1H, s), 8,76 (1H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 387 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$.

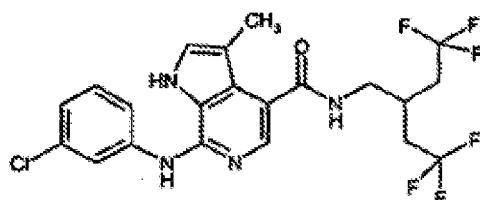
b) Sal cloridrato de 1-[7-(3,5-difluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

Dissolveu-se 1-[7-(3,5-difluoro-fenilamino)-1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona (24 mg) em etanol morno (5 mL) e tratou-se com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada, triturada com éter dietílico e recuperada por filtração e então seca a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (20 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,15 (3H, s), 3,25-3,70 (8H, brt), 4,11 (3H, s), 6,87 (1H, t), 7,10 (2H, t), 7,75 (2H, d), 10,00 (1H, brs).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 387 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$.

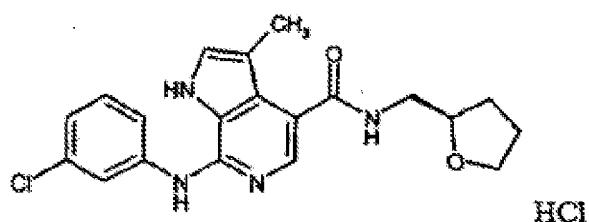
Exemplo 48: [4,4,4-Trifluoro-2-(2,2,2-trifluoro-
etil)-butil]-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-
1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Preparado de forma similar à do Exemplo 29(a) utilizando bis(2,2,2-trifluoroetil)amina (110 mg) em vez de cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina, para proporcionar o composto do título (5 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 2,38 (3H, s), 3,32 (7H, s), 7,10 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,53 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, t), 7,93 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,91 (1H, s).

Exemplo 49: Sal cloridrato da [(R)-1-(tetra-
hidrofuran-2-il)metil]-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilami-
no)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.

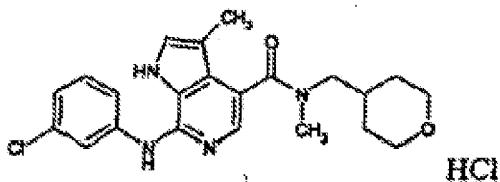


Preparado de forma similar à do Exemplo 1 Método 2(f) utilizando (R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metilamina (53,0 mg) em vez de morfolina, para proporcionar o composto do título (18 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,62-1,93 (4H, m), 2,23 (3H, s), 3,32-4,01 (5H, m), 7,00-8,54 (9H, m).

LC/MS $[MH^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

Exemplo 50: Sal cloridrato da metil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



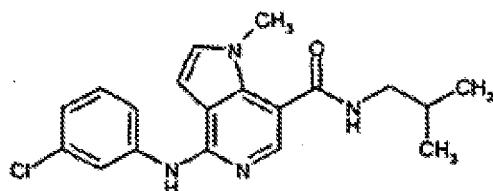
Uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil])-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (100 mg) em NMP (1 mL) e 3-cloro-N-metil-anilina (0,5 mL) foi tratada sob condições de micro-ondas a 180°C durante 10 horas. Purificada por cromatografia Biotage sobre gel de sílica carregando a mistura reacional directamente para a coluna e eluindo com hexano e depois com metanol a 2-5%/diclorometano. Purificada adicionalmente por cromatografia Biotage sobre gel de sílica eluindo com metanol a 3%/diclorometano. O sal cloridrato foi formado dissolvendo em diclorometano seguido do tratamento com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). Evaporada para dar o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (31 mg).

RMN (d^6 -DMSO) δ 1,25 (2H, m), 1,65 (2H, dd), 1,81 (1H, m),

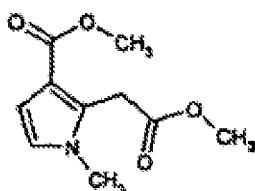
2,21 (3H, s), 3,20 (2H, t), 3,28 (2H, t), 3,61 (3H, s), 3,87 (2H, dd), 7,00 (1H, d), 7,23 (2H, t), 7,38 (1H, t), 7,61 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,69 (1H, t), 11,35 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 413 consistente com a fórmula molecular C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂.

Exemplo 51h e 51i: Isobutil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Éster metílico do ácido 2-metoxicarbonilmethyl-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico.

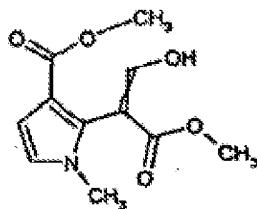


Sujeitou-se a refluxo ácido 2-carboximetil-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico (17,67 g) preparado como descrito por Bottaccio, Giorgio; Campolmi, Stefano; Carletti, Vittorio; Marchi, Marcello, EP 105664, ácido *para*-toluenossulfônico (9,17 g) e metanol (250 mL) sob árgon durante 48 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi lavado com etanol para render o composto do título na forma de um

sólido branco (15,75 g).

RMN (d^6 -DMSO) δ 3,55 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,11 (2H, s), 6,37 (1H, d), 6,77 (1H, d).

b) Éster metílico do ácido 2-(2-hidroxi-1-metoxicarbonil-vinil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico.

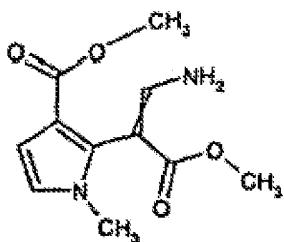


Agitou-se éster metílico do ácido 2-metoxicarbonilmetil-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico (5,7 g) em tetrahidrofurano seco (100 mL) à temperatura ambiente sob árgon. Adicionou-se em porções hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 7,13 g), seguido de formato de metilo (2,5 mL) e a mistura foi deixada sob agitação de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida em gelo e a reacção foi parada pela adição de uma quantidade mínima de metanol. A solução foi de novo arrefecida e acidificada para pH 1 com ácido clorídrico aquoso 5 N. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e água, a fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$) e filtradas. O solvente foi evaporado para render um óleo consistindo de duas fases. A fase superior foi descartada e a fase inferior foi solidificada por repouso

para dar o composto do título em bruto na forma de um sólido castanho (8,62 g).

LC/MS [M+Na] 262 consistente com os isómeros com a fórmula molecular $C_{11}H_{13}NO_5$.

c) Éster metílico do ácido 2-(2-amino-1-metoxicarbonil-vinil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico.

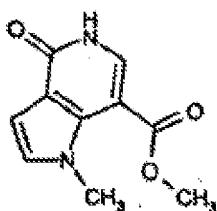


Sujeitaram-se a refluxo éster metílico do ácido 2-(2-hidroxi-1-metoxicarbonil-vinil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico (12,46 g), acetato de amónio (20,09 g) e metanol (200 mL) sob árgon durante 5 horas. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água, a fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e a fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. O resíduo foi então tomado numa quantidade mínima de acetato de etilo e formou-se um precipitado que foi recolhido por filtração para render o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (3,3 g). O filtrado foi evaporado para render o composto do título na forma de um sólido castanho (6,36 g). Foram ambos

utilizados sem purificação adicional.

LC/MS [M+Na] 261 consistente com os isómeros com a fórmula molecular $C_{11}H_{14}N_2O_4$.

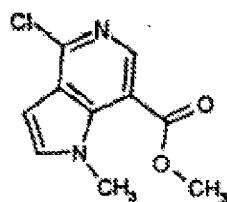
d) Éster metílico do ácido 1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Uma mistura de éster metílico do ácido 2-(2-amino-1-metoxicarbonil-vinil)-1-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico (3,3 g), terc-butóxido de sódio (0,267 g) e dimetil-formamida (22 mL) foi dividida igualmente entre dois recipientes selados de 2 x 20 mL e irradiada com micro-ondas a 160°C durante 5 minutos. As soluções arrefecidas foram combinadas e adicionadas lentamente a água gelada e agitadas durante 10 minutos. Formou-se um precipitado que foi recolhido por filtração e seco para render o composto do título na forma de um sólido branco (1,12 g). O filtrado aquoso foi extraído três vezes com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica seca (Na_2SO_4) foi evaporada para render um óleo amarelo que foi triturado com álcool isopropílico morno para render o composto do título na forma de um sólido branco (0,66 g). Peso total do produto: (1,78 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 207 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$.

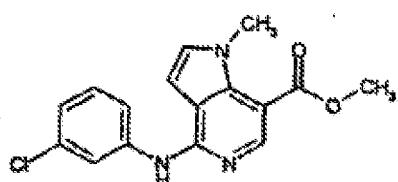
e) Éster metílico do ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Aqueceram-se éster metílico do ácido 1-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (1,25 g) e diclorofosfato de fenilo (12 mL) a 180°C sob árgon durante 30 minutos. A mistura reaccional foi deixada arrefecer, altura em que se formou um precipitado. Este foi recolhido por filtração e lavado com éter dietílico para render o composto do título na forma de um sólido cinzento (1,2 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 225 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

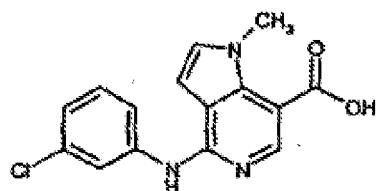
f) Éster metílico do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Irradiaram-se éster metílico do ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (1,04 g), 3-cloroanilina (0,97 mL) e ácido metanossulfônico (0,60 mL) em 1,4-dioxano (10 mL) a 180°C durante 30 minutos com micro-ondas. A massa sólida obtida foi dissolvida em metanol e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água seguida de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seco (MgSO_4), filtrado e evaporado para render um óleo castanho (1,6 g). O óleo castanho foi purificado por cromatografia em coluna numa coluna Biotage® 40M eluindo com acetato de etilo a 20%/iso-hexano, para dar o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (0,62 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 316 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

g) Ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Irradiaram-se éster metílico do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (0,6 g) e hidróxido de sódio a 2 N (2 mL) em metanol a

120°C durante 3 minutos com micro-ondas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi separado entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com uma solução diluída de ácido cítrico e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, então seco ($MgSO_4$), filtrado e evaporado para render o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (0,48 g).

LC/MS $[MH^+]$ 302 consistente com a fórmula molecular $C_{15}H_{12}^{35}ClN_3O_2$.

h) Isobutil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Agitaram-se ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (100 mg), cloridrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (127 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (89 mg), *iso*-butilamina (67 μ L) e N-etilmorfolina (85 μ L) em dimetilformamida (2 mL) sob árgon ao longo de 72 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo e lavada três vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio então seca ($MgSO_4$) e evaporada para render um sólido castanho (140 mg). Este foi purificado por MDAP para render o composto do título na forma de um sólido branco (86 mg).

LC/MS $[MH^+]$ 357 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O$.

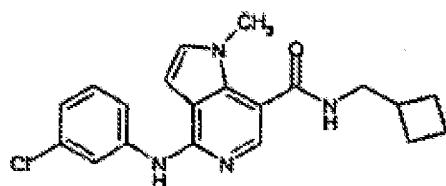
i) Cloridrato de isobutil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Dissolveu-se isobutil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (60 mg) em acetato de etilo e foram-lhe adicionadas algumas gotas de ácido clorídrico a 1,0 M em éter dietílico e o solvente foi evaporado para render o composto do título na forma de um sólido branco (60 mg).

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,00 (6H, d), 1,92-2,00 (1H, m), 3,23 (2H, d), 3,86 (3H, s), 6,92 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,76 (2H, d).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 357 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 52a e 52b: Ciclobutilmetil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando cloridrato de ciclobutilmetilamina para render ciclobutilmetil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico na forma de

um sólido branco (79 mg).

LC/MS [MH⁺] 369 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

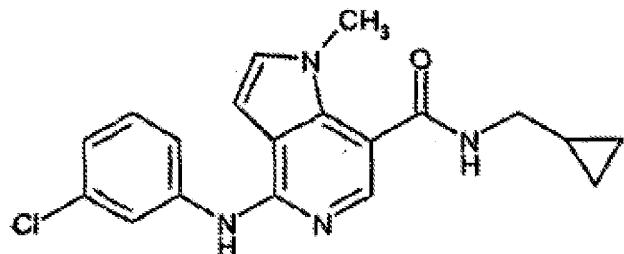
b) Cloridrato de ciclobutilmetil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 51(i) para render o composto do título na forma de um sólido branco (60 mg).

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,80-1,87 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,11-2,16 (2H, m), 2,63-2,67 (1H, m), 3,43 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,03 (1H, d), 7,35-7,52 (4H, m), 7,60-7,62 (2H, m).

LC/MS [MH⁺] 369 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O.

Exemplo 53a e 53b: Ciclopropilmetil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]-piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 51(h),

utilizando aminometilciclopropano para render ciclopripilmetil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico na forma de um sólido branco (70 mg).

LC/MS [MH⁺] 355 consistente com a fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

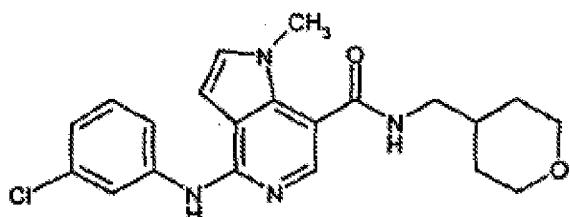
b) Cloridrato da ciclopripilmetil-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de forma similar à do Exemplo 51(i), para render o composto do título na forma de um sólido branco (44 mg).

RMN de ¹H (DMSO) δ 0,25-0,28 (2H, m), 0,45-0,48 (2H, m), 1,04-1,08 (1H, m), 3,16 (2H, d), 3,84 (3H, s), 7,19-7,26 (2H, m), 7,44-7,48 (2H, m), 7,60 (1H, t), 7,72-7,73 (1H, m), 7,87-7,91 (1H, m), 8,88 (1H, brs).

LC/MS [MH⁺] 355 consistente com a fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O.

Exemplo 54a e 54b: (Tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de forma similar à do Exemplo 51(h),

utilizando cloridrato de 4-aminometiltetra-hidropirano e purificado por trituração com diclorometano para render (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico na forma de um sólido branco (56 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 397 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

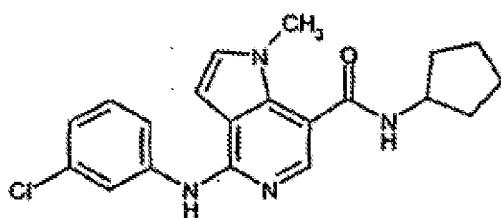
b) Cloridrato de (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i) excepto que o solvente utilizado foi metanol para render o composto do título na forma de um sólido branco (61 mg).

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,29-1,42 (2H, m), 1,71-1,74 (2H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 3,3-3,34 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, t), 3,93-3,98 (5H, m), 7,09 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,47-7,49 (2H, m), 7,54-7,59 (3H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 397 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 55a e 55b: Ciclopentilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando ciclopentilamina e purificado por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 20%-70% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos para render ciclopentilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico na forma de um sólido laranja pálido (90 mg). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

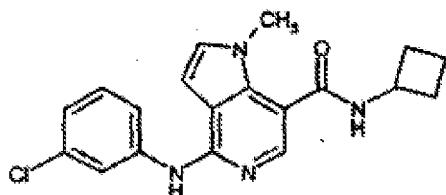
b) Cloridrato da ciclopentilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), para render o composto do título na forma de um sólido branco (95 mg).

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,59-1,67 (4H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,32-4,35 (1H, m), 7,01-7,02 (1H, d), 7,32-7,34 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,42-7,50 (2H, m), 7,60-7,62 (2H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 56a e 56b: Ciclobutilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando ciclobutilamina e purificado por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 20%-70% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos para render ciclobutilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico na forma de um sólido esbranquiçado (73 mg). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

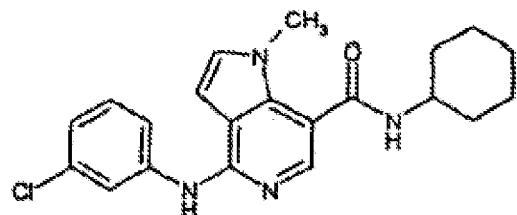
b) Cloridrato de ciclobutilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i) para render o composto do título na forma de um sólido branco (89 mg).

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,78-1,86 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,48-4,52 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,40-7,42 (1H, m), 7,48 (2H, m), 7,49-7,59 (3H, m).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 57a e 57b: Ciclo-hexilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando ciclo-hexilamina para render o composto do título na forma de um sólido branco (73 mg).

LC/MS [MH⁺] 383 consistente com a fórmula molecular C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O.

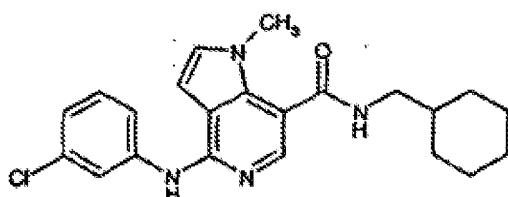
b) Cloridrato da ciclo-hexilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i) excepto que o solvente utilizado foi metanol para render o composto do título na forma de um sólido branco (90 mg).

RMN de ¹H (MeOD) δ 1,19-1,45 (5H, m), 1,68-1,71 (1H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,07 (1H, d), 7,40-7,42 (1H, m), 7,47-7,57 (5H, m).

LC/MS [MH⁺] 381 consistente com a fórmula molecular C₂₁H₂₃³⁵ClN₄O.

Exemplo 58a e 58b: Ciclo-hexilmethylamina do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando ciclo-hexilmethylamina e purificado por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos para render o composto do título na forma de um sólido branco (84 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 395 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

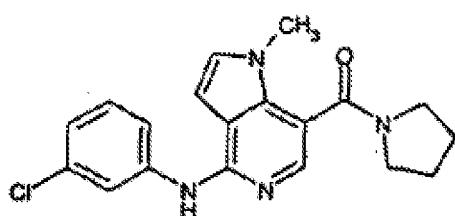
b) Cloridrato da ciclo-hexilmethylamina do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), para render o composto do título na forma de um sólido branco (93 mg).

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,02-1,08 (2H, m), 1,22-1,32 (3H, m), 1,63-1,85 (6H, m), 3,25 (2H, d), 3,90 (3H, s), 7,01 (1H, d), 7,33-7,35 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,43-7,50 (2H, m), 7,63 (2H, s).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 397 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 59a e 59b: 1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona e seu sal cloridrato.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando pirrolidina e purificado por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 30%-80% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos para render 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona na forma de um sólido branco (89 mg).

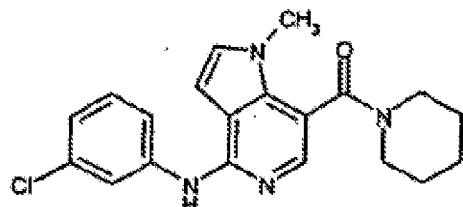
LC/MS $[\text{MH}^+]$ 355 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

b) Cloridrato de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), excepto que o solvente utilizado foi metanol para render o composto do título na forma de um sólido branco (78 mg).

RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 1,96-2,06 (4H, m), 3,42 (2H, t), 3,67 (2H, t), 3,85 (3H, s), 7,08 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,48-7,50 (2H, m), 7,56-7,59 (3H, m). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 353 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 60a e 60b: 1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona e seu sal cloridrato.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando piperidina e purificado por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 50%-100% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos para render 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona na forma de um sólido branco (89 mg).

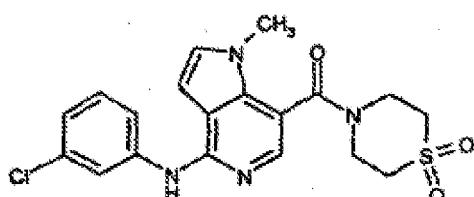
LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

b) Cloridrato de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), excepto que o solvente utilizado foi metanol para render o composto do título na forma de um sólido branco (92 mg).

RMN de ^1H (MeOD) δ 1,56-1,59 (2H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,72-3,76 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,87-3,91 (1H, m), 7,08 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,48-7,50 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m).
 LC/MS $[\text{MH}^-]$ 367 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Exemplo 61a e 61b: 1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1¹⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h) e purificado por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 30%-80% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos para render 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-1¹⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona na forma de um sólido branco (78 mg).

LC/MS $[\text{MH}^-]$ 417 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$.

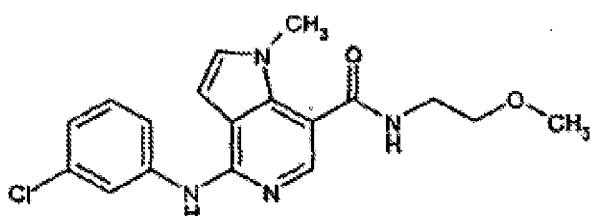
b) Cloridrato de 1-[4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-1-(1,1-dioxo-11⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), excepto que o solvente utilizado foi metanol para render o composto do título na forma de um sólido branco (65 mg).

RMN de ¹H (MeOD) δ 3,05-3,08 (1H, m), 3,30-3,32 (2H+MeOH, m), 3,41-3,44 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90-3,95 (2H, m), 4,01-4,03 (1H, m), 4,67-4,70 (1H, m), 7,09 (1H, d), 7,42-7,44 (1H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,73 (1H, s).

LC/MS [MH⁺] 417 consistente com a fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₃S.

Exemplo 62a e 62b: (2-Metoxi-etil)-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando 2-metoxietilamina e tentada a purificação por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 30%-80% de acetato de etilo/n-hexano ao longo de 20 minutos seguido de 80%-100% ao longo de mais 5

minutos, no entanto esta falhou na purificação do composto. A purificação por MDAP, no entanto, rendeu o composto do título na forma de uma goma incolor (138 mg). LC/MS [MH⁺] 359 consistente com a fórmula molecular C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂.

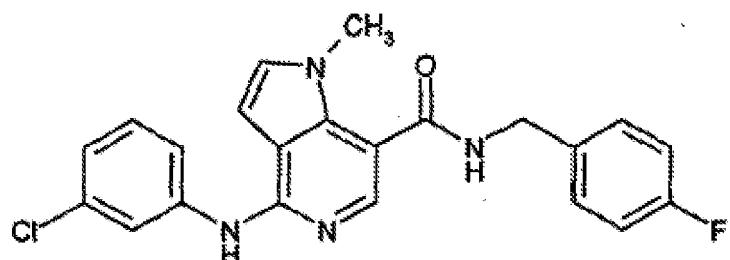
b) Cloridrato de (2-metoxi-etyl)-amida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), excepto que o solvente utilizado foi metanol para render o composto do título na forma de um sólido branco (66 mg).

RMN de ¹H (DMSO) δ 3,29 (3H, s), 3,35-3,60 (4H+MeOH, m), 3,85 (3H, s), 7,27 (1H, d, J = 4 Hz), 7,41-7,65 (6H, m), 8,96 (1H, s largo), 11,11 (1H, s largo).

LC/MS [MH⁺] 359 consistente com a fórmula molecular C₁₈H₁₉³⁵ClN₄O₂.

Exemplo 63a e 63b: 4-Fluoro-benzilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e seu sal cloridrato.



a) Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(h) e purificado por MDAP para render o composto do título na forma de um sólido branco (33 mg).

LC/MS [MH⁺] 409 consistente com a fórmula molecular C₂₂H₁₈³⁵ClFN₄O.

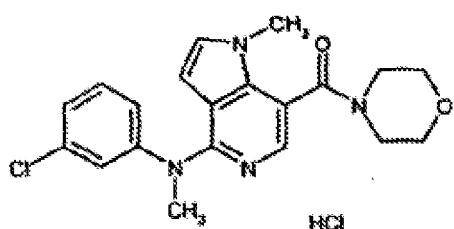
b) Cloridrato de 4-fluoro-benzilamida do ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

Preparado de uma forma similar à do Exemplo 51(i), excepto que o solvente utilizado foi diclorometano/metanol a 1:1, para render o composto do título na forma de um sólido branco (28 mg).

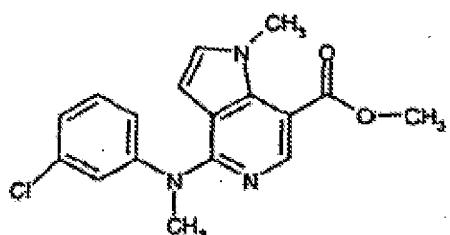
RMN de ¹H (DMSO) δ 3,77 (3H, s), 4,48 (2H, d, J = 6 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,38-7,50 (4H, m), 7,53-7,72 (4H, m), 9,49 (1H, s largo), 11,21 (1H, s largo).

LC/MS [MH⁺] 409 consistente com a fórmula molecular C₂₂H₁₈³⁵ScLFN₄O.

Exemplo 64: Cloridrato de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-morfolin-4-il-metanona.



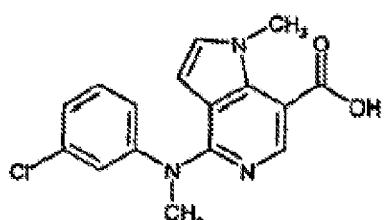
a) Éster metílico do ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



A uma solução de éster metílico do ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (0,5 g) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionada 3-cloro-N-metil-anilina (0,629 g) e ácido metanossulfônico (0,289 mL). A mistura foi irradiada sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. O 1,4-dioxano foi removido *in vacuo* e o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto do título (350 mg).

LC/MS [MH⁺] 330 consistente com a fórmula molecular C₁₇H₁₆³⁵ClN₃O₂.

b) Ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

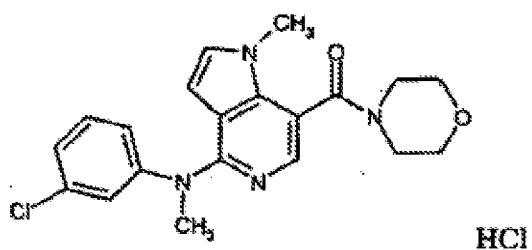


A uma solução de éster metílico do ácido 4-[(3-

cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridi-
no-7-carboxílico (350 mg) em metanol (20 mL), foi adici-
onada uma solução aquosa a 2 M de hidróxido de sódio (2 mL)
e a mistura foi aquecida até refluxo durante 4 horas. O
metanol foi removido sob vácuo e o resíduo foi tomado em
água (50 mL) e acidificado até pH 1 utilizando ácido
clorídrico aquoso a 2 M. Foi adicionado cloreto de sódio
sólido para saturar a fase aquosa, e a solução foi extraída
com tetra-hidrofuran (2 x 50 mL). As fases de tetra-
hidrofuran foram combinadas e evaporadas sob vácuo para
dar o composto do título (332 mg).

LC/MS [MH⁺] 316 consistente com a fórmula molecular
C₁₆H₁₄³⁵ClN₃O₂.
RMN (d⁶-DMSO) δ 3,64 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,11 (1H, d),
7,21 (1H, d), 7,37-7,40 (1H, m), 7,43-7,60 (3H, m), 8,27
(1H, s), 13,00-13,80 (1H, pico largo de protão ácido).

c) Cloridrato de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il]-morfolin-4-il-
metanona.



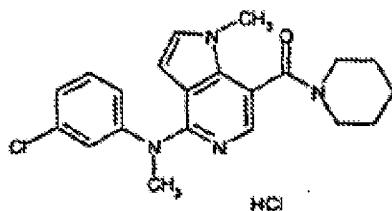
A uma solução de ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-
amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico
(50 mg), em dimetilformamida (1 mL) foi adicionado 1[3-(di-
metilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (35 mg), 1-hidroxi-

benzotriazole (26 mg), N-etilmorfolina (250 μ L), e morfolina (30 μ L). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A dimetilformamida evaporada e o resíduo foi purificado por MDAP para dar o composto do título. Este foi tratado com HCl a 4 M em dioxano e então liofilizado para dar o cloridrato (23 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4^{35}\text{ClO}_2$.

RMN (MeOD) δ 3,49-3,88 (14H, m), 5,37 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,10-7,31 (3H, m), 7,34 (1H, t), 7,81 (1H, s).

Exemplo 65: Cloridrato de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il}-piperidin-1-il-metanona.

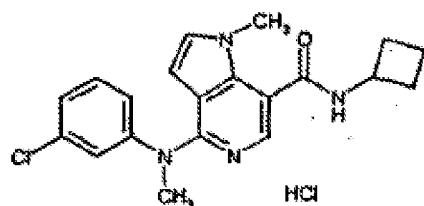


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 64(c), utilizando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (50 mg) e piperidina (32 μ L) para dar o composto do título (31 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 383 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

RMN (MeOD) δ 1,56-1,58 (2H, m), 1,72-1,78 (4H, m), 3,41-3,48 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,70 (4H, m), 3,76-3,91 (1H, m), 5,39-5,40 (1H, d), 6,97-6,98 (1H, d), 7,13-7,23 (3H, m), 7,33-7,35 (1H, t), 7,77 (1H, s).

Exemplo 66: Cloridrato de ciclobutilamida do ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

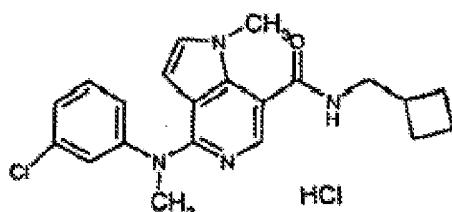


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 64(c), utilizando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (50 mg) e ciclobutilamina (27 μ L) para dar o composto do título (38 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 369 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

RMN (MeOD) δ 1,80-1,83 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,50-4,54 (1H, m), 5,41-5,42 (1H, d), 6,96-6,97 (1H, d), 7,12-7,23 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, t), 7,92 (1H, s).

Exemplo 67: Cloridrato de ciclobutilmetil-amida do ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

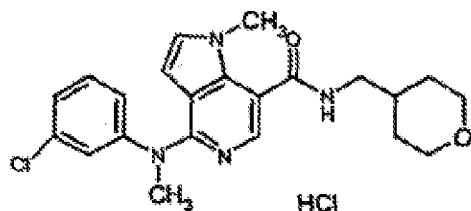


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 64(c), utilizando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (50 mg) e ciclobutilmetilamina (27 μ L) para dar o composto do título (38 mg).

LC/MS [MH⁺] 383 consistente com a fórmula molecular $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$.

RMN (MeOD) δ 1,81-1,95 (4H, m), 2,11-2,15 (2H, m), 3,64-2,68 (1H, m), 3,43-3,45 (2H, d), 3,54 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,41-5,42 (1H, d), 6,94-6,95 (1H, d), 7,08-7,19 (3H, m), 7,31-7,33 (1H, t), 7,94 (1H, s).

Exemplo 68: Cloridrato de (tetra-hidropiran-4-ilmetil)-amida do ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

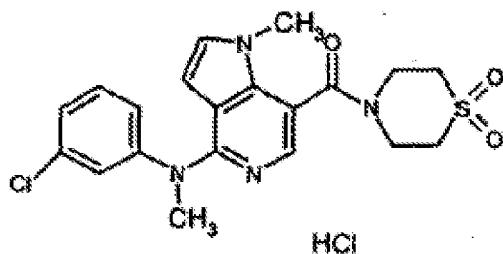


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 64(c), utilizando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (50 mg) e tetra-hidro-piran-4-il-metilamina (37 mg) para dar o composto do título (39 mg).

LC/MS [MH⁺] 413 consistente com a fórmula molecular C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂.

RMN (MeOD) δ 1,33-1,43 (2H, m), 1,72-1,76 (2H, m), 1,92-1,94 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m+MeOH), 3,40-3,46 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,96-3,99 (2H, m), 5,41-5,42 (1H, d), 6,96-6,97 (1H, d), 7,12-7,16 (3H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,95 (1H, s).

Exemplo 69: Cloridrato de 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)-(dioxo-11⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona.

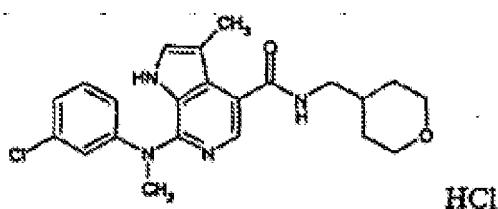


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 64(c), utilizando ácido 4-[(3-cloro-fenil)-metil-amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (50 mg) 1,1-dióxido de tiomorfolina (43 mg) para dar o composto do título (24 mg).

LC/MS [MH⁺] 433 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₃S.

RMN (d⁶-DMSO) δ 3,65-3,67 (6H, m), 3,75-4,25 (4H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 5,12 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,46-7,64 (4H, m), 8,07 (1H, s).

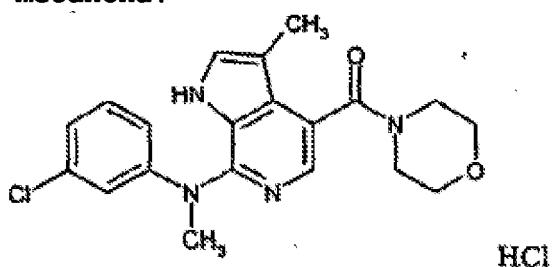
Exemplo 70: Sal cloridrato de (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 7-[(3-cloro-fenil) (metil)amino]-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-[(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil)]-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico (100 mg) e 3-cloro-N-metilanilina (0,5 mL) em 1,4-dioxano (1 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 10 horas. A mistura reaccional foi purificada por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (40 g), eluindo com hexano seguido de metanol a 2%/diclorometano seguido de metanol a 5%/diclorometano. O resíduo foi purificado adicionalmente por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (50 g), eluindo com metanol a 3%/diclorometano. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e tratado com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A solução foi evaporada para proporcionar o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (31 mg).

LC/MS [MH⁺] 413 consistente com a fórmula molecular C₂₂H₂₃³⁵ClN₄O₂.

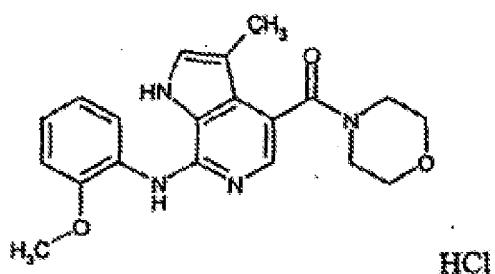
Exemplo 71: Sal cloridrato de 1-[{7-(3-cloro-fenil) (metil)amino}-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



A uma solução de 3-cloro-N-metilanilina (187 mg) em 1,4-dioxano (1 mL) foi adicionado em porções hidreto de sódio (disperso a 60% em óleo mineral, 53 mg). Quando a efervescência tinha cessado, foi-lhe adicionada uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridino-1-carboxílico em 1,4-dioxano (1 mL) e a solução foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C for durante 1 hora. O 1,4-dioxano foi evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (40 mL). A fase orgânica foi então lavada com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL) e água (2 x 25 mL). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (50 g), eluindo com hexano seguido de acetato de etilo a 50%/hexano seguido de acetato de etilo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (10 mL) e tratado com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A solução foi evaporada para proporcionar o composto do título na forma de um sólido laranja pálido (9 mg).

LC/MS [M-H] 383 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

Exemplo 72: Sal cloridrato de 1-[7-(2-metoxi-fenilamino)-3-metil-1-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

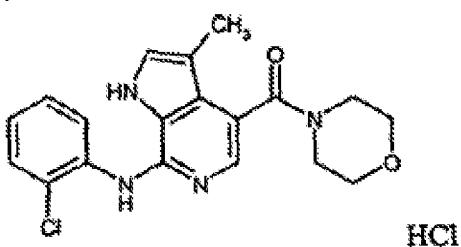


Uma mistura de éster *terc*-butílico do ácido 7-cloro-3-metil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]-piridino-1-carboxílico (120 mg), *o*-anisidina (71 μ L), e ácido metanossulfônico (41 μ L) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. A massa sólida obtida foi dissolvida em metanol, transferida para um balão de fundo redondo e evaporada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (40 mL) e lavado com uma solução a 5% de hidrogenocarbonato de sódio (2 x 10 mL) e água (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um óleo castanho. O resíduo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo com hexano seguido de acetato de etilo a 25%/hexano seguido de acetato de etilo a 50%/hexano. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (10 mL) e tratado com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). O precipitado sólido resultante foi então recuperado.

rado por filtração, seco por aspiração e seco a 40°C sob vácuo para proporcionar o composto do título (56 mg).

LC/MS [MH⁺] 367 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₂₂N₄O₃.

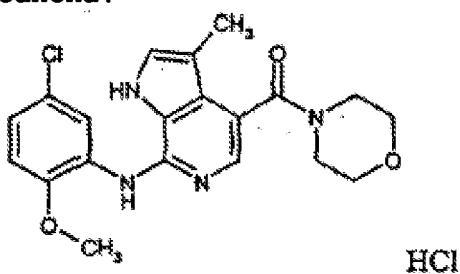
Exemplo 73: Sal cloridrato de 1-[7-(2-cloro-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72 utilizando 2-cloroanilina e aquecendo durante 1 hora. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano.

LC/MS [MH⁺] 371 consistente com a fórmula molecular C₁₉H₁₉³⁵ClN₄O₂.

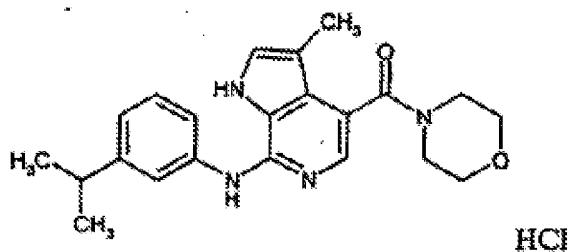
Exemplo 74: Sal cloridrato de 1-[7-(5-cloro-2-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72 utilizando 5-cloro-2-metoxianilina excepto que a purificação foi por trituração com éter dietílico e o sal clorídrico foi formado dissolvendo em metanol e tratando com uma solução a 1 M de ácido clorídrico em éter dietílico (10 gotas). A mistura foi evaporada, triturada com éter dietílico e recuperada por filtração e então seca a 40°C sob vácuo.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 401 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_3$.

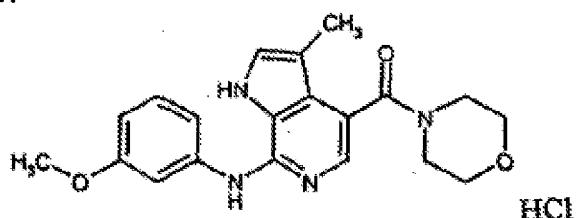
Exemplo 75: Sal clorídrico de 1-[7-(3-isopropilfenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72, utilizando 3-isopropilanilina. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo com acetato de etilo.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 379 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$.

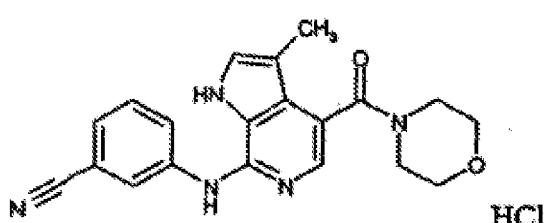
Exemplo 76: Sal cloridrato de 1-[7-(3-metoxi-fenilamino)-3-metil-1-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72, utilizando m-anisidina e aquecendo durante 1 hora. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo com acetato de etilo a 80%/hexano.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 367 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$.

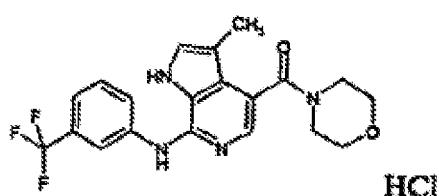
Exemplo 77: Sal cloridrato de 1-[7-(3-ciano-fenilamino)-3-metil-1-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72, utilizando 3-cianoanilina e aquecendo durante 1 hora. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo com acetato de etilo a 80%/hexano.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 362 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$.

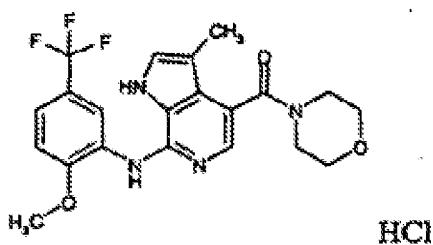
Exemplo 78: Sal cloridrato de 1-[7-(3-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72, utilizando 3-trifluorometilanilina. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo com acetato de etilo a 70%/hexano.

LC/MS [MH⁺] 405 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₁₉F₃N₄O₂.

Exemplo 79: Sal cloridrato de 1-[7-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.

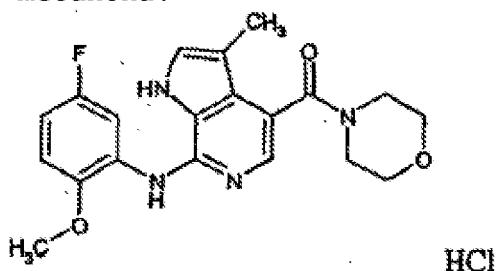


Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72, utilizando 2-metoxi-5-trifluorometilanilina. Purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica (9 g), eluindo

com acetato de etilo a 75%/hexano. Formação do sal similar à do Exemplo 74.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 435 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$.

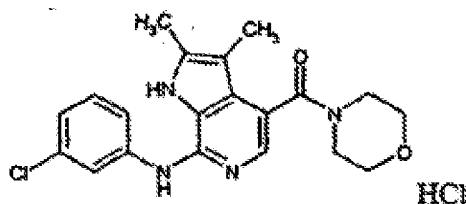
Exemplo 80: Sal cloridrato de 1-[7-(5-fluoro-2-metoxi-fenilamino)-3-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



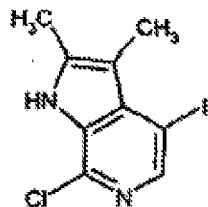
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 72, utilizando 5-fluoro-2-metoxianilina. Purificação e formação do sal similares às do Exemplo 74.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$.

Exemplo 81: Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



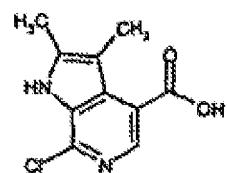
(a) 7-Cloro-4-iodo-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]-piridina.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 1 Método 2(c) utilizando brometo de 1-metil-1-propenilmagnésio (solução a 0,5 M em tetra-hidrofurano) (142 mL) e purificado por cromatografia Biotage eluindo com acetato de etilo a 10%/hexano.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 307 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClIN}_2$.

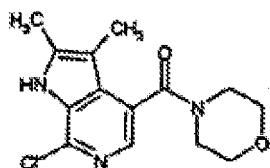
(b) Ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]-piridino-4-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4(b), utilizando três equivalentes de cloreto de isopropilmagnésio e realizando a reacção a 0°C.

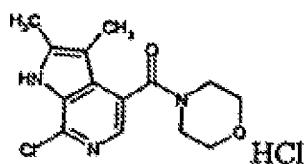
LC/MS $[\text{MH}^+]$ 225 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$.

(c) 7-Cloro-2,3-dimetil-4-(1-morfolin-4-il-metanoil)-pirrolo[2,3-c]piridina.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4(c). LC/MS $[\text{MH}^+]$ 294 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

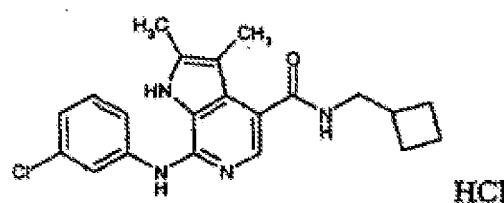
(d) Sal cloridrato de 1-[7-(3-cloro-fenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona.



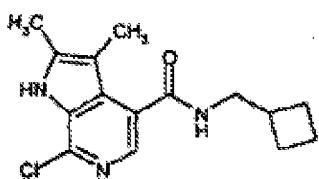
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4(d), utilizando 3-cloroanilina. Foi utilizado metanol em vez de acetato de etilo na formação do sal.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 82: Sal cloridrato da ciclobutilmetil-amida do ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



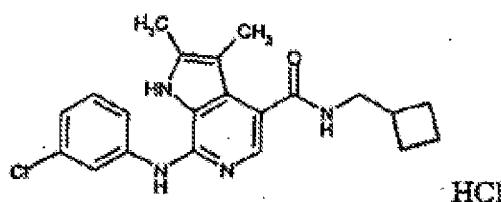
a) Ciclobutilmetil-amida do ácido 7-(3-cloro-fenilamino)-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4 (c), a partir do ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico e 1-ciclobutilmetanamina.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 292 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{15}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$.

b) Sal cloridrato de ciclobutilmetil-amida do ácido 7-cloro-2,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 4 (d), utilizando 3-cloroanilina. Foi utilizado metanol em vez de acetato de etilo na formação do sal.

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 383 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}$.

Os exemplos seguintes foram preparados de uma forma similar à do Exemplo 51(h), utilizando ácido 4-(3-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico e a amina apropriada excepto que a mistura de acetato de etilo foi lavada primeiro com bicarbonato de sódio a 5% e depois três vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, então seca ($MgSO_4$) e evaporada. A formação do sal foi levada a cabo de uma forma similar à do Exemplo 51(i), excepto que o sal foi formado dissolvendo em metanol antes do tratamento com ácido clorídrico a 1,0 M em éter dietílico.

O Exemplo 84 era demasiado insolúvel para MDAP e foi purificado por trituração com éter dietílico e suspensão em metanol para formar o sal cloridrato.

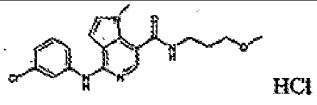
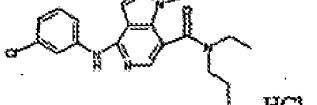
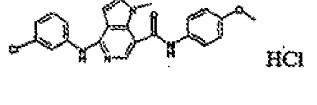
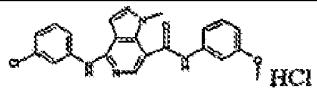
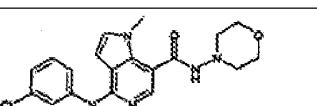
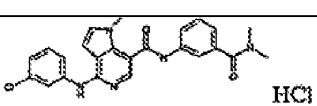
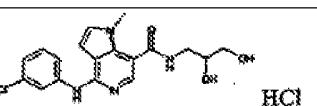
O Exemplo 89 precipitou durante o processamento e foi recolhido por filtração e lavado com água e acetato de etilo.

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
83		Cloridrato de 4-[(3-clorofenilamino)-N,N-dietil-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida]	LCMS $[MH^+]$ 357 $C_{19}H_{21}^{35}ClN_4O$
84		Cloridrato de 4-[(3-clorofenilamino)-N-(2S)-2-hidroxipropil-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida]	LCMS $[MH^+]$ 359 $C_{18}H_{19}^{35}ClN_4O_2$

(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
85		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-N,1-dimetil-N- (1-metiletíl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 357 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
86		Cloridrato de (3R)-1-((4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)carbonil)-3-pirrolidinol	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
87		Cloridrato de (3S)-1-((4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-7-il)carbonil)-3-pirrolidinol	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
88		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N- [(2R)-tetra-hidro-2-furanilmetil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
89		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-1-piperidinil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 384 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O
90		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-N- [(1-hidroxiciclo-hexil)metil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
91		Cloridrato de N- (3-clorofenil)-1-metil-7-{ [4-(metiloxy)-1-piperidinil]carbonil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

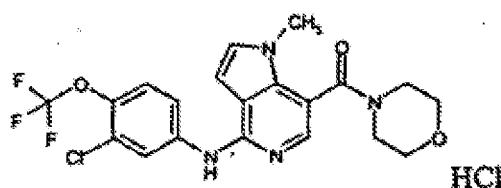
(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
92		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[3-(metiloxi)propil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
93		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-etil-1-metil-N-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O
94		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
95		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[3-(metiloxi)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₂ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
96		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-4-morfolinil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 386 C ₁₉ H ₂₀ ³⁵ ClN ₅ O ₂
97		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-{3-(dimetilamino)carbonil}fenil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 448 C ₂₄ H ₂₂ ³⁵ ClN ₅ O ₂
98		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-N-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 375 C ₁₈ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₃

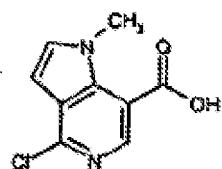
(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
99		Cloridrato de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-N-[(1S)-1-metil-2-(metiloxi)etil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxamida	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
100		Cloridrato de N-(3-clorofenil)-7-[(2,6-dimetil-4-morfolinilcarbonil)-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂

Exemplo 101: Cloridrato de N-(3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



(a) Ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

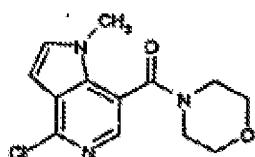


A uma solução de éster metílico do ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (0,5 g), em

metanol (20 mL) foi adicionada uma solução aquosa a 2 M de hidróxido de sódio (2 mL) e a mistura foi aquecida até refluxo durante 4 horas. O metanol foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em água (50 mL) e acidificado até pH 1 utilizando ácido clorídrico aquoso a 2 M. Foi adicionado cloreto de sódio sólido para saturar a fase aquosa, a solução foi extraída com tetra-hidrofuran (2 x 50 mL). As fases de tetra-hidrofuran foram combinadas e evaporadas para proporcionar o composto do título (460 mg).

RMN (MeOD) δ 3,95 (3H, s), 6,69 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,37 (1H, s), 13,60 (1H, bs).

(b) 4-Cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.

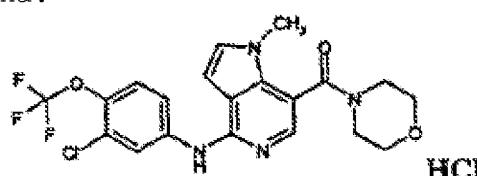


A uma solução de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (660 mg) em dimetilformamida (10 mL) foi adicionada 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (1,21 g), 1-hidroxibenzotriazole (0,86 g), N-etilmorfolina (0,8 mL) e morfolina (0,55 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída três

vezes com acetato de etilo. As fases de acetato de etilo foram combinadas, lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secas ($MgSO_4$) e então evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (783 mg). Este foi utilizado sem purificação adicional.

LC/MS $[MH^+]$ 280 consistente com a fórmula molecular $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O_2$.

(c) Cloridrato de *N*-(3-cloro-4-[(trifluorometil)-oxi]fenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



Uma mistura de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridina (100 mg), 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina (152 mg) e ácido metanossulfônico (47 μ L) em 1,4-dioxano (1,5 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante 30 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em diclorometano, lavado com água, seco (Na_2SO_4) e evaporado. O resíduo foi purificado por MDAP para proporcionar a base livre na forma de um sólido branco (97 mg). Esta foi dissolvida em metanol e numa solução de ácido clorídrico a 1,0 M em éter dietílico (0,3 mL) e, após evaporação, proporcionou o

composto do título na forma de um sólido branco (100 mg).

LC/MS [MH⁺] 455 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₁₈³⁵ClF₃N₄O₃.

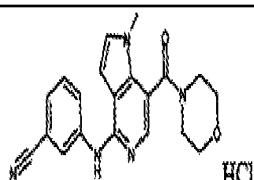
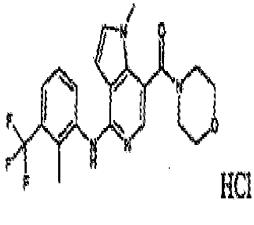
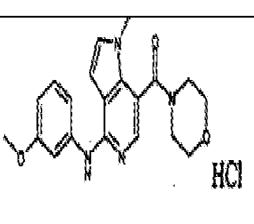
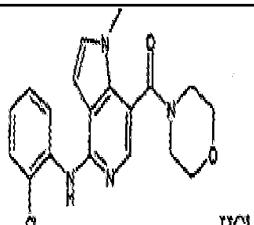
Os Exemplos no Quadro seguinte foram preparados de uma forma similar à do Exemplo 101(c) a partir de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]-piridina e a anilina adequada disponível comercialmente. Os tempos de reacção sob micro-ondas foram tanto 30 como 60 minutos. Poderão ser utilizados diclorometano ou acetato de etilo no processamento aquoso que poderá ser lavado com bicarbonato de sódio saturado antes da lavagem com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e/ou água e antes da secagem com um agente de secagem. Os Exemplos poderão ser purificados por MDAP sem o processamento aquoso e antes do tratamento com ácido clorídrico a 1,0 M em éter dietílico, os compostos poderão ser dissolvidos em metanol, etanol, acetato de etilo, metanol/diclorometano ou diclorometano. O Exemplo 162 foi purificado por cromatografia em coluna de fase inversa num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 5%-55% de acetonitrilo/água.

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
102		Cloridrato de N-(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
103		Cloridrato de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
104		Cloridrato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
105		Cloridrato de N-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
106		Cloridrato de N-[4-cloro-3-(trifluoromethyl)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂

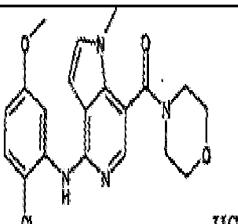
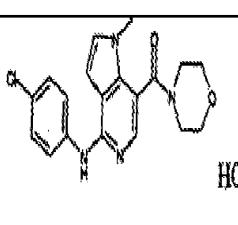
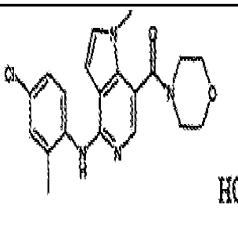
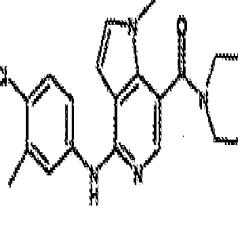
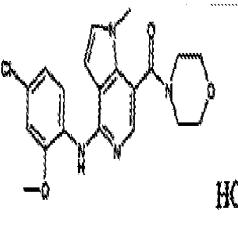
(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
107		Cloridrato de N-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
108		Cloridrato de N-(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂
109		Cloridrato de 1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃
110		Cloridrato de N-(4-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 415 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
111		Cloridrato de N-(3,4-dimetilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂

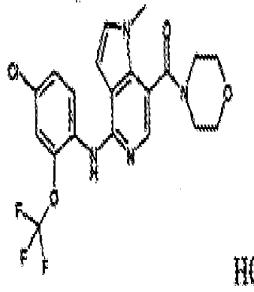
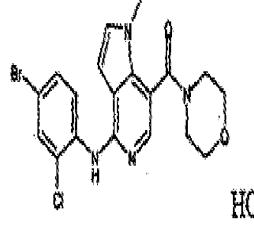
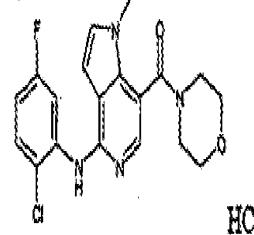
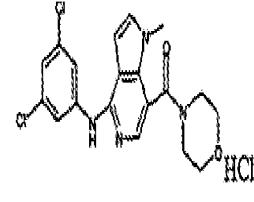
(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
112		Cloridrato de 3-[(1-metil-7-(4-morfolinil)carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-yl]amino)benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 362 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂
113		Cloridrato de 1-metil-N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinil)carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
114		Cloridrato de 1-metil-N-[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-morfolinil)carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 367 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃
115		Cloridrato de N-(2-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinil)carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂

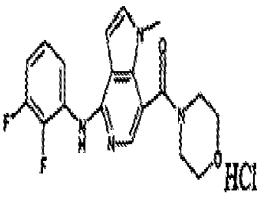
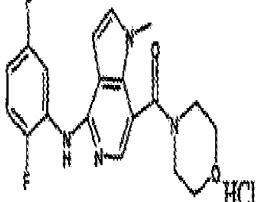
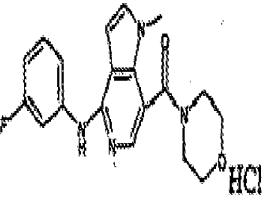
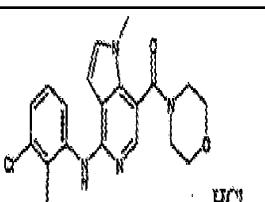
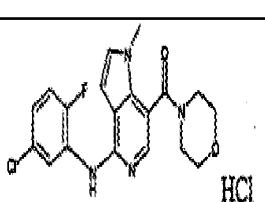
(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
116		Cloridrato de N-[2-cloro-5-(metilo- xi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcar- bonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
117		Cloridrato de N-(4-clorofenil)-1-metil-7- (4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2- c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 371 C ₁₉ H ₁₉ ³⁵ ClN ₄ O ₂
118		Cloridrato de N-(4-cloro-2-metilfenil)-1- metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H- pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
119		Cloridrato de N-(4-cloro-3-metilfenil)-1- metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H- pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
120		Cloridrato de N-[4-cloro-2-(metiloxi)- fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)- 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
121		Cloridrato de N-[4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
122		Cloridrato de N-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₂
123		Cloridrato de N-(2-cloro-5-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
124		Cloridrato de N-(3,5-diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₂

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
125		Cloridrato de N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
126		Cloridrato de N-(2,5-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
127		Cloridrato de N-(3-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 355 C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂
128		Cloridrato de N-(3-cloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
129		Cloridrato de N-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
130		Cloridrato de 2-cloro-4-[(1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)amino]benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 396 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClN ₅ O ₂
131		Cloridrato de N-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
132		Cloridrato de N-[5-cloro-2-(metiloxi)-fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
133		Cloridrato de N-(5-cloro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
134		Cloridrato de N-[3-cloro-4-(metiloxi)-fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
135		Cloridrato de N-(4-bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 451 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ Br ³⁵ ClN ₄ O ₂
136		Cloridrato de N-[3-cloro-2-(metiloxi)-fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 401 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₃
137		Cloridrato de N-(3-cloro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
138		Cloridrato de N-(2-cloro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
139		Cloridrato de N-(2-cloro-5-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS RT = 1,66 min [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂

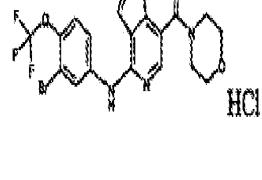
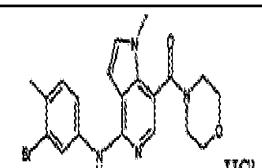
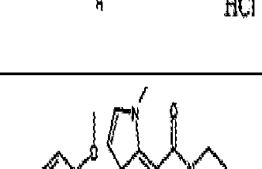
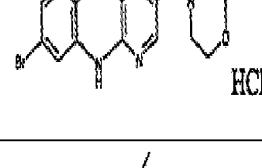
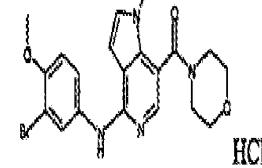
(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
140		Cloridrato de N-[2-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 455 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₃
141		Cloridrato de N-(2-cloro-3-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O ₂
142		Cloridrato de N-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 403 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O ₂
143		Cloridrato de N-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
144		Cloridrato de N-(2,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
145		Cloridrato de N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
146		Cloridrato de N-(5-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
147		Cloridrato de N-(3-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
148		Cloridrato de N-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
149		Cloridrato de N-[3-bromo-5-(trifluoromethyl)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 483 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₂

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
150		Cloridrato de N-[3-bromo-4-[(trifluorometil)oxi]fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 499 $C_{20}H_{18}^{79}BrF_3N_4O_3$
151		Cloridrato de N-(3-bromo-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 $C_{20}H_{21}^{79}BrN_4O_2$
152		Cloridrato de N-[5-bromo-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 445 $C_{20}H_{21}^{79}BrN_4O_3$
153		Cloridrato de N-[3-bromo-4-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 445 $C_{20}H_{21}^{79}BrN_4O_3$
154		Cloridrato de 1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 $C_{20}H_{19}F_3N_4O_2$

(continuação)

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
160		Cloridrato de 1-metil-N-[3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃
161		Cloridrato de N-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
162		Cloridrato de 2-bromo-4-{[1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-yl]amino}benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 440 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrN ₅ O ₂
163		Cloridrato de N-(5-bromo-2-fluorophenyl)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
164		Cloridrato de 1-metil-N-[3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
165		Cloridrato de 1-metil-N-[2-metil-5-(trifluoromethyl)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
166		Cloridrato de 1-metil-N-[4-metil-3-(trifluoromethyl)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂
167		Cloridrato de N-[3,5-bis(trifluoromethyl)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 473 C ₂₁ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂
168		Cloridrato de N-(4-bromo-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
169		Cloridrato de N-[4-bromo-2-[(trifluoromethyl)oxi]fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃

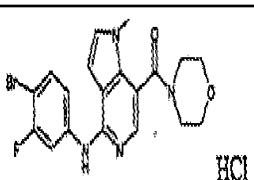
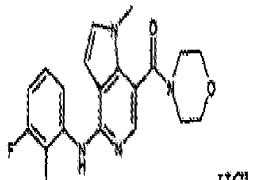
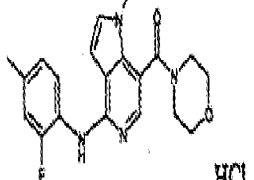
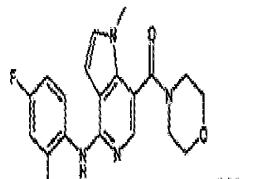
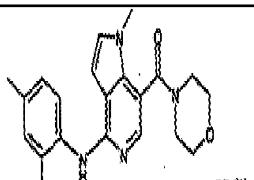
(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
170		Cloridrato de N-(4-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
171		Cloridrato de N-(2-bromo-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₀ H ₂₁ ⁷⁹ BrN ₄ O ₂
172		Cloridrato de N-{2-bromo-4-[(trifluoromethyl)oxi]fenil}-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 499 C ₂₀ H ₁₈ ⁷⁹ BrF ₃ N ₄ O ₃
173		Cloridrato de N-(2-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₁₉ H ₁₈ ⁷⁹ BrFN ₄ O ₂
174		Cloridrato de N-(3-fluoro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
175		Cloridrato de N-(5-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
176		Cloridrato de N-[3-fluoro-4-(metiloxi)-fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
177		Cloridrato de N-[5-fluoro-2-(metiloxi)-fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 385 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₃
178		Cloridrato de N-(3,5-difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂
179		Cloridrato de N-(2-bromo-5-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ BrFN ₄ O ₂

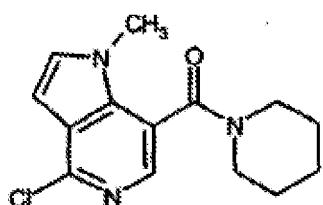
(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
180		Cloridrato de Cloridrato de N-(4-bromo-3-fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 435 C ₁₉ H ₁₈ ⁸¹ BrFN ₄ O ₂
181		Cloridrato de N-(3-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
182		Cloridrato de N-(2-fluoro-4-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
183		Cloridrato de N-(4-fluoro-2-metilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O ₂
184		Cloridrato de N-(2,4-dimetilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂

(continuação)

Exem. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
185		Cloridrato de 1-metil-N-[2-metil-4-(metoxi)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃
186		Cloridrato de N-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
187		Cloridrato de 1-metil-N-[2-metil-5-(metoxi)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 381 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃

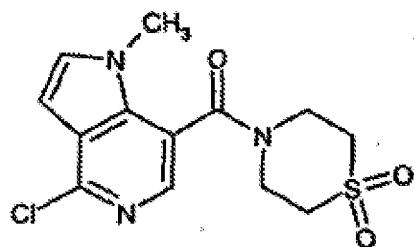
Descrição 1: 4-Cloro-1-metil-7-(1-piperidi-nilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.



Uma solução de cloreto de oxalilo (3,43 mL) em DCM (40 mL) foi arrefecida até 0°C e foi-lhe adicionado em porções ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (3,75 g) seguido da adição de DMF (4 gotas). A mistura reaccional foi agitada a 0°C durante 90 minutos, foi-lhe adicionado DCM (5 mL) e a agitação foi continuada durante mais 30 minutos. A mistura reaccional foi evaporada e o resíduo dissolvido em diclorometano (20 mL) e dimetilformamida (10 mL). Foram adicionados N-etilmorfolina (9,09 mL) seguida de piperidina (3,53 mL) e a mistura foi agitada a 0°C durante 45 minutos. A mistura reaccional foi evaporada e o resíduo dissolvido em EtOAc (150 mL). A fase orgânica foi lavada com água (100 mL), bicarbonato de sódio (3 x 100 mL) e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (30 mL) e então seca ($MgSO_4$) e evaporada até um óleo amarelo. O óleo foi triturado com éter dietílico, e o sólido foi filtrado e seco a 60°C sob vácuo, para proporcionar o composto do título (3,95 g).

LC/MS $[MH^+]$ 278 consistente com a fórmula molecular $C_{14}H_{16}^{35}ClN_3O$.

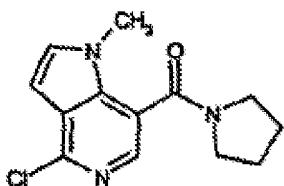
Descrição 2: 4-Cloro-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.



A uma solução de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (726 mg) em dimetilformamida (12 mL) foi adicionada 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,73 g), 1-hidroxibenzotriazole (0,52 g), N-etilmorfolina (0,48 mL) e cloridrato de 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,66 g). A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases de acetato de etilo foram combinadas, lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secas ($MgSO_4$) e então evaporadas. O resíduo foi triturado com éter dietílico/n-hexano e filtrado para proporcionar o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (0,907 g).

LC/MS $[MH^+]$ 328 consistente com a fórmula molecular $C_{13}H_{14}^{35}ClN_3O_3S$.

Descrição 3: 4-Cloro-1-metil-7-(1-pirrolidinil)carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.



A uma solução de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (0,84 mg) em dimetilformamida (20 mL) foi adicionado 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-estilcarbodiimida (0,92 g), 1-hidroxibenzotriazole (0,65 g), N-etilmorfolina (0,61 mL) e pirrolidina (0,4 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases de acetato de etilo foram combinadas, lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secas (MgSO_4) e então evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna numa coluna de sílica Biotage 25M eluindo com diclorometano/etanol/amoníaco a 97:3:0,3 para proporcionar o composto do título na forma de um óleo amarelo pálido (0,72 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 264 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{13}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$.

Os Exemplos no quadro seguinte foram preparados de uma forma similar à do Exemplo 101 a partir de 4-cloro-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina ou de 4-cloro-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina ou de 4-cloro-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina e da anilina adequada disponível comercialmente. Os tempos de reacção em micro-ondas foram tanto 30 como 60 minutos. Poderão ser

utilizados diclorometano ou acetato de etilo no processamento aquoso. Antes do tratamento com ácido clorídrico a 1,0 M em éter dietílico, os compostos poderão ser dissolvidos em metanol, acetato de etilo, metanol/diclorometano, diclorometano ou acetato de etilo/etanol. O Exemplo 195 foi purificado adicionalmente por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 50%-100% de acetato de etilo/n-hexano.

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
188		Cloridrato de N-(3-bromo-fenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 413/415 C ₂₀ H ₂₁ BrN ₄ O
189		Cloridrato de N-(4-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O
190		Cloridrato de 1-metil-N-[3-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
191		Cloridrato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O
192		Cloridrato de 1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 419 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂

(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
193		Cloridrato de 1-metil-N-[3-(metiloxi)-5-(trifluorometil)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₄ O ₂
194		Cloridrato de N-(3-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 353 C ₂₀ H ₂₁ FN ₄ O
195		Cloridrato de 3-[(1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)amino]benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 360 C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O
196		Cloridrato de N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₂ FN ₄ O ₂
197		Cloridrato de N-[5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₂ FN ₄ O ₂
198		Cloridrato de N-(4-cloro-fenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 369 C ₂₀ H ₂₁ ³⁵ ClN ₄ O
199		Cloridrato de N-(4-cloro-2-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 453 C ₂₁ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂

(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
200		Cloridrato de N-[4-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
201		Cloridrato de N-[5-cloro-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
202		Cloridrato de N-[4-cloro-5-metil-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 413 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₂
203		Cloridrato de N-(5-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 387 C ₂₀ H ₂₀ ³⁵ ClFN ₄ O
204		Cloridrato de N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 371 C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₄ O
205		Cloridrato de 2-cloro-4-[(1-metil-7-(1-piperidinyl)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ylamino)benzyl]benzonitrile	LCMS [MH ⁺] 394 C ₂₁ H ₂₀ ³⁵ ClN ₅ O
206		Cloridrato de N-[3,5-bis(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃

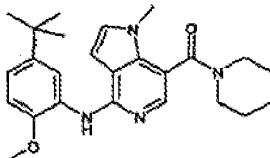
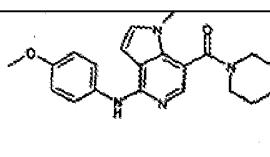
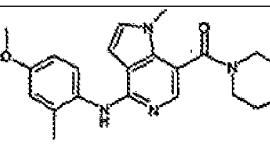
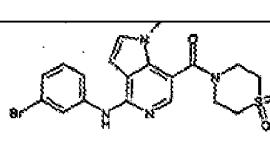
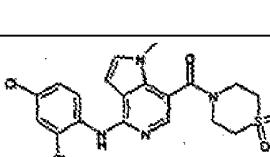
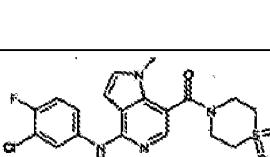
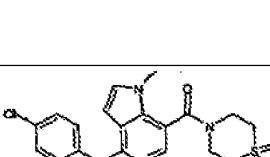
(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
207		Cloridrato de N-[2-cloro-5-(methylsulfonyl)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
208		Cloridrato de N-[3-cloro-2-(methylsulfonyl)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
209		Cloridrato de N-[3-cloro-4-(methylsulfonyl)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₂₁ H ₂₃ ³⁵ ClN ₄ O ₂
210		Cloridrato de N-[3-fluoro-4-(methylsulfonyl)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 383 C ₂₁ H ₂₃ FN ₄ O ₂
211		Cloridrato de 1-metil-N-[2-(methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)fenil]-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂
212		Cloridrato de N-[2,5-bis(methylsulfonyl)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃

(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
213		Cloridrato de 1-metil-N-[5-metil-2-(methylsiloxy)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
214		Cloridrato de N-[2,4-bis(methylsiloxy)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
215		Cloridrato de N-[2,3-bis(methylsiloxy)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
216		Cloridrato de 1-metil-N-[4-(methylsiloxy)-3-(trifluoromethyl)fenil]-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 433 C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂
217		Cloridrato de N-[3,4-bis(methylsiloxy)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 395 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃
218		Cloridrato de N-[4-cloro-2,5-bis(methylsiloxy)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 429 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClN ₄ O ₃

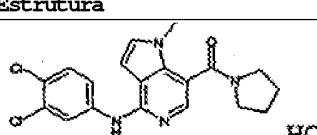
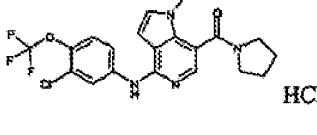
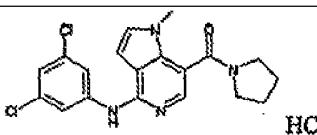
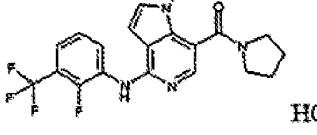
(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
219		Cloridrato de N-[5-(1,1-dimetiletil)-2-(metiloxi)fenil]-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 421 C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂
220		Cloridrato de 1-metil-N-[4-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 365 C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂
221		Cloridrato de 1-metil-N-[2-metil-4-(metiloxi)fenil]-7-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 379 C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂
222		Cloridrato de N-(3-bromofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 463 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O ₃ S
223		Cloridrato de N-(2,4-diclorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 453 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
224		Cloridrato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₃ S
225		Cloridrato de N-(4-cloro-2-fluorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 437 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O ₃ S

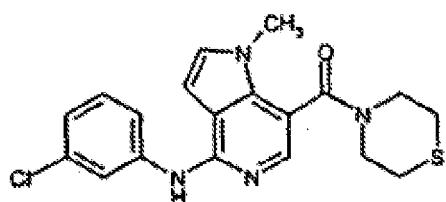
(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
226		Cloridrato de N-(3,4-diclorofenil)-7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 453 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S
227		Cloridrato de 7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 469 C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₃ S
228		Cloridrato de 3-[(7-[(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)amino]benzonitrilo	LCMS [MH ⁺] 410 C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ S
229		Cloridrato de N-(3-bromo-fenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 399 C ₁₉ H ₁₉ ⁷⁹ BrN ₄ O
230		Cloridrato de N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 373 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ ClFN ₄ O
231		Cloridrato de 1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 405 C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₄ O ₂
232		Cloridrato de N-(2,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O

(continuação)

Exemp. N.º	Estrutura	Nome do Composto	Dados
233		Cloridrato de N-(3,4-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
234		Cloridrato de N-(3-cloro-4-[(trifluorometil)oxi]fenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 439 C ₂₀ H ₁₈ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
235		Cloridrato de N-(3,5-diclorofenil)-1-metil-7-(1-pirrolidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 389 C ₁₉ H ₁₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O
236		Cloridrato de N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(1-pirrolidinylcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina	LCMS [MH ⁺] 407 C ₂₀ H ₁₈ F ₄ N ₄ O

Exemplo 237: N-(3-Clorofenil)-1-metil-7-(4-tiomorfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.

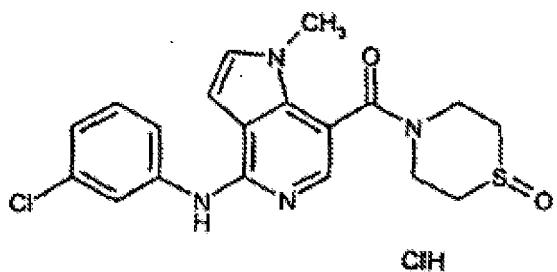


A uma solução de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (0,2 g) em dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,15 g), 1-hidroxibenzotri-

azole (0,14 g), N-etilmorfolina (0,34 mL) e tiomorfolina (0,13 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases de acetato de etilo foram combinadas, lavadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio seguida de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca ($MgSO_4$) e evaporada. O resíduo foi purificado por MDAP para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (236 mg).

LC/MS $[MH^+]$ 387 consistente com a fórmula molecular $C_{19}H_{19}^{35}ClN_4OS$.

Exemplo 238: Cloridrato de N-(3-clorofenil)-1-metil-7-[(1-oxido-4-tiomorfolinil)carbonil]-1H-pirrolo-[3,2-c]piridin-4-amina.

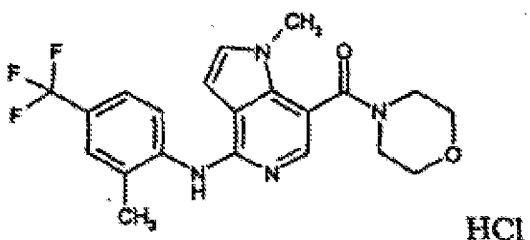


Uma solução de N-(3-clorofenil)-1-metil-7-(4-tiomorfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina (100 mg) em DCM (3 mL) foi arrefecida até $-78^{\circ}C$ e foi-lhe adicionado ácido meta-cloroperoxibenzóico (58 mg) e a mistura reaccional foi agitada sob árgon durante 30 minutos. A mistura reaccional foi separada entre diclorometano e água e a fase orgânica foi separada. A fase orgânica foi

então lavada três vezes com água, com uma solução aquosa de sulfito de sódio, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi purificado por MDAP para proporcionar a base livre na forma de um sólido branco (84 mg). Este foi dissolvido em metanol e numa solução a 1,0 M de ácido clorídrico em éter dietílico (0,5 mL) que, após evaporação, proporcionou o composto do título na forma de um sólido branco (85 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 403 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$.

Exemplo 239: 1-Metil-N-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.

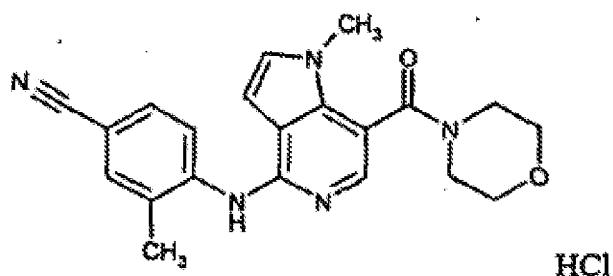


Uma mistura de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (100 mg), 2-metil-4-trifluorometilanilina (60 μL), carbonato de césio (163 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (7 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5 mg) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida até 100°C sob árgon de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano e lavada com água seguida de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, então seca (MgSO_4), filtrada e evaporada. A purificação e formação do sal foram como descrito no

Exemplo 101 para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido branco (52 mg).

LC/MS [MH⁺] 419 consistente com a fórmula molecular C₂₁H₂₁F₃N₄O₂.

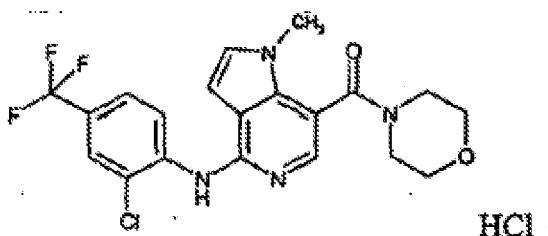
Exemplo 240: 3-Metil-4-[(1-metil-7-(4-morfolinil-carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il]amino]benzonitrilo.



Uma mistura de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinil-carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (100 mg), 4-amino-3-metilbenzonitrilo (57 mg), carbonato de césio (163 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (7 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (5 mg) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida até 100°C sob árgon de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano e lavada com água, seguida de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, então seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com metanol/dimetilsulfóxido/éter dietílico a 2:1:1 para render um sólido esbranquiçado. Este foi dissolvido em metanol/diclorometano a 1:1 e numa solução a 1,0 M de ácido clorídrico em éter dietílico (1,4 mL) e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado (36 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 376 (MgSO_4) consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$.

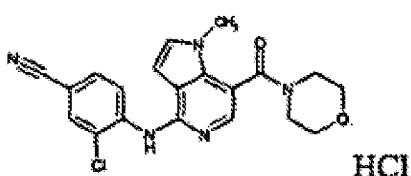
Exemplo 241: Cloridrato de *N*-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



Uma mistura de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridina (100 mg), 2-cloro-4-trifluorometilanilina (80 mg), carbonato de césio (168 mg), tris(dibenzildenoacetona)dipaládio(0) (3,4 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,3 mg) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida até 100°C sob azoto durante 2 horas. Foi adicionado tris(dibenzildenoacetona)dipaládio(0) (10 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (7 mg) e continuou-se o aquecimento a 100°C sob azoto de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano e lavada com água e então seca (MgSO_4), filtrada e evapora. A purificação e formação do sal foram como descrito no Exemplo 101 para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido branco (64 mg).

LC/MS $t = 2,14$ minutos, $[\text{MH}^+]$ 439 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{35}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$.

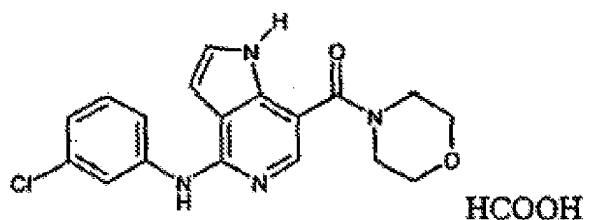
Exemplo 242: Cloridrato de 3-cloro-4-[(1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-il)amino]benzonitrilo.



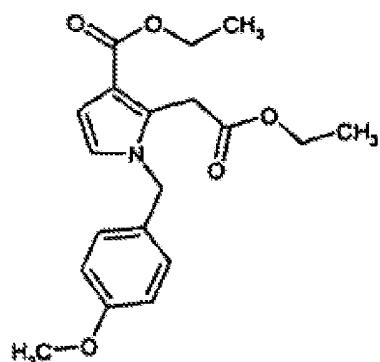
Uma mistura de 4-cloro-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (100 mg), 2-cloro-4-cianoanilina (60 mg), carbonato de césio (168 mg), tris(dibenzildenoacetona)dipaládio(0) (15 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) em 1,4-dioxano (2 mL) foi aquecida até 100°C sob azoto durante 2 horas. Foi adicionado tris(dibenzildenoacetona)dipaládio(0) (15 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) e foi continuado o aquecimento a 100°C sob azoto de um dia para o outro. Adicionou-se tris(dibenzildenoacetona)dipaládio(0) (15 mg) e 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (10 mg) e continuou-se o aquecimento a 100°C sob azoto de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano e lavada com água e então seca ($MgSO_4$), filtrada e evaporada. Foi purificada por trituração com metanol:DMSO a 1:1 lavando o sólido filtrado com metanol. A formação do sal foi como descrito no Exemplo 101 para proporcionar o composto do título na forma de um sólido amarelo pálido (27 mg).

LC/MS $t = 1,89$ minutos, $[MH^+]$ 396 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{18}^{35}ClN_5O_2$.

Exemplo 243: Formato de N-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



a) 2-[2-(Etiloxi)-2-oxoetil]-1-{[4-(metiloxi)-fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo.

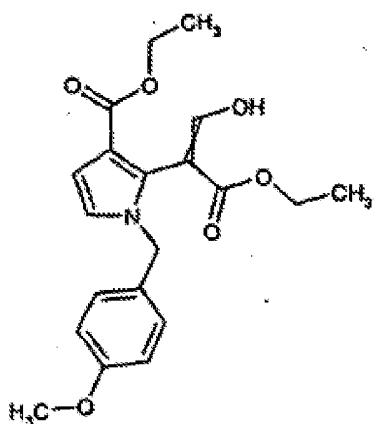


Uma solução de ácido dietil-1,3-acetonadicarbonílico (27,0 mL) em 1,4-dioxano (60 mL) foi adicionada a 4-metoxibenzilamina (104,1 mL) a -10°C e a mistura reacional foi deixada aquecer até 5°C. Foi-lhe então adicionado gota a gota cloroacetaldeído frio (32,1 mL) ao longo de 1,5 horas mantendo a temperatura a 15-17°C. A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi evaporada e o resíduo foi separado entre acetato de etilo e uma solução aquosa a 2 M de ácido clorídrico. A fase aquosa foi removida e extraída duas vezes com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secas ($MgSO_4$). A

solução foi evaporada e o resíduo purificado utilizando Biotage Flash 75L eluindo com acetato de etilo a 20%/n-hexano para proporcionar o composto do título na forma de agulhas brancas (9,44 g).

LCMS [MH⁺] 346 consistente com a fórmula molecular C₁₉H₂₃NO₅.

b) 2-{1-[(Etiloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo.

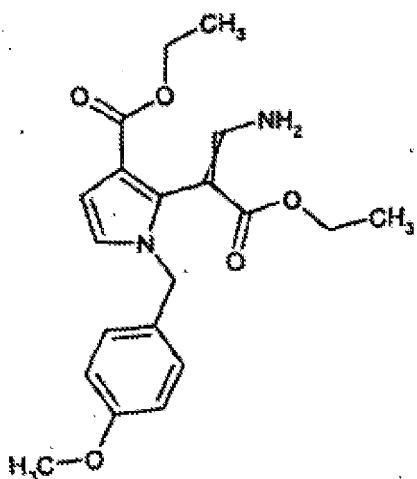


Agitou-se à temperatura ambiente e sob árgon 2-[2-(etiloxi)-2-oxoetil]-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo (6,1 g) em tetra-hidrofurano seco (100 mL). Foi-lhe adicionado em porções hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 23,0 g) e a agitação foi continuada durante 20 minutos após o final da adição. Foi adicionado formato de etilo (3 mL) à mistura reaccional e agitou-se durante 45 minutos, após os quais se observou uma exotérmica, controlada pelo arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura ambiente com um banho de gelo. A mistura reaccional foi agitada durante mais 90 minutos e então foi-lhe adicionado formato de etilo (3 mL) e a mistura foi agitada de um dia para o outro. A mistura

reaccional foi arrefecida num banho de gelo e a reacção foi parada pela adição de uma quantidade mínima de etanol, e então foi evaporada. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e cloreto de amónio saturado, a fase aquosa foi removida e acidificada até pH 1 com uma solução aquosa a 2 M de ácido clorídrico. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secas ($MgSO_4$). O solvente foi evaporado para proporcionar um óleo consistindo de duas fases. A fase superior foi descartada e a fase inferior foi isolada para proporcionar o composto do título na forma de um óleo castanho (6,59 g).

LC/MS $[MH^+]$ 374 consistente com os isómeros com a fórmula molecular $C_{20}H_{23}NO_6$.

c) 2-{2-Amino-1-[(etiloxi)carbonil]etenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo.

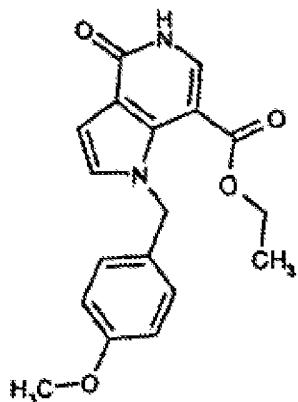


Uma mistura de 2-{1-[(etiloxi)carbonil]-2-hidro-

xietenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo (6,59 g), acetato de amónio (6,47 g) e etanol (80 mL) foi agitada a 60°C sob árgon durante 4 horas, à temperatura ambiente de um dia para o outro e então aquecida a 60°C durante mais uma hora. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado e o resíduo foi separado entre acetato de etilo e água, extraindo a fase aquosa, separada, três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas. O resíduo foi agitado em n-hexano durante 1 hora e então a mistura foi deixada repousar. O n-hexano foi retirado por decantação e o óleo foi seco para proporcionar o composto do título na forma de um óleo castanho (4,99 g).

LC/MS $[MH^+]$ 373 consistente com os isómeros com a fórmula molecular $C_{20}H_{24}N_2O_5$.

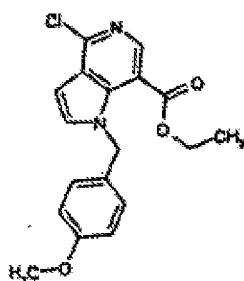
d) 1-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.



Uma mistura de 2-{2-amino-1-[(etiloxi)carbonil]-etenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo (0,2 g), terc-butóxido de sódio (26 mg) e dimetilformamida (2 mL) foi irradiada com micro-ondas a 160°C durante 8 minutos. O procedimento foi repetido numa escala de 2 g e de 3 g, as soluções arrefecidas foram combinadas, adicionadas lentamente a água gelada e então agitadas durante 25 minutos. Formou-se um precipitado que foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água. A fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido branco (3,00 g).

LC/MS [MH⁺] 327 consistente com a fórmula molecular $C_{18}H_{18}N_2O_4$.

e) 4-Cloro-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.

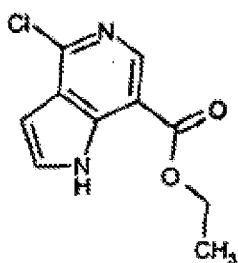


Aqueceram-se 1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-

4,5-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (2,90 g) e diclorofosfato de fenilo (18 mL) a 180 °C sob árgon durante 30 minutos. A mistura reaccional foi deixada arrefecer, foi vertida sobre água gelada, e neutralizada até pH 7 utilizando bicarbonato de sódio sólido. Foi adicionado acetato de etilo à mistura reaccional e o material insolúvel foi recolhido por filtração. A fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um óleo límpido (2,0 g).

LC/MS $[MH^+]$ 345 consistente com a fórmula molecular $C_{18}H_{17}^{35}ClN_2O_3$.

f) 4-Cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.

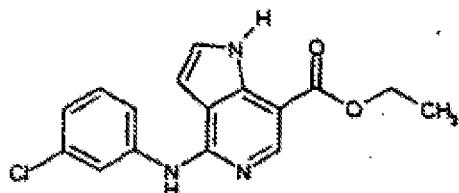


Uma solução de 4-cloro-1-{[4-(metiloxi)fenil]-metil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (2,00 g) em TFA (30 mL), anisole (1,84 mL), e ácido sulfúrico (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi adicionada a uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio a 0 °C e extraída

com acetato de etilo. A fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido castanho (0,49 g).

LC/MS $[MH^+]$ 225 consistente com a fórmula molecular $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$.

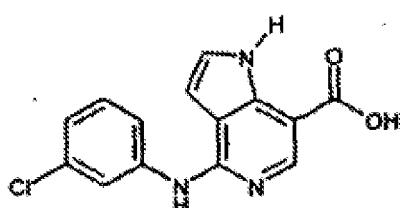
g) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.



Uma mistura de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (0,49 g), 3-cloroanilina (0,46 mL) e ácido metanossulfônico (0,28 mL) em 1,4-dioxano (10 mL) foi irradiada a 180°C durante 30 minutos com micro-ondas. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e água, a fase aquosa foi separada, basificada com uma solução aquosa a 2 M de bicarbonato de sódio e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um óleo castanho (0,91 g).

LC/MS $[MH^+]$ 316 consistente com a fórmula molecular $C_{16}H_{14}^{35}ClN_3O_2$.

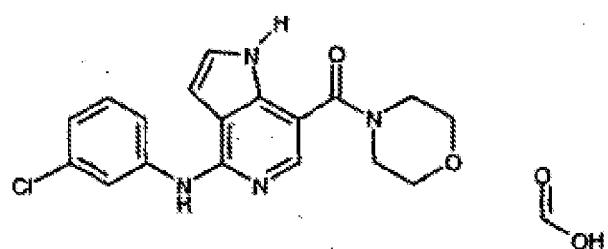
h) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Uma mistura de 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (0,34 g) e hidróxido de sódio a 2 M (1 mL) em metanol (3 mL) foi irradiada a 120°C durante 3 minutos com micro-ondas. O solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido numa solução aquosa a 2 M de hidróxido de sódio e lavado três vezes com éter dietílico. A fase aquosa foi separada e acidificada com uma solução aquosa a 2 M de ácido clorídrico. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico e então as fases aquosa e orgânica foram combinadas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido castanho (0,175 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 288 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{10}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

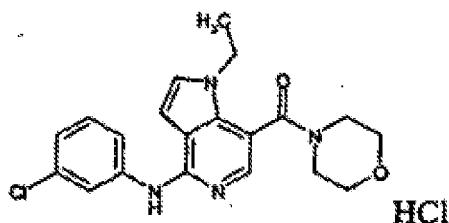
i) Formato de N-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinil-carbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



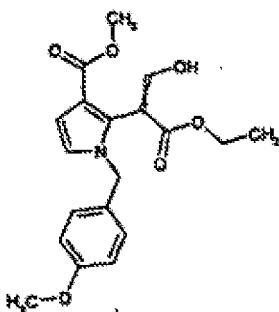
Uma solução de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (175 mg), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (140 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (108 mg), morfolina (106 μ L) e N-etilmorfolina (309 μ L) em dimetilformamida (3 mL) foi agitada sob argônio de um dia para o outro. A mistura reacional foi diluída com éter dietílico e lavada com água. A fase aquosa foi acidificada com uma solução aquosa a 2 M de ácido clorídrico e então extraída três vezes com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$) e evaporadas para proporcionarem um óleo castanho. A purificação por MDAP proporcionou o composto do título na forma de um óleo límpido (86 mg).

LC/MS [MH⁺] 357 consistente com a fórmula molecular $C_{18}H_{17}^{35}ClN_4O_2$.

Exemplo 244: Cloridrato de N-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



a) 2-{1-[(Etiloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.

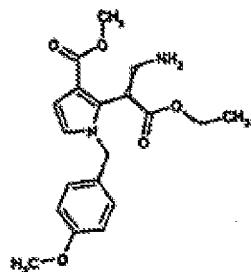


Agitou-se 2-[2-(etiloxy)-2-oxoetil]-1-{[4-(metiloxy)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de etilo (18,51 g) em tetra-hidrofurano seco (300 mL) à temperatura ambiente sob árgon. Foi-lhe adicionado, em porções, hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 70,0 g) e a agitação continuou durante 15 minutos após o fim da adição. Foi adicionado à mistura reaccional formato de etilo (9,12 mL) e agitou-se durante 30 minutos após o qual foi observada uma exotérmica, controlada arrefecendo a mistura reaccional até à temperatura ambiente com um banho de gelo. A mistura reaccional foi agitada durante mais 3,5 horas. A mistura reaccional foi arrefecida num banho de gelo e a reacção foi parada pela adição de uma quantidade mínima de metanol e então evaporada. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e cloreto de amónio saturado, a fase aquosa foi removida e acidificada até pH 1 com uma solução aquosa a 2 M de ácido clorídrico. A fase aquosa foi extraída três vezes com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secas ($MgSO_4$). O solvente foi evaporado para proporcionar um óleo consistindo de duas fases. A fase superior foi descartada e a fase inferior foi

isolada para proporcionar o composto do título na forma de um óleo castanho (17,6 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 374 consistente com os isómeros com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$.

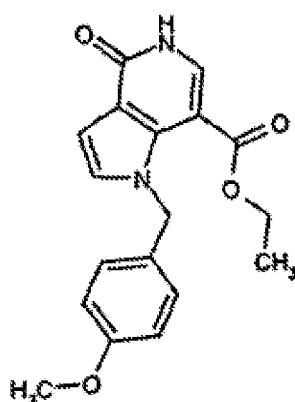
b) 2-{2-Amino-1-[(etiloxi)carbonil]etenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.



Uma mistura de 2-{1-[(etiloxi)carbonil]-2-hidroxietenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (17,6 g), acetato de amónio (17,2 g) e etanol (200 mL) foi agitada a 60°C sob argón durante 5 horas, e depois agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o resíduo foi separado entre acetato de etilo e água, extraíndo a fase aquosa, separada, três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então secas (MgSO_4), filtradas e evaporadas para proporcionar o composto do título na forma de um óleo castanho (17,7 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 359 consistente com os isómeros com a fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$.

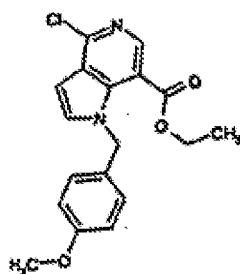
c) 1-{[4-(Metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.



Uma mistura de 2-{2-amino-1-[(etiloxi)carbonil]etenil}-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (2,95 g), *terc*-butóxido de sódio (0,38 g) e dimetilformamida (20 mL) foi irradiada com micro-ondas a 180°C durante 2,5 horas. O procedimento foi repetido cinco vezes, as soluções arrefecidas foram combinadas, adicionadas lentamente a água gelada e então agitadas durante 25 minutos. Formou-se um precipitado que foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com água. A fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido castanho (14,45 g).

LC/MS $[MH^+]$ 327 consistente com a fórmula molecular $C_{18}H_{18}N_2O_4$.

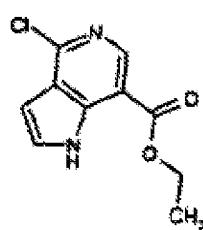
d) 4-Cloro-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 243(e) utilizando 1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (14,45 g) e diclorofosfato de fenilo (100 mL) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo amarelo (7,2 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 345 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$.

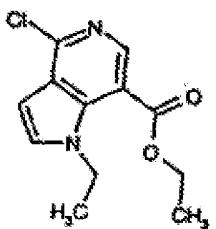
e) 4-Cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.



Uma solução de 4-cloro-1-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (1,00 g) em TFA (5 mL) e anisole (0,92 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Foi adicionado à mistura

reaccional ácido sulfúrico (5 gotas) e a agitação continuou durante 2 horas, e então foi adicionado ácido sulfúrico (2 mL) e a mistura reaccional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente. A solução foi adicionada a bicarbonato de sódio saturado a 0°C e extraiu-se com acetato de etilo. A fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um sólido castanho (0,50 g). LC/MS $[MH^+]$ 225 consistente com a fórmula molecular $C_{10}H_9^{35}ClN_2O_2$.

f) 4-Cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.

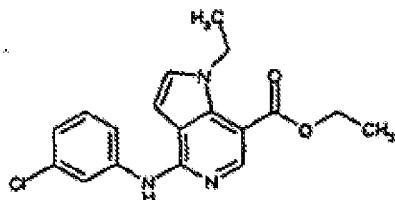


Dissolveu-se 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (0,10 g) em dimetilformamida (2 mL), arrefeceu-se até 0°C e adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo) (0,027 g). A mistura reaccional foi agitada durante 45 minutos a 0°C, deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante mais 45 minutos. A mistura reaccional foi arrefecida até 0°C, foi-lhe adicionado iodeto de etilo (0,039 mL), a mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, e agitada

durante 1 hora. A mistura reaccional foi separada entre acetato de etilo e água, a fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um óleo amarelo (0,095 g).

LC/MS $[MH^+]$ 253 consistente com a fórmula molecular $C_{12}H_{13}^{35}ClN_2O_2$.

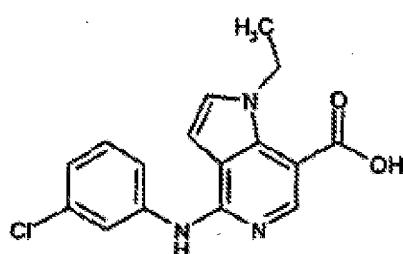
g) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-etil-1H-pirrolo-[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo.



Uma mistura de 4-cloro-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]-piridino-7-carboxilato de etilo (0,095 g), 3-cloroanilina (0,079 mL) e ácido metanossulfónico (0,049 mL) em 1,4-dioxano (2,5 mL) foi irradiada a 180°C durante 30 minutos com micro-ondas. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e água, a fase aquosa foi separada, basificada com uma solução aquosa a 2 M de bicarbonato de sódio e extraída três vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um óleo castanho (0,160 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 344 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{18}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

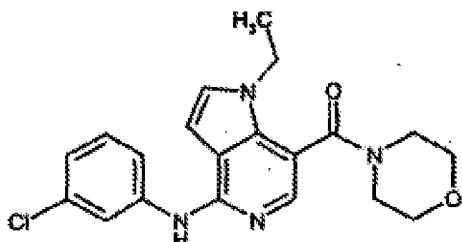
h) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Uma mistura de 4-[(3-clorofenil)amino]-1-etil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (0,160 g) e hidróxido de sódio a 2 M (0,5 mL) em metanol (1,5 mL) foi irradiada a 120°C durante 3 minutos com micro-ondas. O solvente foi evaporado e o resíduo separado entre acetato de etilo e água. A fase aquosa foi removida, acidificada até pH 1 e extraída com acetato de etilo três vezes. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4), filtradas e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um óleo branco (0,020 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 316 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

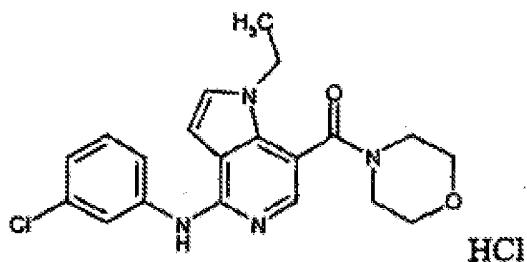
i) N-(3-Clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarboxil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



Uma solução de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-ethyl-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (20 mg), cloridrato de 1-ethyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (11 mg), morfolina (11 μ L) e N-etilmorfolina (32 μ L) em dimetilformamida (2 mL) foi agitada sob árgon de um dia para o outro. A mistura reaccional foi diluída com éter dietílico e lavada com água. A fase aquosa foi acidificada com uma solução aquosa a 2 M de ácido clorídrico e extraída três vezes com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$), e evaporadas para proporcionarem o composto do título na forma de um óleo amarelo (14 mg).

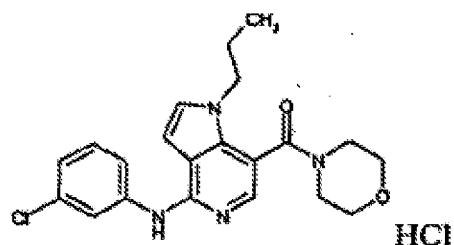
LC/MS $[MH^+]$ 385 consistente com a fórmula molecular $C_{20}H_{21}^{35}ClN_4O_2$.

j) Cloridrato de N-(3-clorofenil)-1-ethyl-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.

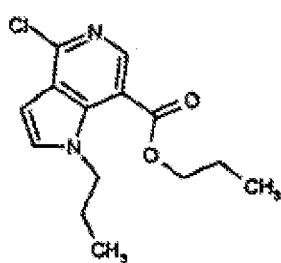


Dissolveu-se *N*-(3-clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina (14 mg) em éter dietílico (2 mL) e foi-lhe adicionada uma solução a 2 M de ácido clorídrico em éter dietílico para dar um precipitado sólido. O éter dietílico foi removido por decantação e o sólido seco por evaporação para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (9 mg). LC/MS [MH⁺] 385 consistente com a fórmula molecular C₂₀H₂₁³⁵ClN₄O₂.

Exemplo 245: Cloridrato de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



(a) 4-Cloro-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de propilo.

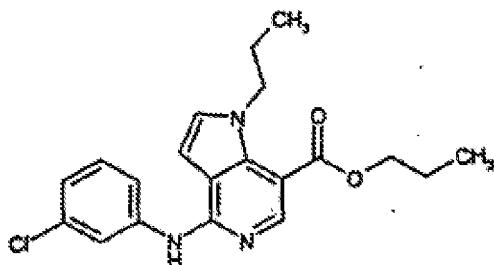


Preparado de uma forma similar à do Exemplo

244(f) utilizando 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de etilo (500 mg) e 1-iodopropano (0,48 mL). A purificação foi por cromatografia em coluna num Flashmaster II eluindo com um gradiente de 30%-70% de acetato de etilo/n-hexano para proporcionar o composto do título na forma de um óleo amarelo (110 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 281 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

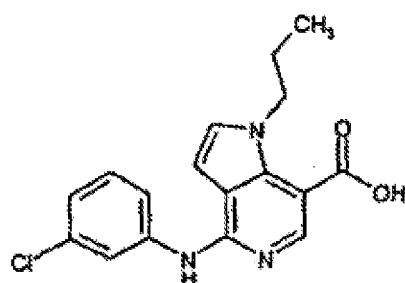
(b) 4-[(3-Clorofenil)amino]-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de propilo.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 244(g) utilizando 4-cloro-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de propilo (110 mg) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo amarelo (200 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 372 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

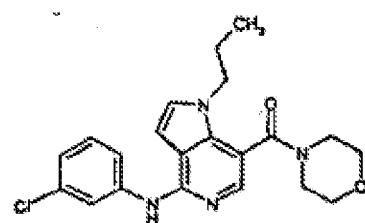
(c) Ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 244(h) utilizando 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de propilo (200 mg). A purificação foi por MDAP para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (16 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 330 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

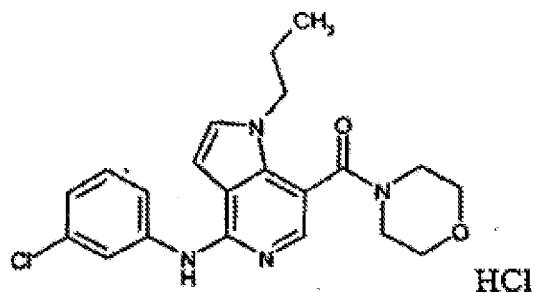
(d) *N*-(3-Clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



Preparado de uma forma similar à do Exemplo 244(i) utilizando ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-1-propil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (16 mg) agitando ao longo do fim-de-semana em vez de um dia para o outro para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (11 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]$ 399 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

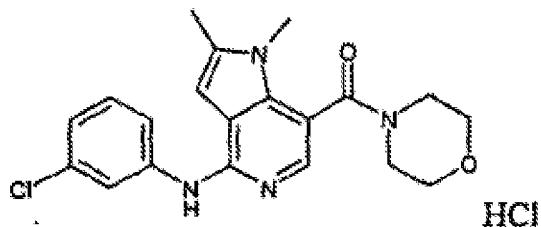
(e) Cloridrato de *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



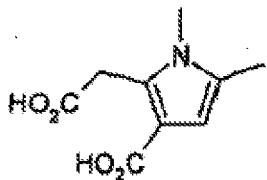
Preparado de uma forma similar à do Exemplo 244(j) utilizando *N*-(3-clorofenil)-7-(4-morfolinilcarbonil)-1-propil-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina (11 mg) para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (11 mg).

LC/MS 399 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{21}\text{H}_{23}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Exemplo 246: Cloridrato de *N*-(3-clorofenil)-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



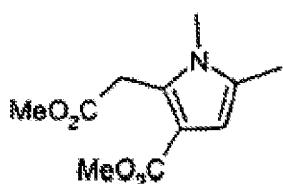
(a) Ácido 2-(carboximetil)-1,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxílico.



Uma mistura de 2-cloro-1,1-bis(metiloxi)propano (31 mL), 1,4-dioxano (20 mL), água (20 mL) e ácido clorídrico concentrado (7,2 mL) foi aquecida sob refluxo durante 30 minutos. Após arrefecimento num banho de gelo, foi-lhe adicionado bicarbonato de sódio (7,2 g) em porções. A mistura, que continha 2-cloropropionaldeído, foi agitada durante mais trinta minutos. Entretanto, arrefeceram-se num banho de gelo metilamina (a 40% em água, 110 mL) e água (20 mL) e foi-lhe adicionado ácido 1,3-acetonadícarboxílico (20 g) em porções enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 20°C. Após arrefecimento até 10°C, a solução contendo o 2-cloropropionaldeído foi adicionada lentamente enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 15°C. A mistura reaccional foi agitada a 15°C durante uma hora, e então à temperatura ambiente durante dezasseis horas. A mistura reaccional foi arrefecida, acidificada até pH 1 pela adição de ácido clorídrico a 5 N, e o sólido resultante foi recolhido por filtração. O sólido foi lavado com água gelada, e então com éter dietílico. Após secagem, o sólido foi lavado com éter dietílico, e então seco, para proporcionar o composto do título como um sólido cor de camurça (11,85 g).

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ 2,15 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 11,98 (br s, 2H).

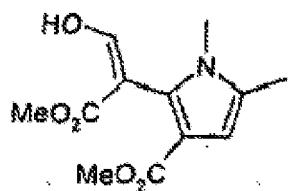
(b) 1,5-Dimetil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.



Uma mistura de ácido 2-(carboximetil)-1,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxílico (11,85 g), hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (5,7 g) e metanol (200 mL) foi aquecida sob refluxo durante trinta horas, e então evaporada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado duas vezes com bicarbonato de sódio saturado. As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO_4) e evaporadas. O produto em bruto foi cristalizado a partir de éter metil-terc-butílico para proporcionar o composto do título na forma de um sólido cor de camurça (2,63 g). As águas mães foram evaporadas e purificadas por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo/hexano) para proporcionar mais 3,38 g do composto do título.

RMN de ^1H (MeOD-d₄) δ 2,19 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 6,21 (s, 1H).

(c) 2-[1-Formil-2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.

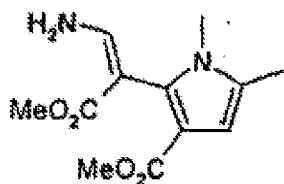


Adicionou-se, em porções, hidreto de sódio (2,29 g, dispersão a 60% em óleo mineral) a uma solução sob agitação de 1,5-dimetil-2-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (2,37 g) em tetra-hidrofuran (30 mL) a 20°C. Após quinze minutos, a mistura reaccional foi arrefecida até 10°C e foi-lhe adicionado formato de metilo (1,0 mL). Após dez minutos, foi-lhe adicionada uma mistura de metanol (0,05 mL) e tetra-hidrofuran (1 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante dezasseis horas. Após arrefecimento até 10°C, foi-lhe adicionado metanol (0,1 mL), a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. Após arrefecimento num banho de gelo, foi-lhe adicionado metanol (8,4 mL) gota a gota, a mistura foi agitada durante mais quinze minutos, e então foi evaporada. O resíduo foi separado entre acetato de etilo e cloreto de amónio aquoso, e então acidificado pela adição de ácido clorídrico a 5 N. A fase aquosa foi extraída com uma segunda porção de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas ($MgSO_4$) e evaporadas. O resíduo sólido foi lavado com

hexano e então seco para dar o composto do título (2,59 g) na forma de uma mistura tautomérica.

RMN de ^1H (MeOD-d₄) δ 2,21, 2,22 (s+s, 3H), 3,31, 3,34 (s+s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,67, 3,71 (s+s, 3H), 6,26, 6,28 (s+s, 1H), 7,22, 7,92 (s+s, 1H).

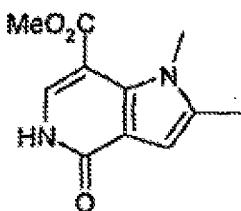
(d) 2-{2-Amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo.



Uma mistura de 2-[1-formil-2-(metiloxi)-2-oxo-etyl]-1,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (2,59 g), acetato de amónio (4,0 g) e metanol (50 mL) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado e o resíduo foi separado entre acetato de etilo água. A fase aquosa foi extraída com mais 2 porções de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e evaporadas para proporcionarem o composto do título (2,5 g), na forma de uma mistura tautomérica.

RMN de ^1H (MeOD-d₄) δ 2,18, 2,22 (s+s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,66, (s, 3H), 6,21, 6,31 (s+s, 1H), 6,87, 7,78 (s+s, 1H).

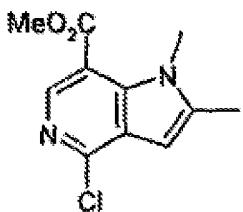
(e) 1,2-Dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirrolo-[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo.



Uma mistura de 2-{2-amino-1-[(metiloxi)carbonil]etenil}-1,5-dimetil-1H-pirrolo-3-carboxilato de metilo (1,42 g), terc-butóxido de potássio (0,13 g) e dimetil-formamida (10 mL) foi aquecida sob condições de micro-ondas a 160°C durante vinte minutos. O solvente foi evaporado e então o resíduo foi suspenso em água (20 mL). Foram-lhe adicionados ácido clorídrico a 2 N (0,5 mL), depois bicarbonato de sódio aquoso saturado (1 mL) e a mistura foi agitada durante uma hora. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com água, e então éter dietílico, e foi seco para proporcionar o composto do título (0,789 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,38 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 11,33 (s, 1H).

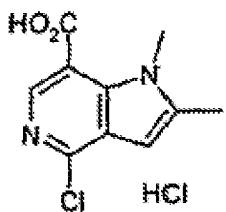
(f) 4-Cloro-1,2-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo.



Uma solução de 1,2-dimetil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo (1,311 g) em oxicloreto fosforoso (7 mL) foi aquecida sob refluxo durante quatro horas, e foi então evaporada sob pressão reduzida. O líquido residual foi adicionado a uma mistura de acetato de etilo e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi extraída com uma porção adicional de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e depois com água. Após se filtrar a mistura de água e acetato de etilo, a fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca ($MgSO_4$) e evaporada. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo/tolueno) proporcionou o composto do título na forma de um sólido creme claro (1,027 g).

LC/MS $[MH^+]$ 239 consistente com a fórmula molecular $C_{11}H_{11}^{35}ClN_2O_2$.

(g) Cloridrato do ácido 4-cloro-1,2-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico.

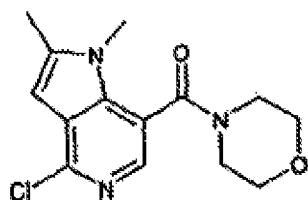


Uma solução de 4-cloro-1,2-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxilato de metilo (1,027 g) em ácido

clorídrico a 5 N foi aquecida sob condições de micro-ondas a 120°C durante uma hora e meia, e então evaporada até à secura para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco (1,087 g).

LC/MS $[\text{MH}^+]^+$ 225 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

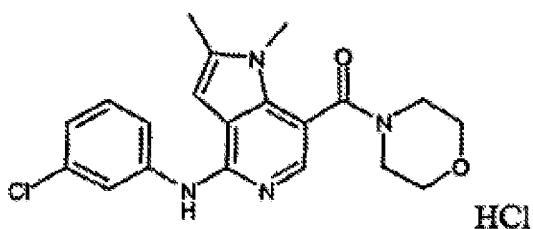
(h) 4-Cloro-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina.



A uma mistura de cloridrato do ácido 4-cloro-1,2-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (60 mg), *N,N*-di-isopropiletilamina (0,2 mL) e morfolina (0,04 mL) em dimetilformamida seca (2 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (131 mg). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com bicarbonato de sódio saturado e água, seca (MgSO_4), filtrada e evaporada para proporcionar o composto do título na forma de uma espuma branca (68 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]^+$ 294 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

(i) Cloridrato de *N*-(3-clorofenil)-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina.



Uma mistura de 4-cloro-1,2-dimetil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridina (68 mg), 3-cloroanilina (0,05 mL) e ácido metanossulfônico (0,03 mL) em 1,4-dioxano seco foi aquecida sob condições de micro-ondas a 180°C durante quinze minutos. A mistura reaccional foi transferida para um balão de fundo redondo e evaporada. O resíduo foi separado entre acetato de etilo (10 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio e foi lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e água. A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$) e evaporada para proporcionar um óleo castanho. O óleo foi purificado por cromatografia Biotage sobre gel de sílica, carregando a coluna utilizando diclorometano e eluindo com acetato de etilo a 5%/hexano (200 mL) aumentando a percentagem de acetato de etilo para 20%, 50% e 100% para proporcionar uma espuma branca. A espuma foi dissolvida em acetato de etilo morno e tratada com ácido clorídrico a 1 M em éter dietílico. A mistura foi evaporada, e o resíduo triturado com éter dietílico para proporcionar um sólido branco que foi recuperado por filtração, lavado com éter dietílico e seco proporcionar o composto do título (59 mg).

LC/MS $[\text{MH}^+]^+$ 385 consistente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$.

Podem ser preparadas formulações para utilização farmacêutica, incorporando compostos da presente invenção, de várias formas e com numerosos excipientes. São dados abaixo exemplos de tais formulações.

Exemplo 247: Formulação Inalante.

Um composto com a fórmula (I), ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, (de 1 mg a 100 mg) é tornado num aerossol a partir de um inalador com dose medida para fornecer a quantidade desejada de fármaco por utilização.

Exemplo 248: Formulação para Comprimido.

Comprimidos/Ingredientes	Por Comprimido
1. Ingrediente Activo	40 mg
(Composto com a fórmula (I) ou derivado farmaceuticamente aceitável)	
2. Amido de milho	20 mg
3. Ácido algínico	20 mg
4. Alginato de sódio	20 mg
5. Estearato de magnésio	1,3 mg

Procedimento para formulação de comprimido:

Os ingredientes 1, 2, 3 e 4 são mesclados num

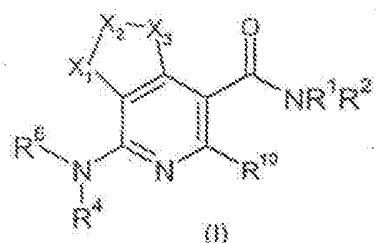
misturador/mesclador adequado. É adicionada água suficiente em porções à mistura com misturação cuidadosa após cada adição até que a massa esteja com uma consistência que permita a sua conversão para grânulos húmidos. A massa húmida é convertida em grânulos passando-a através de um granulador oscilante utilizando um crivo N.º 8 (2,38 mm). Os grânulos húmidos são então secos numa estufa a 140 °F (60°C) até à secura. Os grânulos secos são lubrificados com o ingrediente N.º 5, e os grânulos lubrificados são comprimidos numa prensa para comprimidos adequada.

Exemplo 249: Formulação Parentérica.

É preparada uma composição farmacêutica para administração parentérica dissolvendo uma quantidade apropriada de um composto com a fórmula (I) em polietilenglicol com aquecimento. Esta solução é então diluída com água para injecções Ph. Eur. (para 100 mL). A solução é então tornada estéril por filtração através de uma membrana de filtro de 0,22 micron e selada em contentores esterilizados.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a fórmula (I)



em que:

X_1 é NR^{12} e X_2 e X_3 conjuntamente formam um grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ ou X_3 é NR^{12} e X_2 e X_1 conjuntamente formam um grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$;

R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) e alquilo (C_1-C_6) substituído com halogéneo;

R^2 é hidrogénio ou $(CH_2)_mR^3$ em que m é 0 ou 1;

ou R^1 e R^2 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático de 4 a 8 membros substituído opcionalmente;

R^3 é um grupo heterociclico não aromático com 4 a 8 membros, um grupo cicloalquilo (C_3-C_8), um grupo alquilo (C_1-C_{10}), alcenilo (C_2-C_{10}), cicloalcenilo (C_3-C_8), alcinilo-

(C₂-C₁₀), cicloalcalcílico (C₃-C₈), de cadeia simples ou ramificada, ou fenilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído, ou R⁵;

R⁴ é seccionado a partir de hidrogénio, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alquilo (C₁-C₆) substituído com halogéneo, COCH₃, e SO₂Me;

R⁵ é



em que p é 0, 1 ou 2, e X é CH₂, O, S, ou SO₂;

R⁶ é fenilo não substituído ou substituído, cicloalquilo (C₃-C₆) não substituído ou substituído ou um anel heterociclico não aromático com 4 a 8 membros não substituído ou substituído;

ou R⁴ e R⁶ conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel heterociclico não aromático com 4 a 8 membros substituído opcionalmente;

R⁷ é OH, alcoxilo (C₁-C₆), NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹, NHSO₂R⁹ ou SO₂R⁹;

R^{8a} é H ou alquilo (C₁-C₆);

R^{8b} é H ou alquilo (C_1-C_6);

R⁹ é alquilo (C₁-C₆);

R^{10} é hidrogénio, alquilo (C_1-C_6) substituído ou não substituído ou cloro;

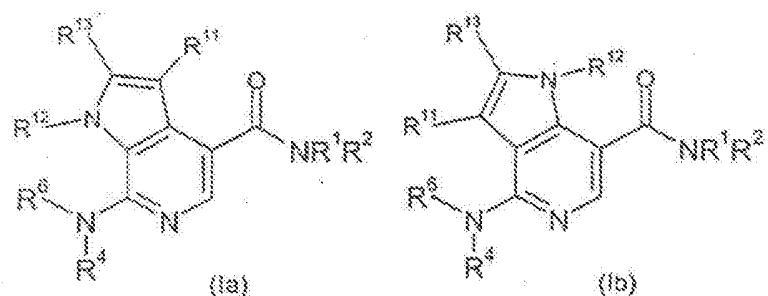
R^{11} é hidroqénio ou alquilo (C_1-C_6);

R^{12} é hidroqénio ou alquilo (C_1-C_6);

R^{13} é hidroqénio ou alquilo (C_1-C_6);

q é 0, 1 ou 2;

ou um seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que o composto não é (tetra-hidro-piran-4-il)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico ou (tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 3-metil-7-morfolin-4-il-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridino-4-carboxílico.



2. Composto como reivindicado na Reivindicação 1, em que o composto tem a fórmula (Ia) ou (Ib): em que R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{11} , R^{12} e R^{13} são como definido para os compostos com a fórmula (I).

3. Composto como reivindicado na Reivindicação 1 ou 2, em que R^1 é hidrogénio.

4. Composto como reivindicado em qualquer Reivindicação precedente, em que R^{13} é hidrogénio.

5. Composto como reivindicado em qualquer Reivindicação precedente, em que R^3 é um grupo heterociclico não aromático com 4 a 8 membros não substituído ou substituído, ou um grupo cicloalquilo (C_3-C_8), não substituído ou substituído.

6. Composto como reivindicado em qualquer Reivindicação precedente, em que R^4 é metilo ou hidrogénio.

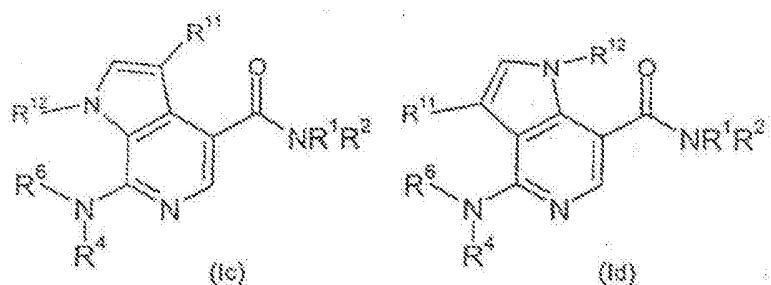
7. Composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1, 2, 4 e 6, em que R^1 e R^2 conjuntamente com o azoto ao qual estão ligados formam um anel morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, azapina, ou tiomorfolinil-s,s-dióxido.

8. Composto como reivindicado em qualquer Reivindicação precedente, em que R^6 é um fenilo, ciclo-hexilo ou tetra-hidropiranilo substituído.

9. Composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1, 3 a 8, em que R^{10} é hidrogénio.

10. Composto como reivindicado em qualquer Reivindicação precedente, em que R^{11} é metilo ou hidrogénio.

11. Composto com a fórmula (Ic) ou (Id):



em que

R^1 é seleccionado a partir de hidrogénio;

R^2 é $(CH_2)_mR^3$ onde m é 0 ou 1;

ou R^1 e R^2 conjuntamente com o N ao qual estão ligados formam um anel morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolino-s,s-dióxido, azetidinilo ou azapina, qualquer um dos quais pode estar não substituído ou substituído;

R^3 é seleccionado a partir de tetra-hidropiranilo, tetra-hidrofuranilo, um grupo cicloalquilo (C_3-C_6), um alquilo (C_1-C_6) de cadeia simples ou ramificada, ou um

grupo fenilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído;

R^4 é hidrogénio ou metilo;

R^6 é fenilo, cicloalquilo(C_3-C_6) ou tetra-hidropiranilo, qualquer dos quais pode estar não substituído ou substituído;

R^{11} é hidrogénio ou metilo;

R^{12} é hidrogénio ou metilo;

ou um seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável.

12. Composto seleccionado a partir dos Exemplos 1 a 21 e 24 a 245.

13. Composto seleccionado a partir de

1-[7-(3-Cloro-fenilamino)-3-metil-1*H*-pirrolo-[2,3-c]piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona;

1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo-[3,2-c]piridin-7-il]-1-piperidin-1-il-metanona;

1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo-[3,2-c]piridin-7-il]-1-morfolin-4-il-metanona;

1-[4-(3-Cloro-fenilamino)-1-metil-1*H*-pirrolo-[3,2-c]piridin-7-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;

Cloridrato de N-(3-bromofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3,4-Diclorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

1-Metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Fluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(4-Bromo-3-clorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Cloro-4-fluorofenil)-1-metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

1-Metil-7-(1-piperidinilcarbonil)-N-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N-(3-Clorofenil)-1-etil-7-(4-morfolinilcarbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

N- (3,5-Difluorofenil)-1-metil-7-(4-morfolinil-carbonil)-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridin-4-amina;

e seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmacêutica incluindo um composto como reivindicado em qualquer Reivindicação precedente ou um seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável.

15. Composição farmacêutica como reivindicado na Reivindicação 14, incluindo adicionalmente um seu veículo ou diluente farmacêutico.

16. Composição farmacêutica como reivindicado na Reivindicação 14 ou 15, incluindo adicionalmente um segundo agente terapêutico.

17. Composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 13 ou um seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável, para utilização em medicina veterinária ou humana.

18. Composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 13 ou um seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável, para utilização no tratamento de uma condição que seja mediada pela actividade do receptor de canabinóides 2.

19. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações de 1 a 13 ou um seu sal, éster, sal de tal éster, ou solvato farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um agente terapêutico para o tratamento de uma condição que seja mediada pela actividade do receptor de canabinóides 2.

20. Composto como reivindicado na Reivindicação 18 ou a utilização como reivindicado na Reivindicação 19, em que a condição que é mediada pela actividade do receptor de canabinóides 2, é uma perturbação imunitária, uma perturbação inflamatória, dor, artrite reumatóide, esclerose múltipla, osteoartrite ou osteoporose.

21. Composto ou utilização como reivindicado na Reivindicação 20, em que a dor é seleccionada a partir de dor inflamatória, dor visceral, dor cancerosa, dor neuropática, dor lombo-sagrada, músculo-esquelética, dor pós-operatória, dor aguda e enxaqueca.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 5112820 A
- EP 576357 A
- US 4826689 A, Violante & Fischer
- US 5145684 A, Liversidge
- US NOS298282 A, Na & Rajagopalan
- US 5302401 A, Liversidge
- US 5336507 A, Na & Rajagopalan
- US 5340564 A, Illig & Sarpatdar
- US 5346702 A, Na Rajagopalan
- US 5352459 A, Hollister
- US 5354560 A, Lovrecich
- US 5384124 A, Courteille
- US 5429824 A, June
- US 5503723 A, Ruddy
- US 5510118 A, Bosch
- US 5518 A, Bruno
- US 5518738 A, Eickhoff
- US 5534270 A, De Castro
- US 5536508 A, Canal
- US 5552160 A, Liversidge
- US 5560931 A, Eickhoff
- US 5560932 A, Bagchi
- US 5565188 A, Wong
- US 5571536 A, Eickhoff
- US 5573783 A, Desieno & Stetsko
- US NOS80579 A, Ruddy
- US 5585108 A, Ruddy
- US 5587143 A, Wong
- US 5591456 A, Franson
- US 5622938 A, Wong
- US 5662883 A, Bagchi
- US 5665331 A, Bagchi
- US NOS718919 A, Ruddy
- US 5747001 A, Wiedmann
- WO 9325190 A
- WO 9624336 A
- WO 9714407 A
- WO 9835666 A
- WO 9965469 A
- WO 0018374 A
- WO 0027369 A
- WO 0030615 A
- WO 0141760 A
- WO 0206196 A
- US 5474995 A
- US 5633272 A
- US 5466823 A
- US 6310099 B
- US 6291523 B
- WO 9625405 A
- WO 9738986 A
- WO 9803484 A
- WO 9714891 A
- WO 9912930 A
- WO 0026216 A
- WO 0052008 A
- WO 0038311 A
- WO 0158881 A
- WO 0218374 A
- WO 0342424 A
- WO 03080580 A
- US 5998428 A
- US 5449686 A
- US 5552438 A
- WO 9916766 A
- WO 9947505 A
- WO 0113953 A
- WO 9702037 A
- WO 9828319 A
- WO 9828311 A
- WO 9828312 A
- EP 105664 A, Bottaccio, Giorgio; Campolmi, Stefano; Carletti, Vittorio; Marchi, Marcello

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- L.E. HOLLISTER. Health Aspects of Cannabis. *Pharmacological Reviews*, 1986, vol. 38, 1-20
- WIRTH et al. Antiinflammatory Properties of Cannabichrome. *Life Science*, 1980, vol. 26, 1991-1995
- MATSUDA et al. Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA. *Nature*, 1990, vol. 346, 561-564
- MUNRO. Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids. *Nature*, 1993, vol. 365, 51-65
- ZHANG. *Eur J. Neurosci.*, 2003, vol. 17, 2750-2754
- NACKLEY. *J. Neurophys.*, 2004, vol. 92, 3562-3574

- **ELMES.** *Eur. J. Neurosci.*, 2004, vol. 20, 2311-2320
- **BERGE ; BIGHLEY ; MONKHOUSE.** *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19
- **LACHMAN et al.** The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 1986, 45
- **HOFGEN, N. et al.** *15th EFMC Int Symp Med Chem*, 06 September 1998, 98
- **LANDELLS, L.J. et al.** *Eur Resp J*, 19 September 1998, vol. 12 (28), 2393
- **TANABE SEIYAKU ; FUJI, K. et al.** *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, vol. 284 (1), 162
- **BROWN et al.** *Yeast*, 2000, vol. 16, 11-22
- **GUTHRIE ; FINK.** *Methods in Enzymology*, 1991, vol. 194
- **BOUABOULA M. ; DUSSOSSOY D. ; CASELLAS P.** Regulation of peripheral cannabinoid receptor CB2 phosphorylation by the inverse agonist SR 144528. Implications for receptor biological responses. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, vol. 274 (29), 20397-405
- **LEE, BANG-LIN ; YAMAMOTO, TAKAKAZU.** *Macromolecules*, 1999, vol. 32 (5), 1375-1382