

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

(21) **PI0613161-1 A2**



\* B R P I 0 6 1 3 1 6 1 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 26/04/2006  
(43) Data da Publicação: 21/12/2010  
(RPI 2085)

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 471/04  
A61K 31/437  
A61P 35/00

(54) Título: **PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES QUE AS CONTÊM, PROCESSO DE PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 26/04/2005 FR 05 04173

(73) Titular(es): AVENTIS PHARMA S.A.

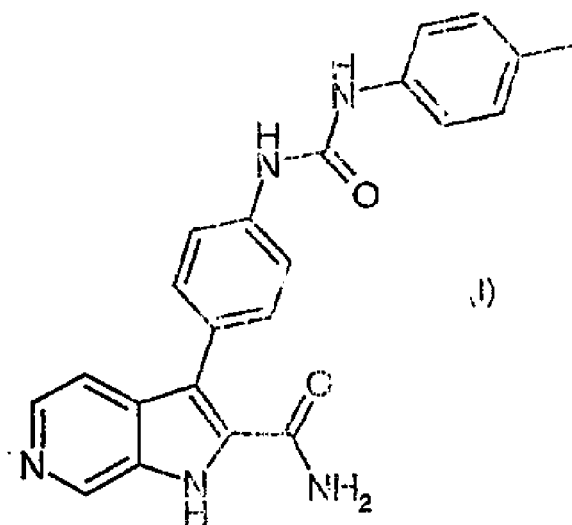
(72) Inventor(es): Baptiste Ronan, Catherine Souaille, Eric Bacque, Fabrice Viviani, Frank Halley, Michel Tabart, Pascal Desmazeau

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

(86) Pedido Internacional: PCT FR2006000925 de 26/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/114520 de 02/11/2006

(57) Resumo: PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES QUE AS CONTÊM, PROCESSO DE PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO. A presente invenção refere-se a pirrolopiridinas substituídas, composições que as contêm, processo de fabricação e utilização. A presente invenção refere-se notadamente ao preparo de pirrolopiridinas substituídas, composições que as contêm, o respectivo processo de preparo, e a respectiva utilização como medicamento, em particular como agentes anticancerígenos. Fórmula (I).



**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES QUE AS CONTÊM, PROCESSO DE PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO".**

5 A presente invenção refere-se notadamente aos novos compostos químicos, particularmente pirrolopiridinas substituídas, as composições que os contêm, e a respectiva utilização como medicamentos.

Mais particularmente, e de acordo com um primeiro aspecto, a invenção refere-se às novas pirrolopiridinas substituídas específicas que apresentam uma atividade anticancerígena, por meio da modulação da atividade de proteínas, em particular quinases.

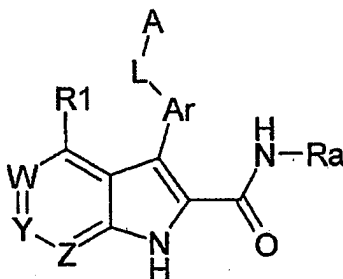
Até hoje, a maior parte dos compostos comerciais utilizados em quimioterapia apresentam problemas importantes de efeitos secundários e de tolerância pelos pacientes. Esses efeitos poderiam ser limitados à medida que os medicamentos utilizados agem seletivamente sobre as células cancerosas, com exclusão das células saudias. Uma das soluções para limitar os efeitos indesejáveis de uma quimioterapia pode, portanto, consistir na utilização de medicamentos que agem sobre vias metabólicas ou elementos constitutivos dessas vias, expressos majoritariamente nas células cancerosas, e que não seriam expressos nas células saudias.

20 As proteínas quinases são uma família de enzimas que catalisam a fosforilação de grupos hidroxilas de resíduos específicos de proteínas, tais como resíduos tirosina, serina ou treonina. Essas fosforilações podem amplamente modificar a função das proteínas; assim, as proteínas quinases exercem um papel importante na regulação de uma grande variedade de processos celulares, incluindo notadamente o metabolismo, a proliferação celular, a diferenciação celular, a migração celular ou a sobrevivência celular. Dentre as diferentes funções celulares, nas quais a atividade de uma proteína quinase é implicada, certos processos representam alvos atraentes para tratar as doenças cancerosas, assim como outras doenças.

30 Assim, um dos objetos da presente invenção é de propor composições que têm uma atividade anticancerígena, agindo, em particular, face quinases. Dentre as quinases para as quais uma modulação da atividade é

buscada, KDR e Tie2 são preferidas.

Esses produtos correspondem à seguinte fórmula (I):



fórmula (I)

na qual:

- 5 1) A e Ar são independentemente selecionados no grupo constituído por: arila, heteroarila, heterociclila, arila substituída, heteroarila substituída, heterociclila substituída, cicloalquila substituída;
- 2) L é selecionado no grupo constituído por: ligação, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CO-NH, NH-CO-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O,
  - 10 O-CO-NH;
  - 3) um de Y e Z é escolhido dentre N e NO, e o outro de Y e Z é C(R5), e W é C(R6);
  - 4) R1, R5 e R6 são, cada um, independentemente selecionados no grupo constituído por: H, halogênio, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2),
    - 15 OC(O)N(R2)(R3), OS(O<sub>2</sub>)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O<sub>2</sub>)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O<sub>2</sub>)(R2), S(O<sub>2</sub>)O(R2), S(O<sub>2</sub>)N(R2)(R3);
    - no qual cada R2, R3, R4 é independentemente selecionado no grupo constituído por H, alquila, alquilenos, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclila, alquila substituída, alquilenos substituídos, alquinila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, cicloalquila substituída, heterociclila substituída, alquilenos, alquilenos substituídos, alquinila substituída; no qual,
      - 20 quando R2 e R3 estão simultaneamente presentes sobre um dos R1, R5 e R6, podem ser ligados entre si para formar um ciclo;
      - 5) Ra é selecionado no grupo constituído por H, (C1-C4) alquila,

(C3-C4)cicloalquila.

Ra é vantajosamente H.

R1, R5 e R6 são selecionados dentre H, halogênio, OMe e metila; preferencialmente, dentre H e F. E mais preferencialmente R1, R5 e R6 são H. Combinações aceitáveis de substituintes incluem aquelas nas quais

5 R1, R5 e R6 são H e um de Y e Z é escolhido dentre N e NO.

Um substituinte Ar, de acordo com a invenção, poderá ser escolhido dentre fenila, piridila, tienila, furila, e pirrolila, substituído por R11, no qual R11 tem a mesma definição que R5. R11 é, de preferência, selecionado

10 no grupo constituído por H, F, Cl, metila, NH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> e CONH<sub>2</sub>. Um substituinte Ar é preferencialmente uma fenila não substituída.

Um substituinte L-A, de acordo com a invenção, pode ser escolhido dentre NH-CO-NH-A e NH-SO<sub>2</sub>-A, em particular NH-CO-NH-A.

Um substituinte A, de acordo com a invenção, pode ser selecionado no grupo constituído por fenila, piridila, pirimidila, tienila, furila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila e benzotiazolila; eventualmente substituído.

15

Um substituinte A preferido é escolhido dentre fenila, pirazolila e isoxazolila; eventualmente substituído. Um substituinte A mais preferido é fenila.

20

A é vantajosamente substituído por um primeiro substituinte selecionado no grupo constituído por alquila, alquila halogenada, cicloalquila, alquilenos, alquinila, arila, heteroarila, O-alquila, O-arila, O-heteroarila, S-

25 alquila, S-Arila, S-heteroarila, cada um sendo eventualmente substituído por um substituinte escolhido dentre (C1-C3)alquila, halogênio, O-(C1-C3) alquila, N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente escolhidos dentre H, (C1-C3) alquila, (C1-C3) alquila OH, (C1-C3) alquila halogenada, (C1-C3) alquila NH<sub>2</sub>, (C1-C3) alquila COOM, (C1-C3) alquila SO<sub>3</sub>M; no qual quando

30 R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem ser ligados para formar um ciclo de 5 a 7 cadeias, comportando de 0 a 3 heteroátomos escolhidos dentre O, N e S, no qual M é H ou um cátion de metal alcalino escolhido

dentre Li, Na e K.

Além disso, A é também vantajosamente substituído por um segundo substituinte selecionado no grupo constituído por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, COM(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3) alquila-  
 5 (R10), (C1-C3) alquila-COOH, N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente escolhidos dentre H, (C1-C3) alquila, (C1-C3) alquila OH, (C1-C3) alquila halogenada, (C1-C3) alquila NH<sub>2</sub>, (C1-C3) alquila COOM, (C1-C3) alquila SO<sub>3</sub>M; no qual R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, eles podem ser ligados para formar um ciclo de 5 a 7 cadeias, comportando de 0  
 10 a 3 heteroátomos escolhidos dentre O, N e S; no qual M é H ou um cátion de metal alcalino escolhido dentre Li, Na e K; e no qual R10 é H ou um heterociclo não aromático eventualmente substituído, compreendendo 2 a 7 átomos de carbono, e 1 a 3 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S.

Quando A é dissubstituído, os dois substituintes podem ser ligados  
 15 entre si para formar um ciclo de 5 a 7 cadeias, contendo de 0 a 3 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S.

De acordo com um modo de realização preferido, A é fenila, pirazolila ou isoxazolila substituída por pelo menos um grupo escolhido dentre halogênio, (C1-C4)alquila, (C1-C3) alquila halogenada, O-(C1-C4) alquila, S-(C1-  
 20 C4) alquila, O-(C1-C4) alquila halogenada, e na qual quando A é di- substituído, os dois substituintes podem ser ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 cadeias, contendo de 0 a 3 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S.

Os produtos, de acordo com a invenção, podem estar sob a forma:

- 25
- 1) não quiral, ou
  - 2) racêmica, ou
  - 3) enriquecida em um estéreo-isômero, ou
  - 4) enriquecida em um enantiômero;

e ser eventualmente salificados.

30 Um produto, de acordo com a invenção, poderá ser utilizado para a fabricação de medicamento útil para tratar um estado patológico, em particular um câncer.

A presente invenção se refere também a um medicamento que compreende um produto, de acordo com a invenção, e as composições terapêuticas, compreendendo um produto, de acordo com a invenção, em combinação com um excipiente farmacologicamente aceitável, segundo o modo de administração escolhido. A composição farmacêutica pode se apresentar sob a forma sólida, líquida ou de lipossomas.

Dentre as composições sólidas, podem-se citar os pós, as cápsulas, os comprimidos. Dentre as formas orais podem-se incluir as formas sólidas protegidas face ao meio ácido do estômago. Os suportes utilizados para as formas sólidas são constituídos notadamente de suportes minerais como os fosfatos, os carbonatos ou de suportes orgânicos como a lactose, as celulosas, o amido ou os polímeros. As formas líquidas são constituídas de soluções de suspensões ou de dispersões. Elas contêm como suporte dispersivo seja a água, seja um solvente orgânico (etanol, NMP ou outros) ou de misturas de agentes tensoativos e de solventes ou de agentes complexantes e de solventes.

As formas líquidas serão, de preferência, injetáveis e dessa forma terão uma formulação aceitável para essa utilização.

Vias de administração por injeção aceitáveis incluem as vias intravenosas, intraperitoneal, intramuscular, e subcutânea, a via intravenosa sendo habitualmente a preferida.

A dose administrada dos compostos da invenção será adaptada pelo médico em função da via de administração no paciente e do estado deste.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou em mistura com outros anticancerígenos. Dentre as associações possíveis podem-se citar:

. os agentes alquilantes e notadamente a ciclofosfamida, o melalan, a ifosfamida, o clorambucil, o busulfan, o tiotepa, a prednimustina, a carmustina, a lomustina, a semustina, a esteptozotocina, a decarbazina, a temozolomida, a procarbazina e a hexametil melamina;

. os derivados da platina como notadamente a cisplatina, a carboplatina ou oxaliplatina;

- . os agentes antibióticos como notadamente a bleomicina, a mitomicina, a dactinomicina;
- . os agentes antimicrotúbulos como notadamente a vinblastina, a vincristina, a vindesina, a vino-relbina, os taxóides (paclitaxel e docetaxel);
- 5 . as antraciclina como notadamente a doxorubicina, a daunorubicina, a idarrubicina, a epirubicina, a mitoxantrona, a loso-xantrona;
- . os inibidores de topoisomerases dos grupos I e II, tais como a etoposida, a tenoposida, amsacrina, a irinotecan, o topotecan e o tomudex;
- . as fluoropirimidinas, tais como a 5-fluorouracila, UFT, a fluxoridina;
- 10 dina;
- . os análogos de citidina, tais como a 5-azacitidina, a citarabina, a gemcitabina, a 6-mercaptomurina, a 6-tioguanina;
- . os análogos de adenosina, tais como a pentostatina, a citarabina ou o fosfato de fludarabina;
- 15 . o metotrexato e o ácido folínico;
- . as enzimas e compostos diversos, tais como a L-asparaginase, a hidróxi uréia, o ácido transretinóico, a suramina, o dexrazoxano, a amifostina, a herceptina, assim como os hormônios estrogênicos, androgênicos;
- . os agentes antivasculares, tais como os derivados da combretastatina, por exemplo a CA4P, chalconas ou a clochicina, por exemplo
- 20 ZD6126, e seus profármacos.

Também é possível associar aos compostos da presente invenção um tratamento por radiações. Esses tratamentos podem ser administrados simultaneamente, separadamente, seqüencialmente. O tratamento será

25 adaptado pelo médico em função do doente a tratar.

Os produtos da invenção são úteis como agentes inibidores de uma reação catalisada por uma quinase, em particular KAK, KDR, Tie2, Aurora A, Aurora B e CDK2. FAK. KDR e Tie2 são quinases para as quais os produtos da invenção serão particularmente úteis como inibidores.

30 As razões pelas quais essas quinases são escolhidas são dadas a seguir:

FAK

FAK é um tirosina citoplásmica que exerce um papel importante na transdução do sinal transmitido pelas integrinas, família de receptores heterodiméricos da adesão celular. FAK e as integrinas são colocadas em estruturas perimembranárias denominadas placas de aderência. Foi mostrado em numerosos tipos celulares que a ativação de FAK, assim como sua fosforilação sobre resíduos tirosina e, em particular, sua autofosforilação sobre a tirosina 397 eram dependentes da ligação das integrinas a seus ligantes extracelulares e, portanto, induzidas quando da adesão celular [Kornberg L et al. *J. Biol. Chem.* 267(33):23439-442. (1992)]. A autofosforilação sobre a tirosina 397 de FAK representa um local de ligação para uma outra tirosina quinase, Src, via seu domínio SH2 [Schaller et al. *Mol. Cell. Biol.* 14:1680-1688. 1994; Xing et al. *Mol. Cell. Biol.* 5: 413-421. 1994]. Src pode então fosforilar FAK sobre a tirosina 925, recrutando assim a proteína adaptadora Grb2 e induzindo em certas células a ativação da via ras e MAP quinase implicada no controle da proliferação celular [Schlaepfer et al. *Nature*; 371: 786-791. 1994; Schlaepfer et al. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 71:435-478. 1999; Schlaepfer and Hunter, *J. Biol. Chem.* 272:13189-13195. 1997]. A ativação de FAK pode também induzir a via de sinalização jun NH2-terminal quinase (JNK) e resultar na progressão das células para a fase G1 do ciclo celular [Oktay et al. *J. Cell. Biol.* 145: 1461-1469. 1999] Fosfatidilinositol-3-OH quinase (PI3-quinase) se liga também à FAK sobre a tirosina 397 e essa interação poderia ser necessária à ativação de PI3-quinase [Chen and Guan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 91: 10148-10152. 1994; Ling et al. *J. Cell. Biochem.* 73:533-544. 1999]. O complexo FAK/Src fosforila diferentes substratos como a paxilina e p130CAS nos fibroblastos [Vuori et al. *Mol. Cell. Biol.* 16: 2606-2613. 1996].

Os resultados de numerosos estudos sustentam a hipótese que os inibidores de FAK poderiam ser úteis no tratamento contra o câncer. Estudos sugeriram que FAK possa exercer um papel importante na proliferação e/ou na sobrevivência celular *in vitro*. Por exemplo, nas células CHO, certos autores demonstraram que a superexpressão de p125FAK leva a uma acele-



ração da transição G1 a S, sugerindo que p125FAK favorece a proliferação celular [Zhao J.-H et al. *J. Cell Biol.* 143: 1997- 2008. 1998]. Outros autores mostraram que células tumorais tratadas com oligo nucleotídeos anti-sentido de FAK perdem sua adesão e entram em apoptose (Xu et al, *Cell Growth Differ.* 4 :413- 418. 1996). Foi também demonstrado que FAK promove a migração das células in vitro. Assim, fibroblastos deficientes para a expressão de FAK (rato "knockout" para FAK) apresenta, uma morfologia arredondada, deficiências de migração celular em resposta a sinais quimiotáticos e esses defeitos são suprimidos por uma reexpressão de FAK [DJ. Sieg et al. *J. Cell Science.* 112:2677- 91. 1999]. A superexpressão do domínio C-terminal de FAK (FRNK) bloqueia o estiramento das células aderentes e reduz a migração celular in vitro [Richardson A. and Parsons J.T. *Nature.* 380:538-540. 1996]. A superexpressão de FAK em células CHO, COS ou em células de astrocitoma humano favorece a migração das células. A implicação de FAK na promoção da proliferação e da migração das células em numerosos tipos celulares in vitro, sugere o papel potencial de FAK nos processos neoplásicos. Um estudo recente tem efetivamente demonstrado o aumento da proliferação das células tumorais in vivo após indução da expressão de FAK em células de astrocitoma humano [Cary L.A. et al. *J. Cell Sci.* 109:1787-94. 1996; Wang D et al. *J. Cell Sci.* 113:4221- 4230. 2000]. Além disso, estudos imunohistoquímicos de biópsias humanas demonstraram que FAK era superexpresso nos cânceres da próstata, do seio, da tireóide, do cólon, da melanoma, do cérebro e do pulmão, o nível de expressão de FAK sendo diretamente correlacionado com os tumores que apresentam o fenótipo o mais agressivo [Weiner TM, et al. *Lancet.* 342(8878): 1024-1025. 1993; Owens et al. *Cancer Research.* 55:2572-2755. 1995; Maung K et al. *Oncogene.* 18:6824-6828. 1999; Wang D et al. *J. Cell Sci.* 113:4221-4230. 2000].

### KDR

30 KDR (Kinase insert Domain Receptor) também denominada VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), é expresso unicamente nas células endoteliais. Esse receptor se fixa no fator de cresci-

mento angiogênico VEGF, e serve assim de mediador a um sinal transducional via a ativação de seu domínio quinase intracelular. A inibição direta da atividade quinase de VEGF-R2 permite reduzir o fenômeno de angiogênese em presença de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: fator de crescimento vascular endotelial) (Strawn et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Esse processo foi demonstrado notadamente com o auxílio de mutantes VEGF-R2 (Millauer et al., Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615- 1620). O receptor VegF-R2 parece não ter nenhuma outra função no adulto que aquela ligada à atividade angiogênica do VEGF. Por conseguinte, um inibidor seletivo da atividade quinase do VEGF-R2 deveria demonstrar apenas pouca toxicidade.

Além desse papel central no processo dinâmico angiogênico, resultados recentes sugerem que a expressão de VEGF contribui para a sobrevivência de células tumorais após quimio- e radioterapias, sublinhando a sinergia potencial de inibidores de KDR com outros agentes (Lee et al. Cancer Research, 2000, vol. 60, p.5565- 5570).

### Tie2

Tie-2 (TEK) é um membro de uma família de receptores de tirosina quinase, específico das células endoteliais. Tie 2 é o primeiro receptor com atividade tirosina quinase, do qual se conhecem, ao mesmo tempo, o agonista (angiopoietina 1 ou Ang1) que estimula a autofosforilação do receptor e a sinalização celular [S. Davis et al. (1996) Cell 87, 1161-1169] e o antagonista (angiopoietina 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre et al. (1997) Science 277, 55-60]. A angiopoietina 1 pode ter um efeito sinérgico com o VEGF nos últimos estágios da neo-angiogênese [Asahara T. Circ. Res. (1998) 233-240]. As experiências de knock-out e as manipulações transgênicas da expressão de Tie2 ou de Ang1 levam a animais que apresentam defeitos de vascularização [D.J. Dumont et al (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 e C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. A ligação de Ang 1 a seu receptor leva à autofosforilação do domínio quinase de Tie2 que é essencial para a neovascularização, assim como para o recrutamento e a interação dos vasos com os perócitos e as células musculares lisas; esses fenômenos contribuem para a

maturação e à estabilidade dos vasos novamente formados [P.C. Maisonpi-  
erre et al (1997) Science 277, 55-60]. Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8:  
2072-2078 et Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834, mostraram uma inibição do  
5 crescimento e da vascularização tumoral, assim como uma diminuição das  
metástases de pulmão, quando de infecções adenovirais ou de injeções do  
domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em modelos de xenoenxertos de tumor  
do seio e de melanona.

Os inibidores de Tie2 podem ser utilizados nas situações nas  
quais uma neovascularização é feita de forma inapropriada (isto é, na retino-  
10 patia diabética, a inflamação crônica, a psoríase, o sarcoma de Kaposi, a  
neovascularização crônica devido à degenerescência macular, a artrite reu-  
matóide, o hemoangioma infantil e os cânceres).

A progressão do ciclo celular é freqüentemente gerada por qui-  
nases ciclina dependentes (CDK) que são ativadas por uma interação com  
15 proteínas pertencentes à família das ciclinas, ativação que termina pela fos-  
forilação de substratos e finalmente pela divisão celular. Além disso, os inibi-  
dores endógenos das CDK que são ativados (família de INK4 e KIP/CIP)  
regulam, de forma negativa, a atividade das CDK. O crescimento das células  
normais é devido a um balanço entre os ativadores das CDK (as ciclinas) e  
20 os inibidores endógenos das CDK. Em vários tipos de cânceres, a expressão  
ou a atividade aberrante de vários desses reguladores do ciclo celular foi  
descrita.

A ciclina E ativa a quinase CDK2 que age em seguida para fos-  
forilar a proteína pRb (proteína do retinoblastoma) resultante em um enga-  
25 jamento na divisão celular irreversível e uma transição para a fase S (PL To-  
ogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6); 487- 498. A quinase CDK  
2 e CDK3 são necessárias para a progressão na fase G1 a entrada na fase  
S. Quando da formação de complexo com a ciclina E, elas mantêm a hiper-  
fosforilação de pRb para auxiliar a progressão da fase G1 em fase S. Nos  
30 complexos com a Ciclina A, CDK2 exerce um papel na inativação de E2F e é  
necessária para a realização da fase S (TD. Davies et al. (2001) Estrutura 9,  
389-3).

O complexo CDK1/ciclina B regula a progressão do ciclo celular entre a fase G2 e a fase M. A regulação negativa do complexo CDK/Ciclina B impede as células normais de entrarem em fase S, antes que a fase G2 tenha sido correta e completamente concluída. (K.K. Roy and E.A. Sausville  
5 Current Pharmaceuticalk Design, 2001, 7, 1669-1687.

Um nível de regulação da atividade das CDK existe. Os ativadores de ciclina dependentes quinases (CAK) têm uma ação positiva de regulação das CDK. CAK fosforila as CDK sobre o resíduo treonina para tornar a enzima alvo totalmente ativa.

10 A presença de defeitos nas moléculas intervindo sobre o ciclo celular acarreta a ativação das CDK e a progressão do ciclo, é normal querer exibir a atividade das enzimas CDK para bloquear o crescimento celular das células cancerosas.

Numerosas proteínas implicadas na segregação dos cromossomas e a ligação do fuso foram identificadas no lêvedo e na drosófila. A desorganização dessas proteínas leva à não segregação dos cromossomas e a fusos monopolares ou desorganizados. Dentre essas proteínas, certas quinases, das quais a Aurora e Ipl1, proveniente respectivamente de drosófila e de *S. cerevisiae*, são necessários para a segregação dos cromossomas e a separação do centrosoma. Um análogo humano de Ipl1 de lêvedo foi  
15 recentemente clonado e caracterizado por diferentes laboratórios. Essa quinase, denominada Aurora2, STK15 ou BTAK pertence à família das quinases com serina/treonina. Bischoff et al. mostraram que Aurora2 é oncogena e é amplificada nos cânceres colo-retais humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-  
20 3065). Isto foi também exemplificado em cânceres que implicam tumores epiteliais, tais como o câncer do seio.

### Definições

O termo "halogênio" faz referência a um elemento escolhido dentre F, Cl, Br e I.

30 O termo "alquila" faz referência a um substituinte hidro carbonado saturado, linear ou ramificado, tendo de 1 a 12 átomos de carbono. Os substituintes metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-

metilpropila, 1,1-dimetelela, pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 3,3-dimetilbutila, heptila, 1-etilpentila, octila, nonila, decila, undecila e dodecila são exemplos de substituinte alquila.

O termo "alquileno" faz referência a um substituinte hidrocarbonado, linear ou ramificado, tendo uma ou várias insaturações, tendo de 2 a 12 átomos de carbono. Os substituintes etilenila, 1-metiletilenila, prop-1-enila, prop-2-enila, Z-1-metilprop-1-enila, E-1-metilprop-1-enila, Z-1,2-dimetilprop-1-enila, E-1,2-dimetilprop-1-enila, but-1,3-dienila, 1-metilidenilprop-2-enila, Z-2-metilbut-1,3-dienila, E-2-metilbut-1,3-dienila, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enila, undec-1-enila e undec-10-enila são exemplos de substituinte alquileno.

O termo "alquinila" faz referência a um substituinte hidrocarbonado, linear ou ramificado, tendo pelo menos duas insaturações portadas por um par de átomos de carbono vicinais, tendo de 2 a 12 átomos de carbono. Os substituintes etinila; prop-1-inila; prop-2-inila; e but-1-inila são exemplos de substituinte alquinila.

O termo "arila" faz referência a um substituinte aromático mono- ou policíclico tendo de 6 a 14 átomos de carbono. Os substituintes fenila, naft-1-ila; naft-2-ila; antracen-9-ila; 1,2,3,4-tetra- hidronaft-5-ila; e 1,2,3,4-tetra- hidronaft-6-ila são exemplos de substituinte arila.

O termo "heteroarila" faz referência a um substituinte heteroaromático mono- ou policíclico tendo de 1 a 13 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos. Os substituintes pirrol-1-ila; pirrol-2-ila; pirrol-3-ila; furila; tienila; imidazolila; oxazolila; tiazolila; isoxazolila; isotiazolila; 1,2,4-triazolila; oxadiazolila; tiadiazolila; tetrazolila; piridila; pirimidila; pirazinila; 1,3,5-triazinila; indolila; benzo[b]furila; benzo[b]tienila; indazolila; benzimidazolila; azaindolila; quinoleíla; isoquinoleíla; carbozilila; e acridila são exemplos de substituinte heteroarila.

O termo "heteroátomo" faz referência no caso a um átomo pelo menos divalente, diferente do carbono. N; O; S; e Se são exemplos de heteroátomo.

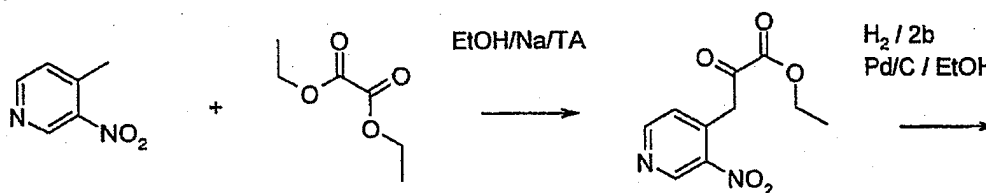
O termo "cicloalquila" faz referência a um substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado tendo de 3 a 12 átomos de carbono. Os substituintes ciclopropila; ciclobutila; ciclopentila; ciclopentena; ciclopentadienila; ciclohexila; ciclohexenila; ciclo-heptila; biciclo[2.2.1]heptila; ciclo octila; biciclo [2.2.2]octila; adamantila; e per-hidronaftila são exemplo de substituinte cicloalquila.

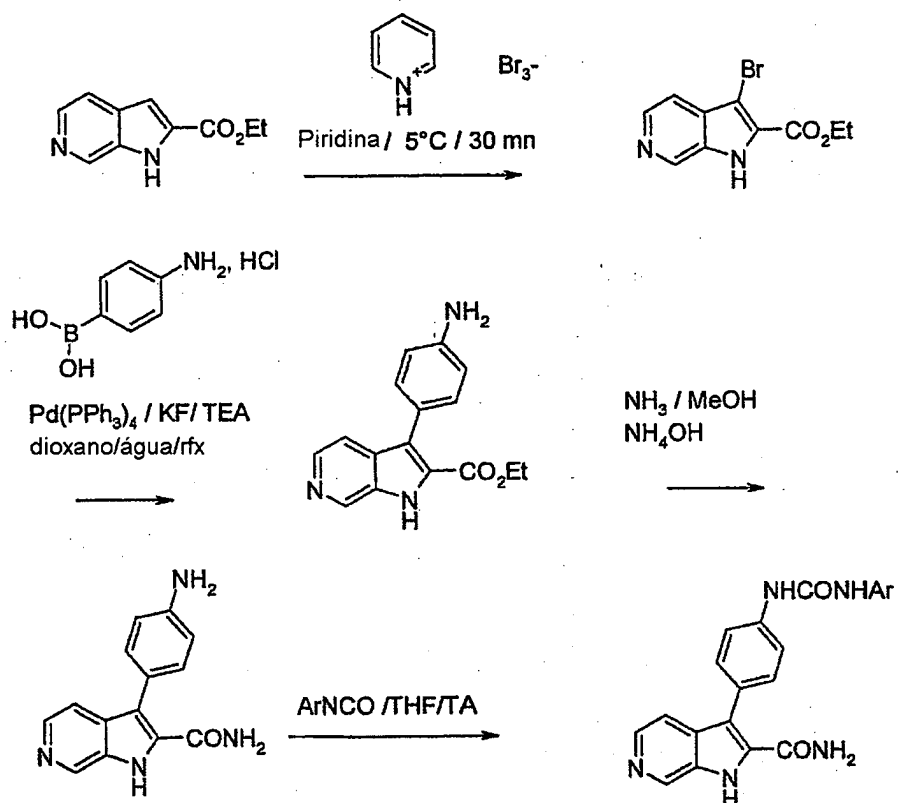
O termo "heterociclila" faz referência a um substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado tendo de 1 a 13 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos. De preferência, o substituinte hidrocarbonado cíclico saturado ou parcialmente insaturado será monocíclico e comportará 4 ou 5 átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos.

O termo " substituído" faz referência a um ou vários substituintes diferentes de H, por halogênio; alquila; arila; heteroarila, cicloalquila; heterociclila; alquilenos, alquinila; OH; O-alquila; O-alquilenos; O-arila; O-heteroarila; NH<sub>2</sub>; NH-alquila; NH-arila; NH-heteroarila; N-alquila-alquila'; SH; S-alquila; S-arila; S(O<sub>2</sub>)H; S(O<sub>2</sub>)-alquila; S(O<sub>2</sub>)-arila; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>3</sub>-alquila; SO<sub>3</sub>-arila; CHO; C(O)-alquila; C(O)-arila; C(O)OH; C(O)O-alquila; C(O)O-arila; OC(O)-alquila; OC(O)-arila; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH-alquila; C(O)NH-arila; NHCHO; NHC(O)-alquila; NHC(O)-arila; NH-cicloalquila; NH-heterociclila.

Os produtos, de acordo com a invenção, podem ser preparados a partir de métodos convencionais de química orgânica. O esquema 1 abaixo é ilustrativo do método aplicado para o preparo do exemplo 1 referente aos aza-indóis substituídos. A esse tipo, ela constituiria um limite do alcance da invenção, no que se refere aos métodos de preparo dos compostos reivindicados. Preparo dos derivados de 6-aza-indol-2-carboxamida substituídos em posição 3:

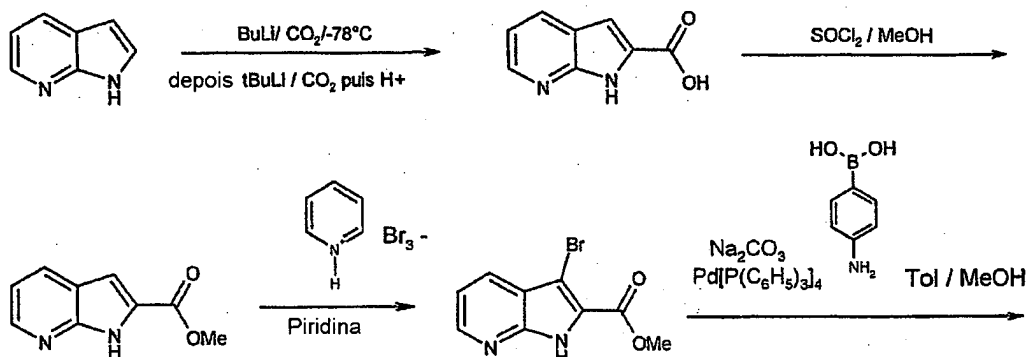
Esquema 1

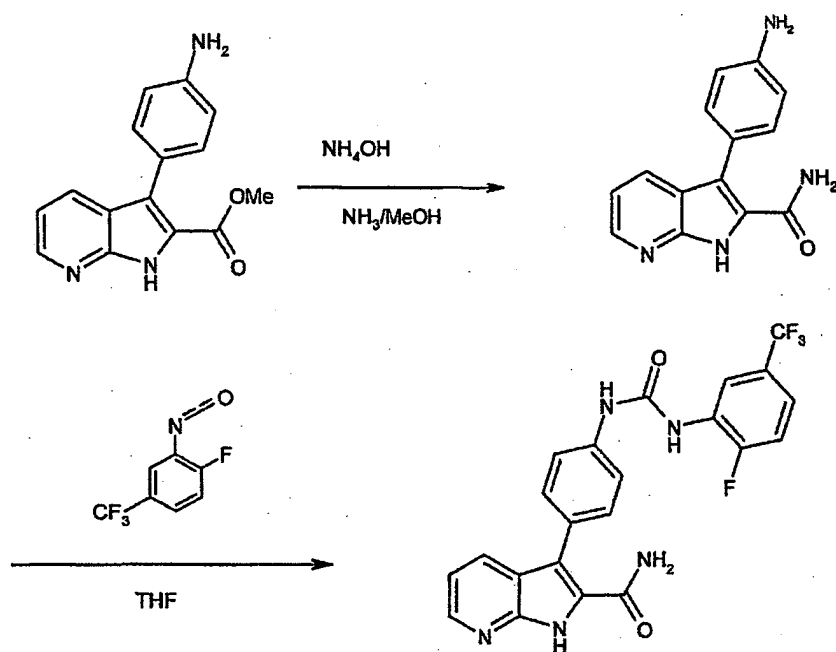




O esquema 2 abaixo é ilustrativo do método aplicado para o preparo dos exemplos referentes aos 7-aza-indóis substituídos, em particular o exemplo 7. A esse respeito, ela não constituiria um limite do alcance da invenção, no que se refere aos métodos de preparo dos compostos reivindicados. Preparo dos derivados de 7-aza-indol-2-carboxamida substituídos em posição 3:

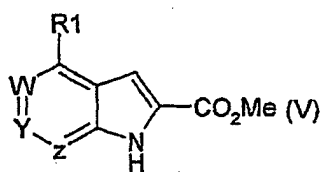
### ESQUEMA 2





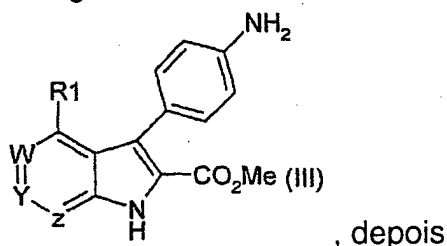
Os produtos de fórmula geral (I) na qual Ra é diferente de H podem ser obtidos segundo os métodos convencionais conhecidos do técnico, por exemplo substituindo-se o amoníaco na aminólise pela alquil amina primária correspondente.

- 5 A presente invenção tem ainda por objeto um processo de preparo dos produtos de fórmula (I), tais como definidos anteriormente, caracterizado pelo fato de um produto de fórmula geral (V) a seguir:



sofre as seguintes etapas:

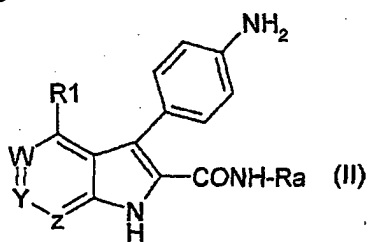
- 10 a) halogenação em posição 3, depois  
 b) acoplamento de Suzuki em posição 3, para se obter um produto de fórmula geral (III) a seguir:



- c) amidação do éster em posição 2 para se obter o produto de



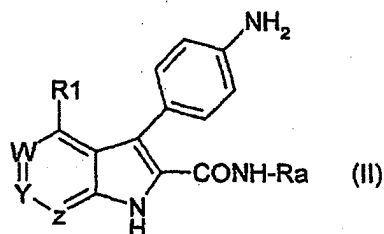
fórmula geral (II) a seguir:



, depois

d) acilação do grupo aminofenila em posição 3.

A presente invenção tem ainda por objeto, a título de produtos intermediários, os compostos de fórmula geral (II) a seguir:



- 5 na qual Z, Y, W são tais como definidos anteriormente, para o preparo dos produtos de fórmula geral (I).

As análises LC/MS foram feitas sobre um aparelho Micromass modelo LCT ligado a um aparelho HP 1100. A abundância dos produtos foi medida como auxílio de um detector com barras de diodo HP G1315A sobre  
 10 uma faixa de onda de 200-600 nm e um detector de dispersão de luz Sedex 65. A aquisição dos espectros de massas Mass spectra foi feita sobre uma faixa de 180 a 800. Os dados foram analisados, utilizando-se um soft Micro-mass MassLynx. A separação foi feita sobre uma coluna Hypersil BDS C18,  
 3 µm (50 x 4,4 mm), purificando-se por um gradiente linear de 5 a 90% de  
 15 acetonitrila contendo 0,05% (v/v) de ácido trifluor acético (TFA) na água, contendo 0,05% (v/v) TFA em 3,5 mm a uma vantajosamente de 1 mL/min. O tempo total de análise, incluindo o período de reequilíbrio da coluna, é de 7 min.

Os espectros MS foram feitos em eletrospray (ES+) sobre um  
 20 aparelho Platform II (Micromass). Os principais íons observados são descritos.

Os pontos de fusão foram medidos em capilar, sobre um aparelho Mettler FP62, faixa 30 a 300°C, elevação de 2°C por minuto.

### Purificação por LC/MS:

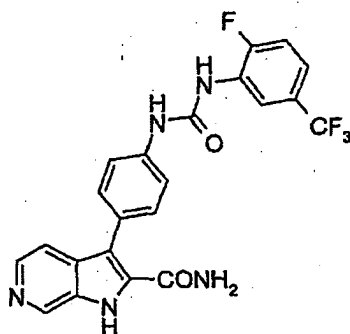
Os produtos podem ser purificados por LC/MS, utilizando-se um sistema Waters FractionsLynx composto de uma bomba com gradiente Waters modelo 600, de uma bomba de regeneração Waters modelo 515, de uma bomba de diluição waters Reagent Manager, de um auto-injetor Waters modelo 2700, de duas válvulas Rheodyne modelo LabPro, de um detector com barra de diodos Waters modelo 996, de um espectrômetro de massa Waters modelo ZMD e de um coletor de frações Gilson modelo 204. O sistema era controlado pelo soft Waters FractionsLynx. A separação foi feita alternadamente sobre duas colunas Waters Symmetry (C18, 5  $\mu$ M, 19x50 mm, referência catálogo 18600210), uma coluna estando em curso de regeneração por uma mistura água/acetoneitrila 95/5 (v/v) contendo 0,07% (v/v) de ácido triflúor acético, enquanto que a outra coluna estava em curso de separação. A purificação das colunas foi feita, utilizando-se um gradiente linear de 5 a 95% de acetoneitrila, contendo 0,07% (v/v) de ácido triflúor acético na água, a uma vazão de 10 mL/min. À saída da coluna de separação, um milésimo do efluente é separado por um LC Packing Accurate, diluído no álcool metílico a uma vazão de 0,5 mL/min e enviado para os detectores, à razão de 75% para o detector com barra de diodos, e os 25% restantes para o espectrômetro de massa. O resto do efluente (999/1000) é enviado para o coletor de frações onde o fluxo é eliminado quando a massa do produto esperado não é detectada pelo soft FractionLynx. As fórmulas moleculares dos produtos esperados são fornecidas ao soft FractionLynx que aciona a coleta do produto, quando o sinal de massa detectado corresponde ao íon  $[M+H]^+$  e/ou ao  $[M+Na]^+$ . Em certos casos, dependendo dos resultados de LC/MS analítico, quando um íon intenso correspondente a  $[M+2H]^{++}$  foi detectado, o valor correspondendo à metade da massa molecular calculada ( $MW/2$ ) é também fornecida ao soft FractionLynx. Nessas condições, a coleta é também acionada, quando o sinal de massa do íon  $[M+2H]^{++}$  e/ou  $[M+Na+H]^{++}$  são detectados. Os produtos foram coletados em tubo de vidro regulados. Após coleta, os solventes foram evaporados, em um evaporador centrífugo Savant AES 2000 ou Genevac HT8 e as massas de produtos foram determi-

nadas por pesagem dos tubos, após evaporação dos solventes.

Um outro objeto da invenção se refere aos produtos dos exemplos abaixo que ilustram, de forma não limitativa, a presente invenção.

Exemplo 1: 3-{4-[3-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-

5 c]piridina-2-carboxamida



A uma solução de 90 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahidrofurano são acrescentados, gota a gota, 50 µl de 2-flúor-5- (trifluorometil) fenilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 ml de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado e seco. Após secagem sob vácuo, a 40°C, 115 mg de 3-{4-[3-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são obtidos, cujas características são as seguintes:

15 IV (KBr): 3455; 1661; 1602; 1542; 1444; 1341; 1312; 1127; 1070 e 819 cm<sup>-1</sup>  
R.M.N. <sup>1</sup>H: 6,98 (s amplo, 1H); 7,39 (m amplo, 1H); de 7,42 a 7,56 (m, 4H); 7,60 (d amplo, J = 8,0 Hz, 2H); 7,74 (s amplo, 1H); 8,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,65 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H); 8,82 (s, 1H); 8,94 (s amplo, 1H); 9,31 (s, 1H); 12,15 (s amplo, 1H).

20 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): m/z = 458 [M+H]<sup>+</sup>

Ponto de fusão: 286°C (Köfler).

3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida:

A uma solução de 600 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etila em 62 ml de solução a 3N de amoníaco no metanol são acrescentados 11 mL de solução aquosa de amoníaco a 22%. A mistura reacional é agitada durante 20 horas em um autoclave a 80°C 1,2

MPa (12 bars), depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é diluído em 100 ml de metanol, tratado ao negro-de-fumo e aquecido ao refluxo durante 30 minutos. A mistura é filtrada a quente sobre célite, depois enxaguada com 2 x 10 ml de metanol. O filtrado é concentrado sob pressão redu-

5 zida para dar 490 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de merengue e cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): m/z = 252 [M]<sup>+o</sup>, m/z = 235 [M-NH3]<sup>+o</sup>

3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etila

A uma solução de 1 g de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-

10 carboxilato de etila em 100 mL de dioxano, são acrescentados 773 mg de cloridrato de ácido 4-aminofenil- borônico, 1,1 g de fluoreto de potássio em 9 mL de água. A mistura reacional é agitada sob atmosfera de argônio durante 15 minutos. 425 mg de tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) e 630 µL de trietilamina são acrescentados. A mistura reacional é agitada durante 17 horas

15 ao refluxo. Após tratamento ao negro-de-fumo, depois filtragem sobre célite<sup>®</sup>, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea sobre coluna de sílica (60; 35-70 µM), purificando-se por uma mistura de diclorometano, metanol e acetonitrila (90/5/5 em volumes). 600 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-

20 carboxilato de etila são obtidos, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (EI): m/z = 281 [M]<sup>+o</sup>, m/z = 235 [M-OEt]<sup>+o</sup>

3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etila

A uma solução de 2,24 g de 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etila em 150 mL de piridina, são acrescentados, gota a gota, uma solução

25 de 3,53 g de tribrometo de piridínio em 30 mL de piridina, a 5°C. A mistura reacional é em seguida agitada durante 16 horas a uma temperatura próxima de 20°C, depois lavada com 500 mL de água gelada. A suspensão é filtrada. O sólido resultante é lavado com água, depois seco na estufa sob vácuo a 40°C. 1,97 g de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etila

30 são obtidos, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (EI): m/z = 269 [M]<sup>+o</sup>, m/z = 189 [M-Br]<sup>+o</sup>, m/z = 144 [M-OEt]<sup>+o</sup>

1H-pirrol[2,3c]piridina-2-carboxilato de etila:

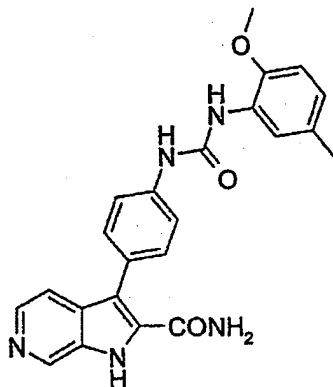
Carregam-se em um autoclave 1,8 g de paládio sobre carbono a 10%, depois se torna inerte com uma corrente de argônio. Uma solução de 6 g de 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etila em 72 mL de etanol absoluto é acrescentada. O meio reacional é em seguida agitado durante 3 horas a 20°C sob uma pressão de 2 MPa de hidrogênio. A mistura é então filtrada sobre celite®. O filtrado é encontrado sob uma pressão reduzida, seca na estufa a 40°C para dar 4 g de 1H-pirrol[2,3c]piridina-2-carboxilato de etila cujas características são as seguintes:

10 Espectro de massa (EI):  $m/z = 190 [M]^{+0}$ ,  $m/z = 144 [M-OEt]^{+0}$

3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etila

A uma solução de 930 mg de sódio em 50 ml de etanol absoluto, são acrescentados rapidamente 26 ml de dietila oxalato. O meio reacional é agitado durante 15 minutos a 20°C. Uma solução de 3,8 g de 4-metil-3-nitropiridina em 50 mL de etanol absoluto é então acrescentada, gota a gota, em uma hora. A mistura reacional é agitada durante 4 horas a uma temperatura próxima de 20°C, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é retomado por 100 ml de éter etílico, depois filtrado. O sólido é agitado com 40 mL de ácido clorídrico a 5N, depois é filtrado, lavado com água e seco sob vácuo a 40°C para dar 6,2 g de 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etila com as seguintes características:

Espectro de massa (EI):  $m/z = 238 [M^{+0}]$

Exemplo 2: 3-{4-[3-(2-metóxi-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

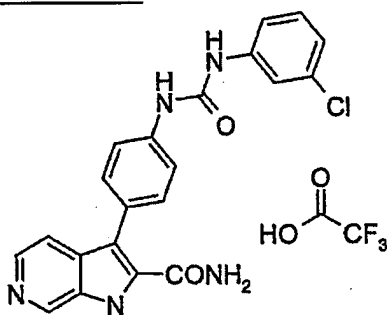
c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahydrofurano são acrescentados, gota a gota, 54,4 µl de 2-metóxi-5-metilfenilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e seco. Após secagem sob vácuo, a 40°C, 40 mg de 3-{4-[3-(2-metóxi-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são obtidos, cujas características são as seguintes:

IV (KBr). 3458; 3331; 1664; 1595; 1537; 1315; 1285; 1213; 1135; 1033 cm<sup>-1</sup>  
 10 R.M.N. <sup>1</sup>H: 2,24 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,75 (d amplo, J = 8,5 Hz, 1H); de 6,85 a 6,95 (m, 2H); 7,43 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,73 (s amplo, 1H); 8,02 (s amplo, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 9,44 (s amplo, 1H); 12,1 (s amplo, 1H).

15 Espectro de massa (EI): m/z = 415 [M<sup>+</sup>]

Ponto de fusão: 227°C

Exemplo 3: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



A uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahydrofurano são acrescentados, gota a gota, 45,2 µl de 3-clorofenilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e seco. A purificação final é realizada por LC/MS preparatória para dar após secagem sob vácuo a 40°C 70 mg de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureído]-

fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato e cujas características são as seguintes:

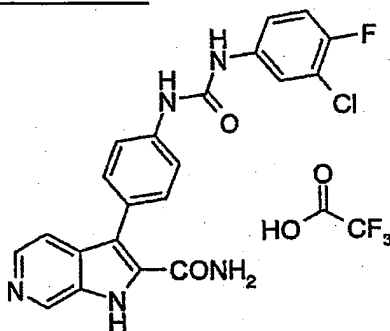
IV (KBr): 3390; 1672; 1592; 1537; 1483; 1203; 1138; 836; 722  $\text{cm}^{-1}$  R.M.N.

$^1\text{H}$ : 7,03 (m, 1H); de 7,26 a 7,34 (m, 2H); de 7,42 a 7,52 (m, 3H); 7,63 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,74 (s, amplo, 1H); 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,06 (s amplo, 1H); 8,31 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 9,03 (s amplo, 2H); 9,13 (s, 1H); 13,35 (m estacionário, 1H).

Espectro de massa ( $\text{ES}^+$ ): m/z = 406 [ $\text{MH}^+$ ]

Ponto de fusão: 221°C

10 Exemplo 4: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-4-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



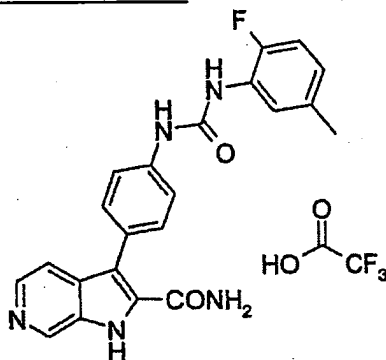
A uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahydrofurano são acrescentados, gota a gota, 46,2  $\mu\text{l}$  de 3-cloro-4-flúor-fenilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e seco. A purificação final é realizada por LC/MS preparatória para dar após secagem sob vácuo a 40°C 105 mg de 3-{4-[3-(3-cloro-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato e cujas características são as seguintes:

IV (KBr): 3452; 1673; 1601; 1544; 1500; 1208; 1143; 836; 803; 722  $\text{cm}^{-1}$  R.M.N.  $^1\text{H}$ : De 7,32 a 7,38 (m, 2H); de 7,44 a 7,54 (m, 3H); 7,64 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,84 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,09 (s amplo, 1H); 8,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 9,10 (s amplo, 2H); 9,16 (s, 1H); 13,4 (m estacionário, 1H).

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): m/z = 424 [MH<sup>+</sup>]

Ponto de fusão: 214°C

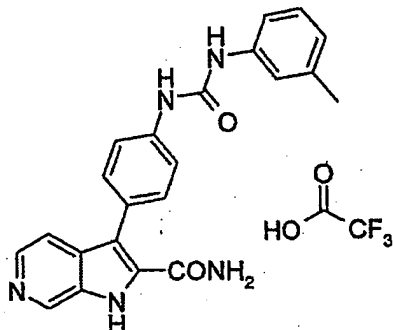
Exemplo 5: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Flúor-5- metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



- 5 A uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahydrofurano são acrescentados, gota a gota, 48,3 µl de 2-flúor-5-metilfenilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante
- 10 te 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e seco. A purificação final é realizada por LC/MS preparatória para dar após secagem sob vácuo a 40°C 36 mg de 3-{4-[3-(2-flúor-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato e cujas características são as seguintes:
- 15 IV (KBr): 3452; 1675; 1603; 1544; 1314; 1202; 1144; 836; 805; 722 cm<sup>-1</sup>  
 R.M.N. <sup>1</sup>H: 2,29 (s, 3H); 6,82 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 8,5 e 11,5 Hz, 1H); de 7,46 a 7,51 (m, 3H); 7,62 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,97 a 8,03 (m, 2H); 8,08 (s amplo, 1H); 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 8,54 (d amplo, J = 2,5 Hz, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 13,4 (m estacionário).
- 20 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): m/z = 404 [MH<sup>+</sup>]  
 Ponto de fusão: 222°C



Exemplo 6: trifluoroacetato de 3-[4-(3-m-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

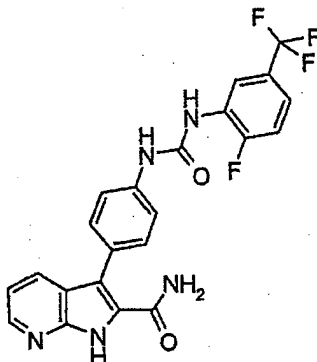


A uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahidrofurano são acrescentados, 5 gota a gota, 47,8  $\mu$ l de m-tolilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e seco. A purificação final é realizada por LC/MS preparatória para dar 10 após secagem sob vácuo, a 40°C, 40 mg de 3-[4-(3-m-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato e cujas características são as seguintes:

IV (KBr): 3408; 1699; 1595; 1526; 1203; 1138; 834; 797; 724  $\text{cm}^{-1}$  R.M.N.  $^1\text{H}$ : 2,29 (s, 3H); 6,81 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,25 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (s amplo, 1H); 7,44 (s amplo, 1H); 7,47 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,62 (d amplo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,96 (m amplo, 1H); 8,06 (s amplo, 1H); 8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 13,3 (m estacionário, 1H).

Espectro de massa ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z = 386 [\text{MH}^+]$

Exemplo 7: 3-{4-[3-(2-Flúor-5- trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



A uma solução de 130 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 ml de tetrahidrofurano são acrescentados, 5 gota a gota, 85 µl de 2-flúor-5-(trifluorometil) fenilisocianato. A mistura reacional é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é cromatografado sobre coluna de sílica-gel (purificador: diclorometano- metanol 9-1 em volumes). As frações contendo o esperado são concentradas sob 10 pressão reduzida. São obtidos 237 mg de 3-{4-[3-(2-flúor- 5- trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

IV (KBr): 1659; 1623; 1542; 1443; 1339; 1316; 1119  $\text{cm}^{-1}$  R.M.N.  $^1\text{H}$ : 7,08 (m estacionário, 1H); 7,14 (dd,  $J = 5,0$  e  $8,0$  Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,46 (d amplo,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,57 (d amplo,  $J = 8,5$  Hz, 2H); de 7,55 a 7,60 (m mascarado, 1H); 7,92 (d amplo,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 8,38 (d amplo,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 8,64 (d amplo,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 9,01 (s amplo, 1H); 9,36 (s amplo, 1H); 12,1 (s amplo, 1H).

Espectro de massa ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z = 458$  [ $\text{MH}^+$ ]

20 Ponto de fusão:  $232^\circ\text{C}$  (Köfler)

3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida:

A uma solução de 260 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metila em 30 ml de solução a 7N de amoníaco no metanol são acrescentados 5 ml de solução aquosa de amoníaco a 22%. A 25 mistura reacional é em seguida agitada durante 20 horas em um autoclave a

80°C 1,26 MPa (12,6 bars), depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é cromatografado sobre coluna de sílica-gel (purificador: diclorometano- metanol 9-1 em volumes). As frações contendo o esperado são concentradas sob pressão reduzida. São obtidos 140 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido amarelo pálido, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão: 139°C

3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metila

A uma solução de 0,64 g de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila em 50 ml de tolueno e 50 ml de metanol são acrescentados 1,08 g de cloridrato de ácido 4-aminofenil-borônico e 0,9 ml de trietilamina. A mistura reacional é em seguida agitada sob atmosfera de argônio durante 15 minutos. 144 mg de tetraquis (trifenilfosfina)- paládio (0), 0,3 g de cloreto de lítio, 0,66 g de carbonato de sódio e 7,5 ml de água destilada são acrescentados sucessivamente. A mistura reacional é agitada durante 8 horas ao refluxo. Após filtração sobre célite<sup>®</sup>, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica-gel purificando-se por uma mistura de acetato de etila e ciclohexano (7-3 em volumes). 400 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxilato de metila são obtidos sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão: 236°C

3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila

A uma solução de 3,2 g de cloridrato de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila em 165 ml de piridina, é acrescentada gota a gota a 0°C sob atmosfera de argônio uma solução de 5,04 g de tribrometo de piridínio em 35 ml de piridina. A mistura reacional é em seguida agitada a 0°C, depois derramada sobre uma mistura de 250 g de gelo picado e 750 ml de água destilada. A suspensão é filtrada, o sólido é lavado por duas vezes 25 ml de água destilada, depois seco ao ar livre. É obtido 0,87 g de 3-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): m/z = 256 [M+H]<sup>+</sup>

Cloridrato de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila:

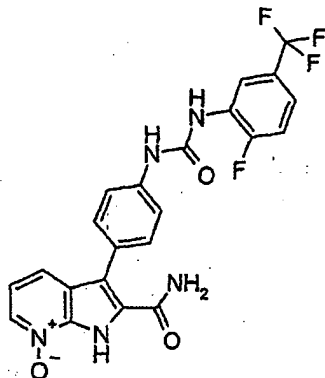
A uma solução de 4g de cloridrato de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico em 100 ml de metanol, são acrescentados gota a gota 6 ml de cloreto de tionila à temperatura ambiente. A mistura reacional é em seguida agitada durante 5 horas à temperatura ambiente, depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é triturado em 50 ml de éter etílico, depois seco sob vácuo a 40°C. São obtidos 3,22 g de cloridrato de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metila sob a forma de um sólido amarelo pálido utilizado tal qual na etapa seguinte.

Cloridrato de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico

A uma solução resfriada a -70°C de 6,03 g de 1H-pirrol[2,3-b]piridina em 75 ml de THF anidro, são acrescentados gota a gota 33 ml de solução 1,6M de n-butillítio no hexano. Após 15 minutos de agitação a -70°C são acrescentados à solução 20 g de carbogelo em pedaços. Deixa-se em seguida voltar à temperatura ambiente, depois se concentra sob pressão reduzida. São obtidos 8,4 g de um sólido branco que é dissolvido em 175 ml de tetrahydrofurano. Essa solução é resfriada a -70°C, depois são acrescentados gota a gota 35 ml de solução 1,5 M de t-butillítio no hexano. Após 30 minutos de agitação a -70°C, são acrescentados 20 g de carbogelo em pedaços na solução. Deixa-se em seguida voltar à temperatura ambiente, depois se derrama essa mistura reacional sobre 50 ml de água destilada resfriada a 0°C. O tetrahydrofurano é evaporado sob pressão reduzida. A solução aquosa residual é diluída por 150 ml de água destilada, lavada duas vezes por 100 ml de diclorometano, acidificada ao pH1 por acréscimo de 30 ml de uma solução aquosa a 5N de ácido clorídrico, depois concentrada sob pressão reduzida. São obtidos 10,01 g de sólido pastoso que se recristaliza em 50 ml de metanol. O sólido obtido é tratado por uma mistura de 50 ml de isopropanol clorídrico a 7N e 50 ml de éter isopropílico. Após secagem ao ar, são obtidos 5,71 g de cloridrato de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico sob a forma de um sólido creme.

Espectro de massa (EI): m/z = 162 [M<sup>+0</sup>]

Exemplo 8: 3-{4-[3-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-7-óxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



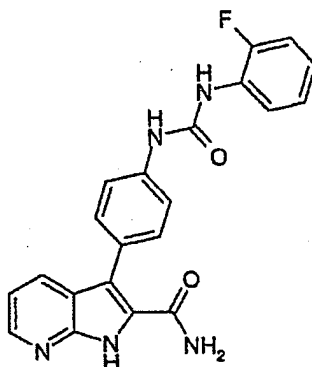
A uma solução mantida a 0°C de 50 mg de 3-{4-[3-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida em 2 mL de clorofórmio, são acrescentados gota a gota 0,31 ml de uma solução de 0,7M de ácido metacloroperbenzóico no clorofórmio. A solução é agitada a 0°C durante 4 horas, depois à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional é diluída por 3 ml de diclorometano, filtrada sobre vidro calcinado N° 4, o sólido obtido é lavado duas vezes por 3 ml de diclorometano, depois seco ao ar. são obtidos 40 mg de 3-{4-[3-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-7-óxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido amarelo pálido, cujas características são as seguintes:

IV (KBr): 3352; 1671; 1609; 1545; 1442; 1340; 1315; 1239; 1119; 1069 e 885  $\text{cm}^{-1}$  R.M.N.  $^1\text{H}$ : 7,16 (m, 1H); de 7,35 a 7,58 (m, 7H); 7,63 (m estacionário, 1H); 7,77 (m estacionário, 1H); 8,31 (d amplo,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 8,65 (d amplo,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 8,94 (s amplo, 1H); 9,29 (s, 1H); de 12,5 a 13,2 (m três estacionário, 1H).

Espectro de massa ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z = 474$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ponto de fusão: 220°C (Köfler).

Exemplo 9: 3-{4-[3-(2-Flúor-5-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



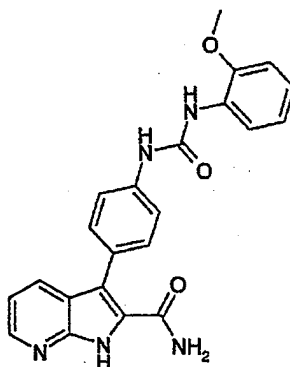
66,6 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-Flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-flúor-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 268,7°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 390

Tempo de retenção (min): 3,71

10 Exemplo 10: 3-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



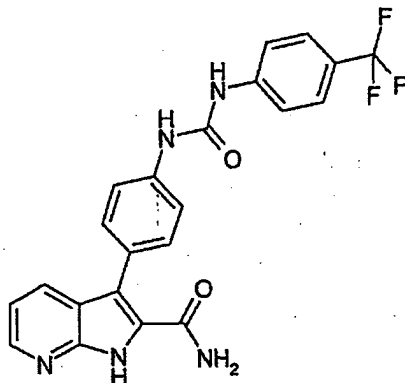
83,6 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-metóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 227,1°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

Tempo de retenção (min): 3,77

Exemplo 11: 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



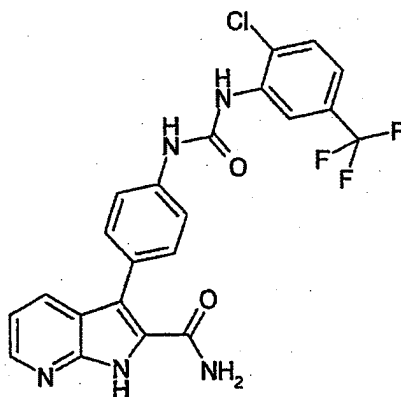
- 77,6 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-trifluorofenilisocianato.

Ponto de fusão = 296,2°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

Tempo de retenção (min): 4,24

- 10 Exemplo 12: 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



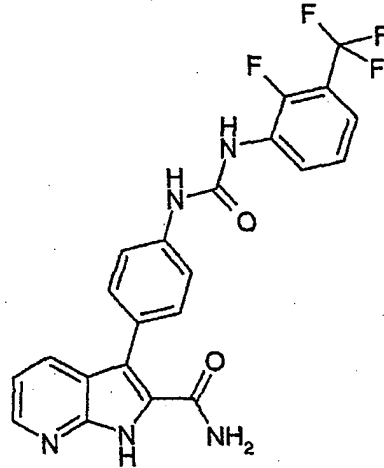
- 40,56 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 188,3°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 474

Tempo de retenção (min): 4,51

Exemplo 13: 3-{4-[3-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



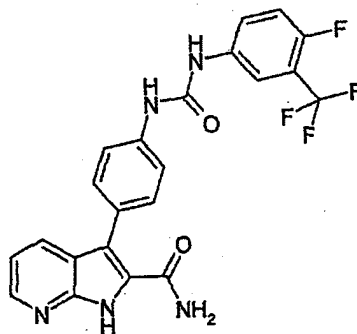
- 79 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(2-Flúor- 3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-flúor- 3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 265,4°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 458

Tempo de retenção (min): 4,24.

- 10 Exemplo 14: 3-{4-[3-(4-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



- 76,5 Mg de sólido castanho de 3-{4-[3-(4-Flúor- 3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-flúor- 3-trifluorometil-fenilisocianato.

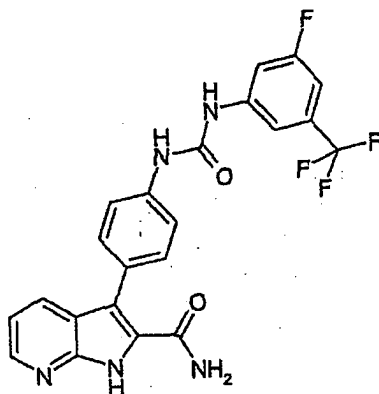
Ponto de fusão = 234,7°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 458

Tempo de retenção (min): 4,22



Exemplo 15: 3-{4-[3-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



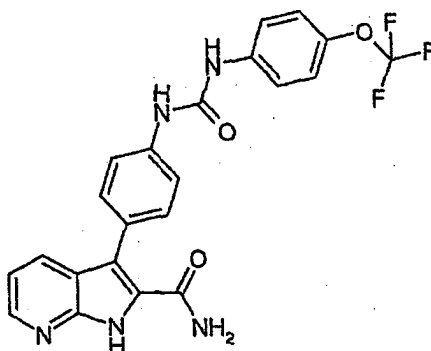
- 78,1 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3-Flúor- 5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-flúor-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 257,5°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 458

Tempo de retenção (min): 4,42

- 10 Exemplo 16: 3-{4-[3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



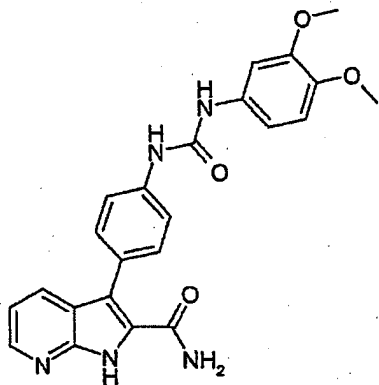
- 92,3 Mg de pó marrom de 3-{4-[3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-trifluorometóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 258,9°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 456

Tempo de retenção (min): 4,29

Exemplo 17: 3-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



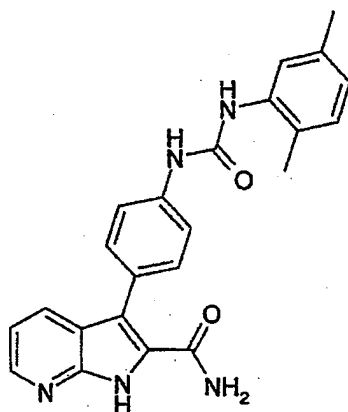
79 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3,4-dimetóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 223,7°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 432

Tempo de retenção (min): 3,27.

10 Exemplo 18: 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



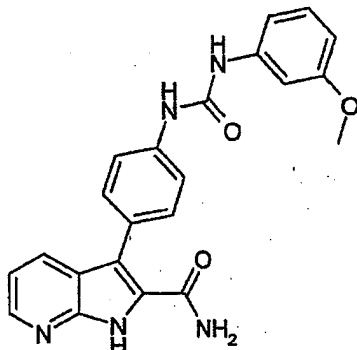
75,9 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2,5-dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 308,8°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

Tempo de retenção (min): 3,90

Exemplo 19: 3-{4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



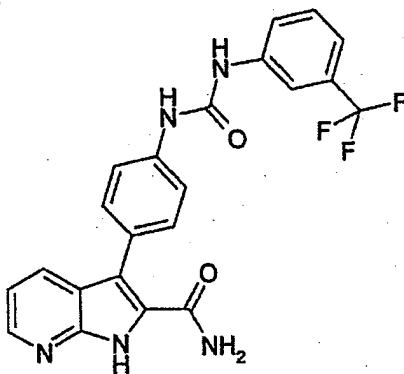
55,5 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-metóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 306,2°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

Tempo de retenção (min): 3,39.

10 Exemplo 20: 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



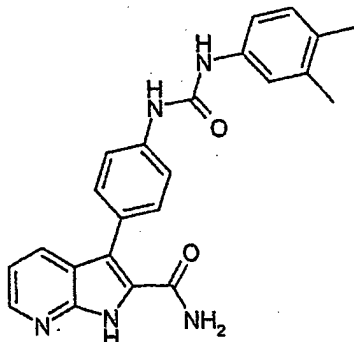
56,5 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 263,6°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

Tempo de retenção (min): 3,95

Exemplo 21: 3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



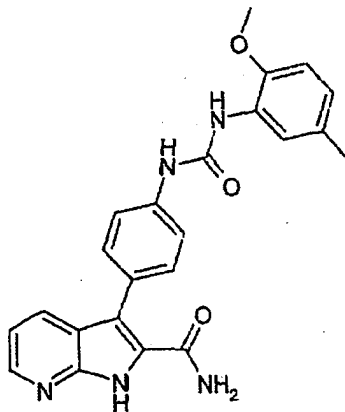
45,2 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3,4-dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 274,7°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

Tempo de retenção (min): 3,75

10 Exemplo 22: 3-{4-[3-(2-metóxi-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



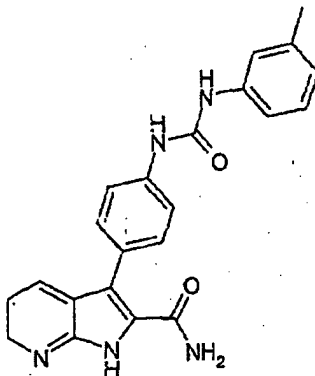
44.9 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-metóxi-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-metóxi-5-metil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 327,7°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 416

Tempo de retenção (min): 3,76

Exemplo 23: 3-[4-(3-m-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



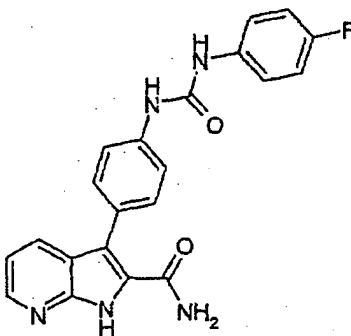
62,5 Mg de sólido bege de 3-[4-(3-m-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de isocianato de m-tolila.

Ponto de fusão = 266°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 386

Tempo de retenção (min): 3,60

10 Exemplo 24: 3-[4-[3-(4-Flúor-fenil)-ureído]-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



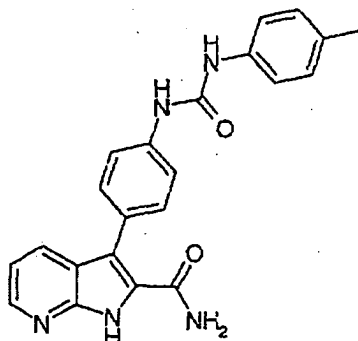
49,7 Mg de sólido bege de 3-[4-[3-(4-flúor-fenil)-ureído]-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-flúor-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 299,9°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 390

Tempo de retenção (min): 3,45

Exemplo 25: 3-[4-(3-p-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



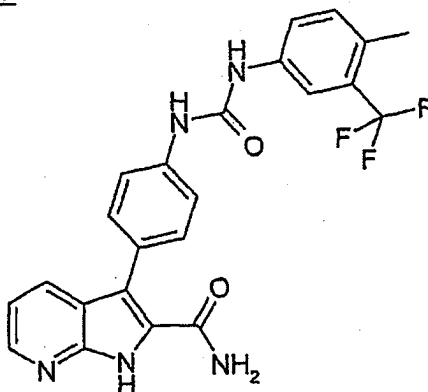
68,4 Mg de sólido bege de 3-[4-(3-p- tolil-ureído)-fenil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no e-  
 5 xemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de p-tolilisocianato.

Ponto de fusão = 293°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 386

Tempo de retenção (min): 3,58

10 Exemplo 26: 3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



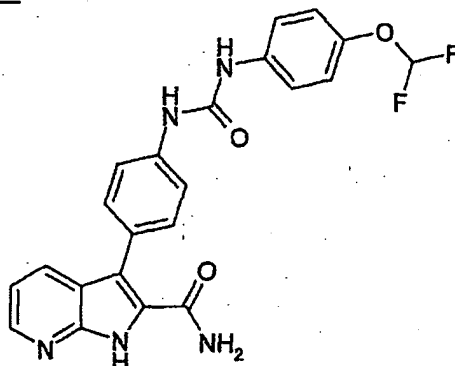
47,1 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-metil- 3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-  
 15 b]piridina-2-carboxamida e de 4-metil- 3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 285°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 454

Tempo de retenção (min): 4,10

Exemplo 27: 3-{4-[3-(4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



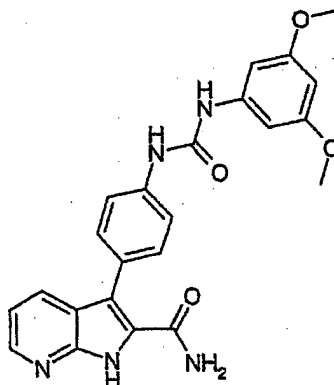
47,5 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-difluorometóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 283,5°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 438

Tempo de retenção (min): 3,64

10 Exemplo 28: 3-{4-[3-(3,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



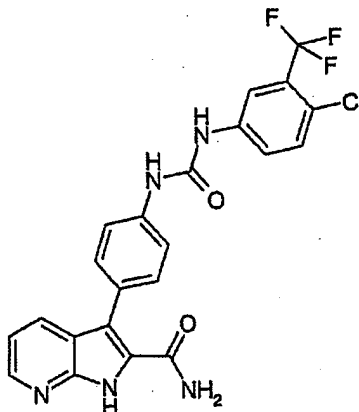
59,2 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3,5-dimetóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 266,5°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 432

Tempo de retenção (min): 3.45

Exemplo 29: 3-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



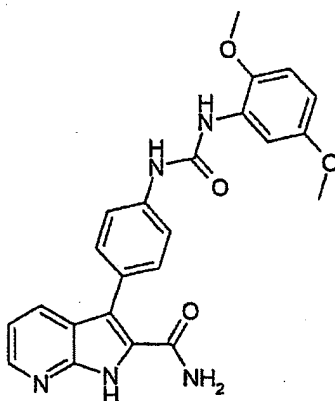
29,8 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 311,1°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 474

Tempo de retenção (min): 4,22

10 Exemplo 30: 3-{4-[3-(2,5-Dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



33,1 Mg de liofilizado amarelo de 3-{4-[3-(2,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2,5-dimetóxi-fenilisocianato.

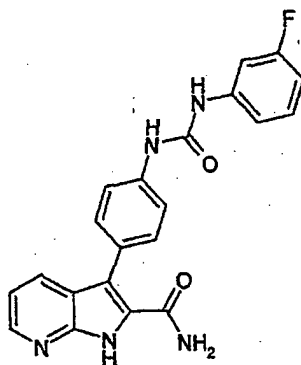
Espectro de massa: LC-MS-DAD-ELSD: 432 (+) = (M + H) (+);



430 (-) = (M-H) (-)

Tempo de retenção (min): 3,53

Exemplo 31: 3-{4-[3-(3-Fluor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



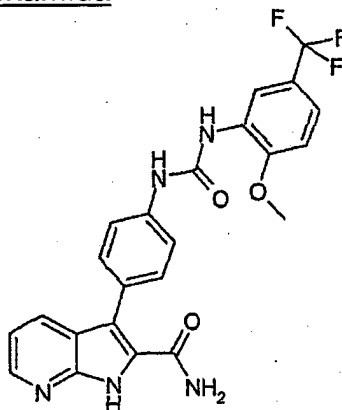
- 5 50 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-metóxi-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-metóxi-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 221°C (Köfler- sublimação)

- 10 Espectro de massa LC-MS-DAD-ELSD: 390 (+) = (M + H) (+);  
388 (-) = (M-H) (-)

Tempo de retenção (min): 3,55.

Exemplo 32: 3-{4-[3-(2-metóxi-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



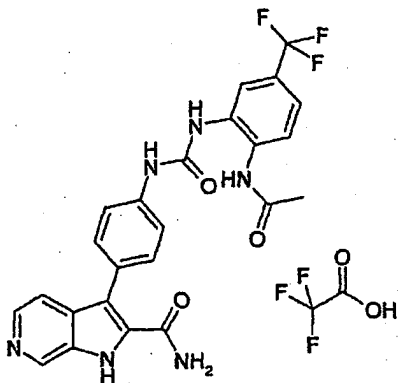
- 15 50 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-metóxi-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-metóxi-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 221°C (Köfler- sublimação)

Espectro de massa LC-MS-DAD-ELSD: 470 (+) = (M + H) (+);

468 (-) = (M-H) (-)

Exemplo 33: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-acetil amino-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

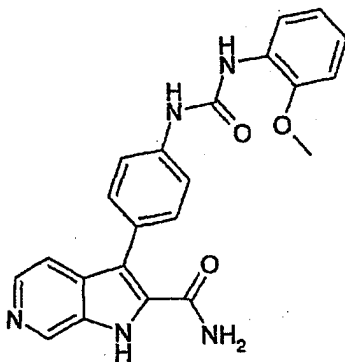


10 12 Mg de sólido amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-acetil amino-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-acetil amino-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 497

Tempo de retenção (min): 2,63

Exemplo 34: 3-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



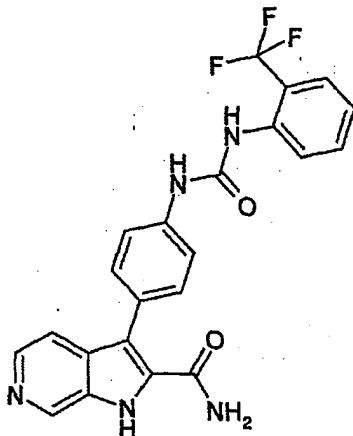
15 25 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-metóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 216°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

Tempo de retenção (min): 3,06

Exemplo 35: 3-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



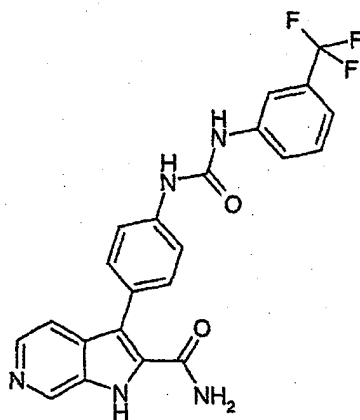
- 5 80 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 228°C (Köfler)

- 10 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

Tempo de retenção (min): 3,17

Exemplo 36: 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



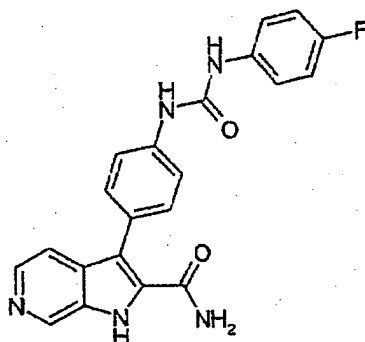
- 15 77 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 256°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

Tempo de retenção (min): 3,48

Exemplo 37: 3-{4-[3-(4-Flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



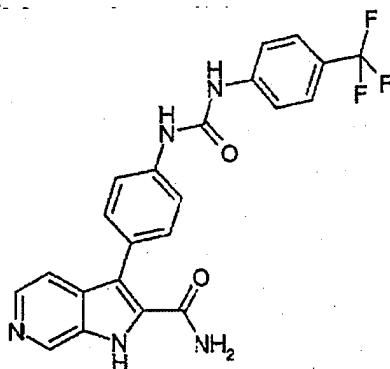
73 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-flúor-fenilisocianato.

10 Ponto de fusão = 271°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 390

Tempo de retenção (min): 2,93

Exemplo 38: 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



15

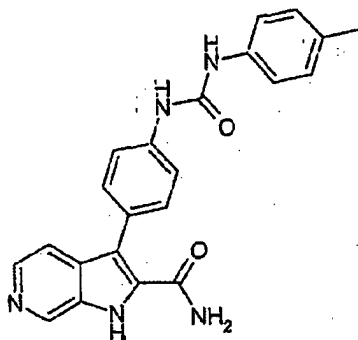
91 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 289°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 440

Tempo de retenção (min): 3,48

Exemplo 39: 3-[4-(3-p-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



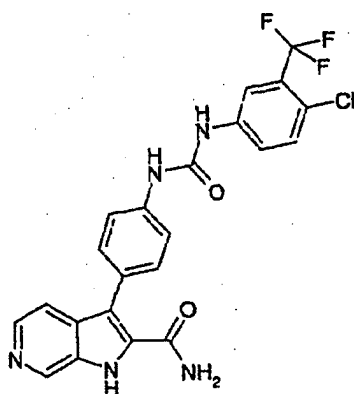
- 5 76 Mg de sólido amarelo de 3-[4-(3-p- toliil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de p-tolilisocianato.

Ponto de fusão = 277°C (Büchi B-545)

- 10 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 386

Tempo de retenção (min): 3,13

Exemplo 40: 3-[4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



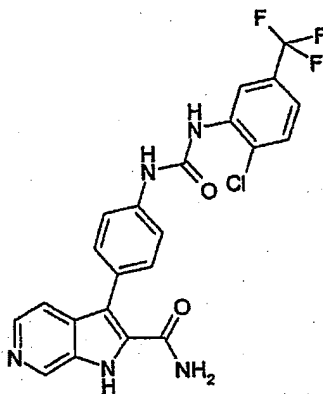
- 15 103 Mg de sólido amarelo de 3-[4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 228°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 474

Tempo de retenção (min): 3,64

Exemplo 41: 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



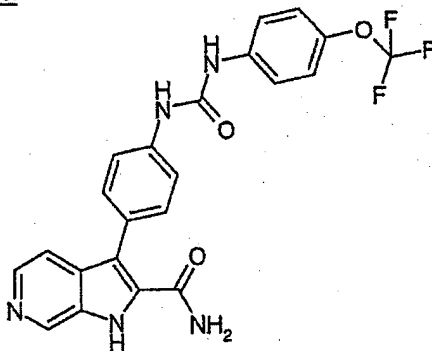
- 76 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 243°C (Büchi B545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 474

- 10 Tempo de retenção (min): 3,56

Exemplo 42: 3-{4-[3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



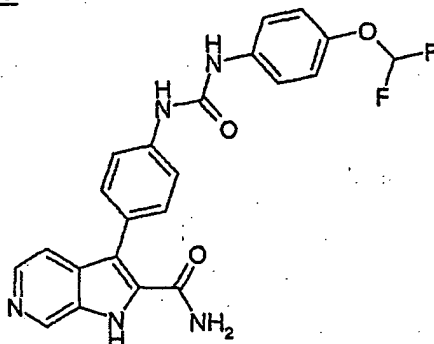
- 94 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-trifluorometóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 276°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 456

Tempo de retenção (min): 3,63

Exemplo 43: 3-{4-[3-(4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



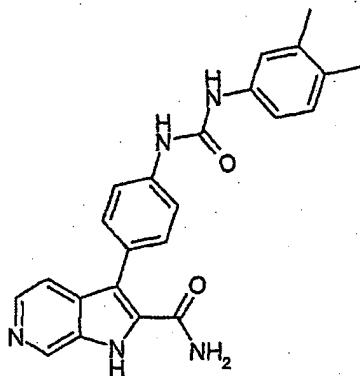
- 87 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-difluorometóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 257°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 438

Tempo de retenção (min): 3,23

- 10 Exemplo 44: 3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



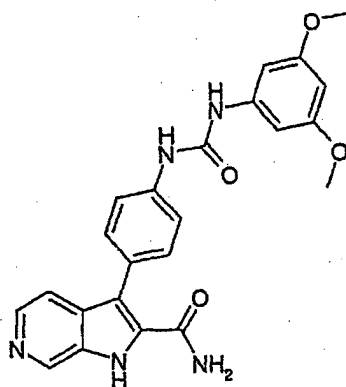
- 82 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,4-dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 230°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

Tempo de retenção (min): 3,32

Exemplo 45: 3-{4-[3-(3,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



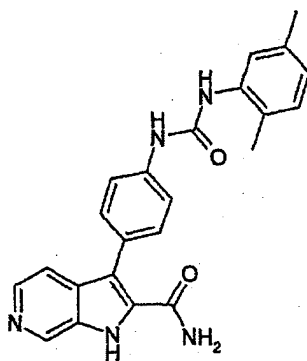
87 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,5-dimetóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 225°C (Büchi B545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 432

Tempo de retenção (min): 3,07

10 Exemplo 46: 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



87 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2,5-dimetil-fenilisocianato.

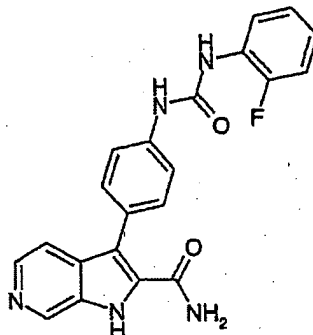
Ponto de fusão = 261°C (Büchi B545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

Tempo de retenção (min): 3,25



Exemplo 47: 3-{4-[3-(2-Flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



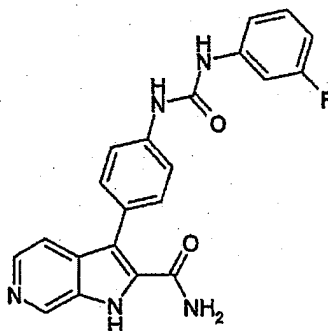
- 59 Mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-flúor-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 242°C (Büchi B545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 390

Tempo de retenção (min): 2,41

- 10 Exemplo 48: 3-{4-[3-(3-Flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



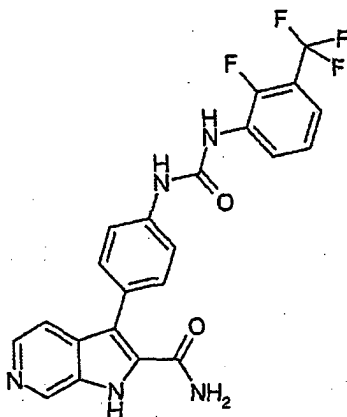
- 63 Mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-flúor-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 252°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 390

Tempo de retenção (min): 2,55

Exemplo 49: 3-{4-[3-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



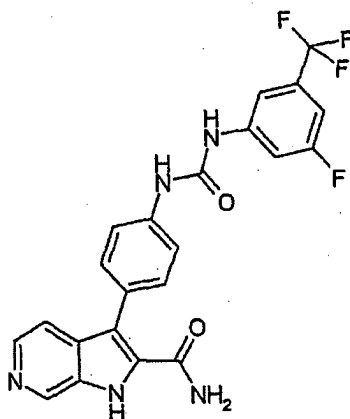
69 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(2-flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-flúor-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 240°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 458

Tempo de retenção (min): 2,75

10 Exemplo 50: 3-{4-[3-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



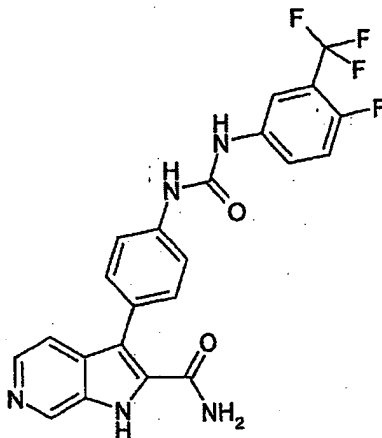
69 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-flúor-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 261°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 458

Tempo de retenção (min): 2,88

Exemplo 51: 3-{4-[3-(4-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



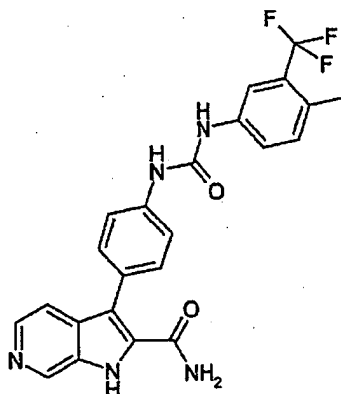
56 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-bc]piridina-2-carboxamida e de 4-flúor-3-trifluorometil-feniliso-cianato.

Ponto de fusão = 201°C (Büchi B-545)

10 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 458

Tempo de retenção (min): 2,85

Exemplo 52: 3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



61 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(4-metil- 3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-metil-3-trifluorometil-

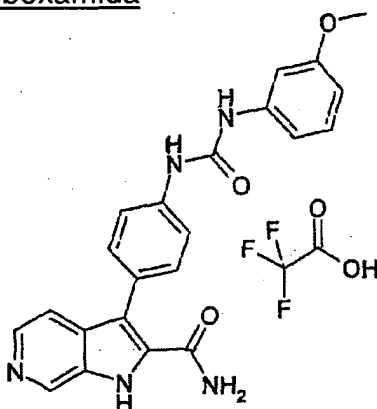
fenilisocianato.

Ponto de fusão = 199°C

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 454

Tempo de retenção (min): 2,84

- 5 Exemplo 53: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

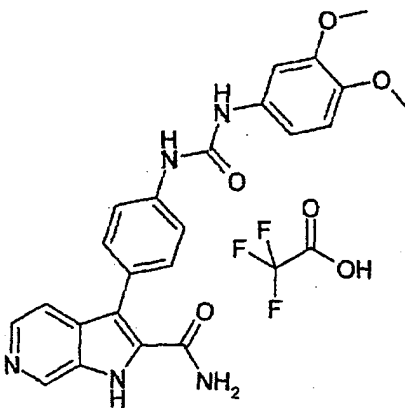


- 33,3 Mg de liofilizado amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-metóxi-fenilisocianato.

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

Tempo de retenção (min): 2,60

- 10 Exemplo 54: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



- 15 80,5 Mg de liofilizado amarelo de 3-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-

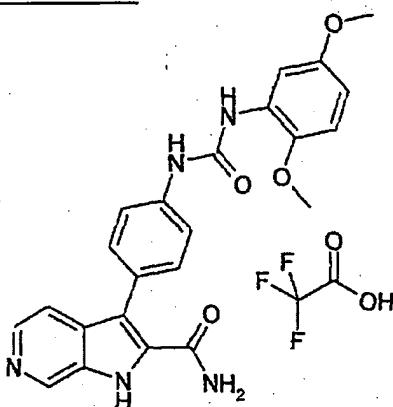
c]piridina-2-carboxamida e de 3,4-dimetóxi-fenilisocianato.

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 432

Tempo de retenção (min): 2,27

Exemplo 55: trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-

5 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida

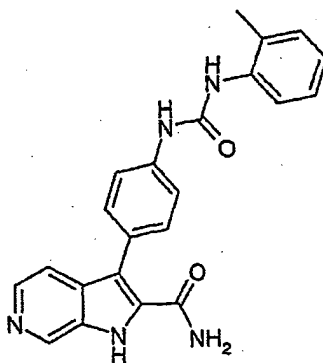


90,7 Mg de liofilizado amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2,5-dimetóxi-fenilisocianato.

10 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 432

Tempo de retenção (min): 2,62

Exemplo 56: 3-[4-(3-o-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
carboxamida



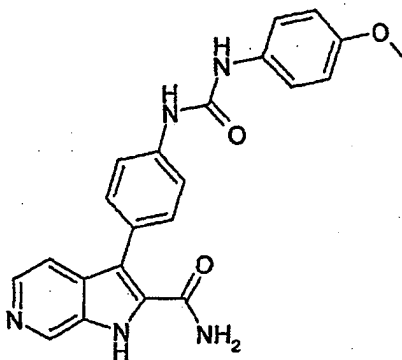
15 75,3 Mg de sólido amarelo pálido de 3-[4-[3-o-tolil-ureído]-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de o-tolilisocianato.

Ponto de fusão = 270°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 386

Tempo de retenção (min): 2,54

Exemplo 57: 3-{4-[3-(4-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



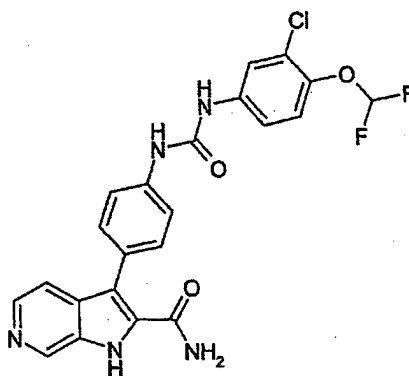
- 5 51,1 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(4- metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4- metóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 275°C (Büchi B-545)

- 10 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 402

Tempo de retenção (min): 2,28

Exemplo 58: 3-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



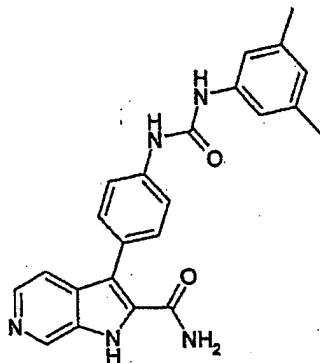
- 15 93 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(3-cloro-4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-cloro-4-difluorometóxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 267°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 472

Tempo de retenção (min): 2,90

Exemplo 59: 3-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



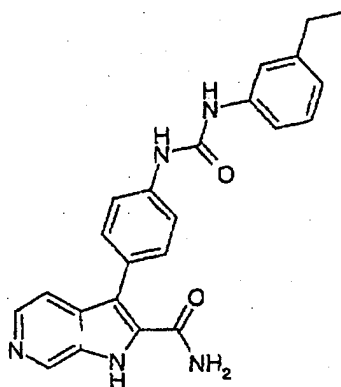
- 5 61 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(3,5- dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,5-dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 188°C (Büchi B-545)

- 10 Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

Tempo de retenção (min): 2,68

Exemplo 60: 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida



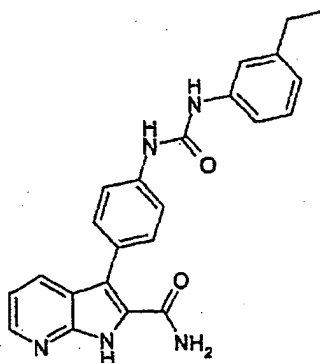
- 15 61 Mg de sólido amarelo pálido de 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-etil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 257°C (Büchi B-545)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

Tempo de retenção (min): 2,97

Exemplo 61: 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida



0,8 Mg de sólido branco de 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida são preparados conforme descrito no Exemplo 7, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3- metil-fenilisocianato.

Ponto de fusão = 254°C (Büchi)

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 400

10 Tempo de retenção (min): 7,18.

Determinação da atividade dos compostos- Protocolos experimentais

### 1. FAK

15 A atividade inibidora dos compostos sobre FAK é determinada por uma medida da inibição da autofosforilação da enzima, utilizando-se um teste de fluorescência resoluto no tempo (HTRF).

O ADNc completo de FAK humano, cuja extremidade N-terminal foi marcada à histidina, foi clonado em um vetor de expressão baculovírus pFastBac HTc. A proteína foi expressa e purificada a aproximadamente 70% de homogeneidade.

20 A atividade quinase é determinada, incubando-se a enzima (6,6 µg/ ml) com diferentes concentrações de composto a testar em um tampão 50 mM Hepes pH = 7,2, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 15 µM de ASTP durante uma hora a 37°C. A reação enzimática é parada pela adição de tampão Hepes pH = 7,0, contendo 0,4 nM KF, 133 mM EDTA, 0,1% BSA e a  
25 marcação é feita, durante uma a duas horas à temperatura ambiente, pela



adição nesse tampão de um anticorpo anti-Histidina marcada com XL665 e de um anticorpo monoclonal fosfoespecífico da tirosina conjugado ao criptato de európio (Eu-K). As características dos dois fluoróforos estão disponíveis em G. Mathis et al., *Anticancer Research*, 1997, 17, páginas 3011-3014. A

5 transferência de energia entre o criptato de európio para XL665 aceitador é proporcional ao grau de autofosforilação de FAK. O sinal de longa duração específica de XL-665 é medido em um contador de placas Packard Discovery. Todos os testes são feitos em duplo exemplar e a média dos dois testes é calculada. A inibição da atividade de autofosforilação de FAK com

10 compostos da invenção é expressa em percentagem de inibição em relação a um controle, cuja atividade é medida na ausência de composto teste. Para o cálculo da % de inibição, a proporção [sinal a 665 nm / sinal a 620 nm] é considerada.

## 2. KDR

15 O efeito inibidor dos compostos é determinado em um teste de fosforilação de substrato pela enzima KDR in vitro por uma técnica de cintilação (placa 96 cavidades, NEN).

O domínio citoplásmico da enzima KDR humana foi clonado sob a forma de fusão GST no vetor de expressão baculovírus pFASTBAC. A proteína foi expressa nas células SF21 e purificada a aproximadamente 60% de

20 homogeneidade.

A atividade quinase de KDR é medida em 20 mM MOPS, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT, 2,5 mM EGTA, 10 mM b-glicero fosfato, pH = 7,2, em presença de 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 100 µM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 1 mM NaF. 10 µl

25 do composto são acrescentados a 70 µl de tampão quinase, contendo 100 ng de enzima KDR a 4 grau. A reação é lançada, acrescentando-se 20 µl de solução, contendo 2 µg de substrato (fragmento SH2-SH3 da PLCD expressa sob a forma de proteína de fusão GST), 2 µCi D<sup>33</sup>P[ATP] e 2 µM ATP frio.

30 Após uma hora de incubação a 37°C, a reação é parada, acrescentando-se 1 volume (100 µl) de 200 nM EDTA. O tampão de incubação é retirado, e as cavidades são lavadas três vezes com 300 µl de PBS. A radioatividade é medida em cada cavidade, utilizando-se um contador de radioatividade Top

Count NXT (Packard).

O ruído de fundo é determinado pela medida da radioatividade em quatro cavidades diferentes contendo ATP radioativo e o substrato sozinho.

5 Um controle de atividade total é medido em quatro cavidades diferentes contendo todos os reagentes ( $\gamma^{33}\text{P}$ -[ATP], KDR e substrato PLC  $\gamma$ ), mas na ausência de composto.

A inibição da atividade KDR com o composto da invenção é expressa em percentagem de inibição da atividade controle determinada na  
10 ausência de composto.

O composto SU5614 (Calbiochem) (1  $\mu\text{M}$ ) está incluído em cada placa como controle de inibição.

### 3. Tie 2

A seqüência codificante de Tie2 humano correspondente aos  
15 ácidos aminados do domínio intracelular 776-1124 foi gerada por PCR, utilizando-se o cDNA isolado de placenta humana como modelo. Essa seqüência foi introduzida em um vetor de expressão baculovírus pFastBacGT sob a forma de proteína de fusão GST.

O efeito inibidor das moléculas é determinado em um teste de  
20 fosforilação de PLC por Tie2 em presença de GST-Tie2 purificada a aproximadamente 80% de homogeneidade. O substrato é composto dos fragmentos SH2-SH3 da PLC expressa sob a forma de proteína de fusão GST.

A atividade quinase de Tie2 é medida em um tampão MOPS 20 mM pH 7,2, contendo 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 mM  $\text{MnCl}_2$ , 1 mM DTT, 10 mM de  
25 glicerofosfato. Em uma placa 96 cavidades FlashPlate mantida sobre gelo, deposita-se uma mistura reacional composta de 70  $\mu\text{l}$  de tampão quinase, contendo 100 ng de enzima GST-Tie2 por cavidade. Em seguida 10  $\mu\text{L}$  da molécula a testar diluída em DMSO a uma concentração de 10% máximo são acrescentados. Para uma concentração determinada, cada medida é  
30 feita em quatro exemplares. A reação é iniciada, acrescentando-se 20  $\mu\text{l}$  de solução contendo 2  $\mu\text{g}$  de GST-PLC, 2  $\mu\text{M}$  de ATP frio e 1  $\mu\text{Ci}$  de  $^{33}\text{P}$ [ATP]. Após 1 hora de incubação a 37°C, a reação é parada, acrescentando-se 1

volume (100 µl) de EDTA a 200 mM. Após eliminação do tampão de incubação, as cavidades são lavadas três vezes com 300 µL de PBS. A radioatividade é medida sobre um MicroBeta 1450 Wallac.

5 A inibição da atividade Tie2 é calculada e expressa em porcentagem de inibição em relação à atividade controlada determinada na ausência de composto.

#### 4. Aurora 1 e Aurora 2

10 O efeito inibidor de compostos face às quinases Aurora 1 e Aurora 2 é determinado por um teste enzimático, utilizando-se uma detecção de radioatividade.

A atividade quinase de Aurora 1 e Aurora 2 é avaliada pela fosforilação do substrato Numa-histidina em presença de ATP radiomarcado ( $[^{33}\text{P}]\text{ATP}$ ) utilizando-se placas 96 cavidades Flashplate onde o níquel-quelato  $^{33}\text{P}$  incorporado ao substrato NuMA é proporcional à atividade da  
15 enzima Aurora 1 ou Aurora 2.

#### Proteínas

As proteínas são produzidas no laboratório de produção de proteínas do grupo Sanofi-Aventis.

20 Aurora 1: complexo recombinante Aurora-B/INCEP-C3, purificado a aproximadamente 50%, cuja ext N-terminal de Aurora-B foi marcada na histidina.

Aurora 2: proteína recombinante total, compreendendo uma cauda histidina em N-terminal, foi expressa em E.coli e purificada a mais de 82 %.

25 NuMA (proteína Nuclear que se associa com o aparelho mitótico): fragmento de 424 ácidos aminos, expresso em E.coli, cuja ext N-terminal foi marcada à histidina e utilizado como substrato para as duas enzimas Aurora.

#### Protocolo

30 As microplacas utilizadas são placas Flah-Plate, 96 cavidades, níquel quelato (Perkin Elmer, modelo SMP 107).

Os produtos a avaliar são incubados em um volume reacional de

100 µl por cavidade, em presença de 10 nM de Aurora 1 ou Aurora 2, 500 nM de substrato NuMA em um tampão composto de 50 mM de Tris/HCl (pH 7.5), 50 nM NaCl, 5mM MgCl<sub>2</sub> (Aurora-B) ou 10 mM MgCl<sub>2</sub> (Aurora-A) e 1 mM de DTT, a 37°C.

- 5                    Em cada cavidade, 80 µl do tampão de incubação enzima/ substrato são distribuídos, depois 10 µl do produto a avaliar, em concentrações variáveis. A reação é iniciada por adição de 1 µM de ATP final contendo 0,2 µCi de [<sup>33</sup>P]ATP (10 µl). Após 30 minutos de incubação, a reação é parada por simples eliminação do tampão reacional e cada cavidade é lavado duas
- 10 vezes com 300 µl do tampão Tris/HCl. A radioatividade é, então, medida em cada cavidade com o auxílio de um aparelho de cintilação, modelo Packard, Top count.

A atividade enzimática controle de Aurora é expressa pelo número de batida por minuto obtido em 30 minutos após dedução do ruído de fundo (mistura reacional não contendo a enzima). A avaliação dos diversos produtos testados é expressa em percentagem de inibição da atividade Aurora em relação ao controle.

### 5. CDK2/ciclina E

20                    Purificação do complexo CDK2 / Ciclina E-(His)<sub>6</sub> por IMAC (Immobilized Metal Affinity Chromatography)

Dois baculovírus recombinantes portando as seqüências humanas codificando respectivamente para CDK2 e a CiclinaE (esta última comportando um tag hexa-histidina em C terminal) são utilizados para co-infectar células de inseto Sf21. Duas a três dias após o começo da co-infecção, as

25 células são coletadas por centrifugação, depois conservadas a -40°C até sua utilização. Após descongelamento e lise mecânica das células, o complexo presente no que flutua de lise é purificado por cromatografia de afinidade sobre níquel (IMAC) e conservado a -80°C.

### Teste Flashplate CDK2/Ciclin E em formato 96 cavidades

30                    Um formato em placas 96 cavidades coatadas à estreptavidina é utilizado para testar a atividade dos compostos sobre a atividade quinase de CDK2/Ciclina E.

Para realizar esse teste, o substrato peptídico biotilado, fragmento da proteína pRb, (biotinil-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKGSTTR-OH) é solubilizado à concentração de 1 mM em tampão quinase (HEPES / NaOH 50 mM, NaCl 1mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,5), a fim de constituir uma solução-estoque conservada a -20°C sob a forma de alíquotas de 110 µl. No dia da experiência, uma alíquota dessa solução é descongelada e diluída em tampão quinase contendo 1 mM de ditioneitol, acrescentado ao tampão extemporaneamente, a fim de se conseguir uma concentração de 14,3 µM. 70 µl dessa solução são acrescentados em cada cavidade da Flashplate a fim de se conseguir uma concentração final em substrato de 10 µM, quando da reação enzimática conduzida em um volume final do meio reacional de 100 µl (cf. a seguir).

Diluições intermediárias de inibidores (produtos da invenção) a diferentes concentrações são preparadas no DMSO a partir de soluções estoque a 10 mM em tubos separados. Fazem-se assim diluições 1000 µM, 333.3 µM, 111.1 µM, 37.03 µM, 12.35 µM, 4.11 µM e 1.37 µM. Um µl de cada uma dessas soluções (ou 1 µl de DMSO para os controles) é transferido nos cavidades da placa de teste.

Em cada cavidade, são em seguida acrescentados 19 µl de uma solução de uma mistura de adenosina trifosfato (ATP) e de ATPγ<sup>33</sup>P no tampão quinase à concentração de 5,26 µM de ATP total e de 52,6 µCi/ml de <sup>33</sup>P. A reação enzimática é acionada por adição de 10 µl por cavidade de uma solução de CDK2/Ciclina E a 200 nM no tampão quinase contendo 1 mM de ditioneitol (ou 10 µl de tampão quinase contendo 1 mM de ditioneitol para os brancos reacionais).

Após adição de cada um dos reagentes, o volume final de cada cavidade é de 100 µl, a concentração final de substrato é de 10 µM, as concentrações finais em inibidores são de 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,37 µM, 0,123 µM, 0,041 µM e 0,014 µM (segundo a concentração da diluição intermediária), a concentração final em ATP é de 1 µM, a quantidade final de <sup>33</sup>P é de 1 µCi/cavidade, a concentração final de complexo CDK2/Ciclina E é de 20 nM.

Após a adição de todos os reagentes, a placa de teste incubada a 30°C sob agitação orbital a 650 rpm.

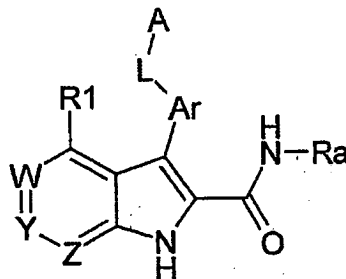
- Quando a incubação é concluída, a placa é lavada três vezes por 300 µl por cavidade de PBS (Phosphate Buffered Saline, pH = 7,4, sem cálcio, nem magnésio, referência 10010-015, Gibco BRL). A incorporação de <sup>33</sup>P ao peptídeo é quantificada por contagem por cintilação com um aparelho Packard Topcount.NXT. A atividade inibidora dos produtos da invenção é avaliada por medida da concentração de inibidor, permitindo uma diminuição da atividade enzimática de 50% (CI50).

10 Resultados: Tabela 1;

| Exemplo | IC 50 (nM) |     |      |          |          |      |
|---------|------------|-----|------|----------|----------|------|
|         | FAK        | KDR | TIE2 | Aurora A | Aurora B | CDK2 |
| 1       | 164        | 29  | 4    | 172      | 138      |      |
| 2       | 299        | 150 | 21   | 222      | 196      |      |
| 5       | 249        | 258 | 47   | 131      | 67       |      |
| 7       | 184        | 34  | 9    | 553      | 133      |      |

## REIVINDICAÇÕES

1. Produto correspondente à seguinte fórmula (I):



fórmula (I)

na qual:

5 1) A e Ar são independentemente selecionados no grupo constituído por: arila, heteroarila, arila substituída, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída;

10 2) L é selecionado no grupo constituído por: ligação, CO, NH, CO-NH, NH-CO, NH-SO, NH-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH, NH-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CO-NH, NH-CO-CH<sub>2</sub>, NH-CH<sub>2</sub>-CO, CO-CH<sub>2</sub>-NH, NH-CO-NH, NH-CS-NH, NH-CO-O, O-CO-NH;

3) um de Y e Z é escolhido dentre N e NO, e o outro de Y e Z é C(R5), e W é C(R6);

15 4) R1, R5 e R6 são, cada um, independentemente selecionados no grupo constituído por: H, halogênio, R2, CN, O(R2), OC(O)(R2), OC(O)N(R2)(R3), OS(O<sub>2</sub>)(R2), N(R2)(R3), N=C(R2)(R3), N(R2)C(O)(R3), N(R2)C(O)O(R3), N(R4)C(O)N(R2)(R3), N(R4)C(S)N(R2)(R3), N(R2)S(O<sub>2</sub>)(R3), C(O)(R2), C(O)O(R2), C(O)N(R2)(R3), C(=N(R3))(R2), C(=N(OR3))(R2), S(R2), S(O)(R2), S(O<sub>2</sub>)(R2), S(O<sub>2</sub>)O(R2), S(O<sub>2</sub>)N(R2)(R3); no qual cada R2, R3, R4 é independentemente selecionado no grupo constituído por H, alquila, alquilenos, alquinila, arila, heteroarila, cicloalquila, heterociclila, alquila  
20 substituída, alquilenos substituídos, alquinila substituída, arila substituída, heteroarila substituída, cicloalquila substituída, heterociclila substituída, alquilenos, alquilenos substituídos, alquinila substituída; no qual, quando R2 e R3 estão simultaneamente presentes sobre um dos R1, R5 e R6, podem ser ligados  
25 entre si para formar um ciclo;

5) Ra é selecionado no grupo constituído por H, (C1-C4) alquila,

(C3-C4)cicloalquila.

2. Produto, de acordo com a reivindicação 1, na qual Ra é H.
3. Produto, de acordo com a reivindicação 1, na qual R1, R5 e R6 são selecionados dentre H, halogênio, OMe e metila.
- 5 4. Produto, de acordo com a reivindicação 3, na qual R1, R5 e R6 são selecionados dentre H e F.
5. Produto, de acordo com a reivindicação 4, na qual R1, R5 e R6 são H.
6. Produto, de acordo com a reivindicação 5, na qual Y é N.
- 10 7. Produto, de acordo com a reivindicação 5, na qual Y é NO.
8. Produto, de acordo com a reivindicação 5, na qual Z é N.
9. Produto, de acordo com a reivindicação 5, na qual Z é NO.
10. Produto, de acordo com a reivindicação 1, na qual Ar é escolhido dentre fenila, piridila, tienila, furila e pirrolila, substituído por R11, no qual R11 tem a mesma definição que R5.
- 15 11. Produto, de acordo com a reivindicação 10, na qual R11 é selecionado no grupo constituído por H, F, Cl, metila, NH<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> e CONH<sub>2</sub>.
12. Produto, de acordo com a reivindicação 10, na qual Ar é um fenila não substituído.
- 20 13. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na qual L-A é escolhido dentre NH-CO-NH-A e NH-SO<sub>2</sub>-A.
14. Produto, de acordo com a reivindicação 13, na qual L-A é NH-CO-NH-A.
15. Produto, de acordo com a reivindicação 1, na qual A é selecionado no grupo constituído por fenila, piridila, pirimidila, tienila, furila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, indolila, indazolila, benzimidazolila, benzoxazolila e benzotiazolila; eventualmente substituído.
- 25 16. Produto, de acordo com a reivindicação 15, na qual A é escolhido dentre fenila, pirazolila e isoxazolila; eventualmente substituído.
- 30 17. Produto, de acordo com a reivindicação 16, na qual A é fenila.



18. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, na qual A é substituído por um primeiro substituinte selecionado no grupo constituído por alquila, alquila halogenada, alquilenos, alquinila, arila, heteroarila, O-alquila, O-arila, O-heteroarila, S-alquila, S-Arila, S-heteroarila, cada um sendo eventualmente substituído por um substituinte escolhido dentre (C1-C3)alquila, halogênio, O-(C1-C3) alquila.

19. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 18, na qual A é substituído por um segundo substituinte selecionado no grupo constituído por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), (C1-C3) alquila-OH, (C1-C3) alquila-N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente escolhidos dentre H, (C1-C3) alquila, (C1-C3) alquila OH, (C1-C3) alquila halogenada, (C1-C3) alquila NH<sub>2</sub>, (C1-C3) alquila COOM, (C1-C3) alquila SO<sub>3</sub>M; no qual R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, eles podem ser ligados para formar um ciclo de 5 a 7 cadeias, comportando de 0 a 3 heteroátomos escolhidos dentre O, N e S; no qual M é H ou um cátion de metal alcalino escolhido dentre Li, Na e K; e no qual R10 é H ou um heterociclo não aromático eventualmente substituído, compreendendo 2 a 7 átomos de carbono, e 1 a 3 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S.

20. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 19, na qual A é fenila, pirazolila ou isoxazolila substituída por halogênio, (C1-C4) alquila, (C1-C3) alquila halogenada, O-(C1-C4) alquila, S-(C1-C4) alquila, O-(C1-C4)alquila halogenada, S-(C1-C4) alquila halogenada, e na qual quando A é dissubstituído, os dois substituintes podem ser ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 cadeias contendo de 0 a 3 heteroátomos escolhidos dentre N, O e S.

21. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de estar sob a forma:

- 5) não quiral, ou
- 6) racêmica, ou
- 7) enriquecida em um estéreo-isômero; ou
- 8) enriquecida em um enantiômero;

e pelo fato de ser eventualmente salificado.

22. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de se tratar de:

- 5                   3-{4-[3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(2-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 10                  3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(2-flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 15                  3-{4-[3-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 20                  3-{4-[3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 25                  3-{4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 30                  3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;
- 3-{4-[3-(2-metóxi-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-

b]piridina-2-carboxamida;

3-[4-(3-m-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

5 carboxamida;

3-[4-(3-p-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

3-[4-(3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

10 b]piridina-2-carboxamida;

3-[4-(3-(4-difluorometóxi-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

15 b]piridina-2-carboxamida;

3-[4-(3-(2,5-dimetóxi-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

20 carboxamida;

3-[4-(3-(2-metóxi-5-trifluorometil-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

3-[4-(3-(3-etil-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida.

25 23. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de se tratar de:

3-[4-(3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído)-fenil]-7-óxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxamida;

24. Produto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de se tratar de:

30 3-[4-(3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;

3-[4-(3-(2-metóxi-5-metil-fenil)-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-

- b]piridina-2-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureído]-fenil}-1H-  
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 5 trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-4-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-  
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-flúor-5-metil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-  
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 10 trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-m-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;  
 trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-acetil amino-5-trifluorometil-fenil)-  
 ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;
- 15 3-{4-[3-(2-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-{4-[3-(2-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-  
 2-carboxamida;
- 20 3-{4-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-  
 2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;
- 25 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-  
 2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;
- 30 3-{4-[3-(3-p-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;
- 35 3-{4-[3-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;
- 40 3-{4-[3-(4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 b]piridina-2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(3,4-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-

- carboxamida;  
 3-{4-[3-(3,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-{4-[3-(2,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 5 carboxamida;  
 3-{4-[3-(2-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-{4-[3-(3-flúor-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 10 3-{4-[3-(2-flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 15 c]piridina-2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-  
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;  
 20 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-  
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;  
 Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-dimetóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-  
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxamida;  
 3-{4-[3-(3-o-tolil-ureído)-fenil]-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 25 carboxamida;  
 3-{4-[3-(4-metóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-{4-[3-(3-flúor-4-difluorometóxi-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-  
 c]piridina-2-carboxamida;  
 30 3-{4-[3-(3,5-dimetil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-  
 carboxamida;  
 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureído]-fenil}-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-

carboxamida.

25. Medicamento, caracterizado pelo fato de compreender um produto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, ou um sal de adição desse composto a um ácido farmacologicamente aceitável, ou ainda um hidrato ou um solvato do produto de fórmula (I).

26. Composição farmacêutica, compreendendo um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes, em combinação com um excipiente farmacologicamente aceitável.

27. Utilização de um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, como agente inibidor de uma reação catalisada por uma quinase.

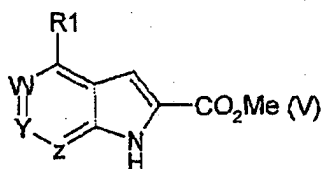
28. Utilização, de acordo com a reivindicação 27, na qual a quinase é escolhida dentre FAK, KDR, Tie2, Aurora A, Aurora B e CDK2.

29. Utilização, de acordo com a reivindicação 28, na qual a quinase é escolhida dentre KDR e Tie2.

30. Utilização de um produto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, para a fabricação de um medicamento útil para tratar um estado patológico.

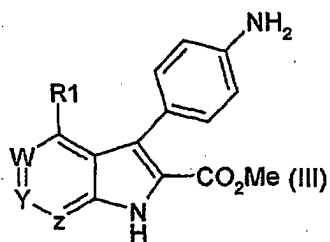
31. Utilização, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de o estado patológico ser o câncer.

32. Processo de preparo dos produtos de fórmula geral (I), tais como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de um produto de fórmula geral (V) a seguir:



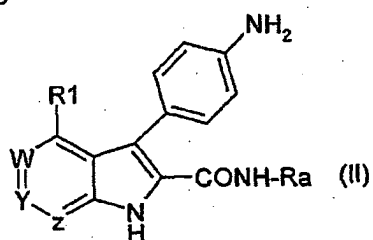
sofrer as seguintes etapas:

- 25
- a) halogenação em posição 3, depois
  - b) acoplamento de Suzuki em posição 3, para se obter um produto de fórmula (III) a seguir:



, depois

c) amidação do éster em posição 2 para se obter o produto de fórmula geral (II) a seguir:

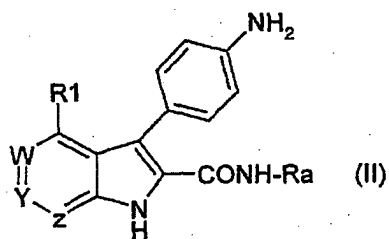


, depois

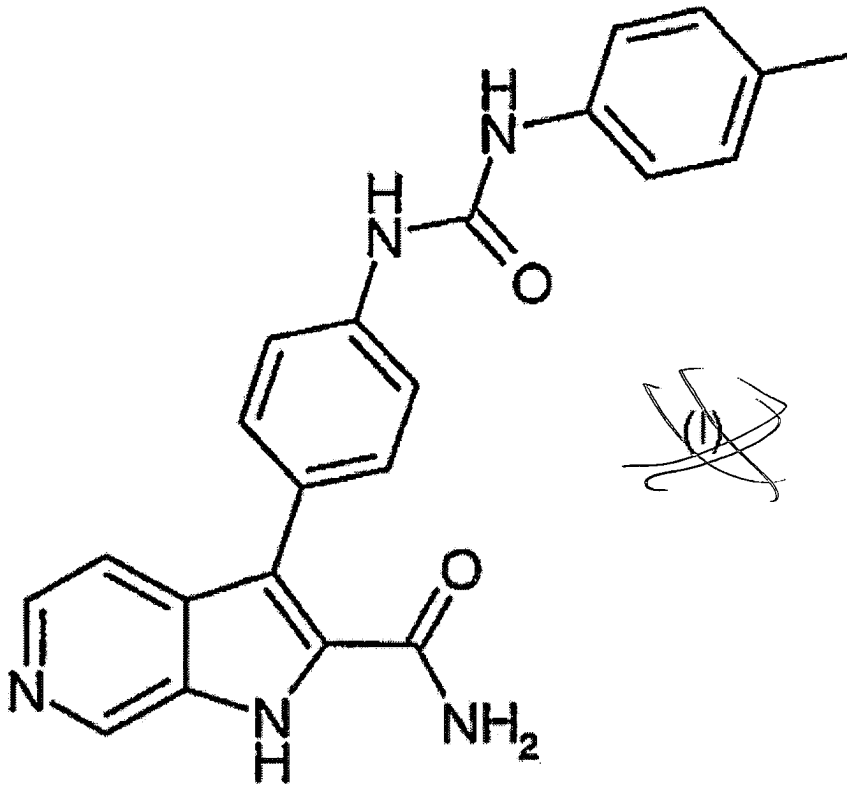
d) acilação do grupo aminofenila em posição 3.

33. A título de produtos intermediários, os compostos de fórmula

5 geral (II) a seguir:



na qual R1, Ra, Z, Y, W são tais como definidos anteriormente, para o preparo dos produtos de fórmula geral (I), tais como definidos na reivindicação 1.





**RESUMO**

Patente de Invenção: "**PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES QUE AS CONTÊM, PROCESSO DE PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO**".

5 A presente invenção refere-se a pirrolopiridinas substituídas, composições que as contêm, processo de fabricação e utilização. A presente invenção refere-se notadamente ao preparo de pirrolopiridinas substituídas, composições que os contêm, o respectivo processo de preparo, e a respectiva utilização como medicamento, em particular como agentes anticancerígenos. Fórmula (I).

