

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

(21) **PI0619184-3 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006
(43) Data da Publicação: 13/09/2011
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 487/14
A61K 31/395
A61K 31/437
A61P 25/22
A61P 25/24

(54) **Título:** 3-AMINO-2-ARILPROPIL AZAINDOIS E USOS DESTES

(30) **Prioridade Unionista:** 30/11/2005 US 60/741,272

(73) **Titular(es):** F Hoffmann-La Roche AG

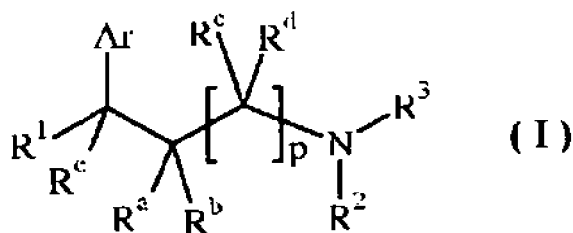
(72) **Inventor(es):** Karin Ann Stein, Lubica Raptova, Robert Greenhouse, Robert James Weikert, Saul Jaime-Figueroa, Stephen M. Lynch

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006068650 de 20/11/2006

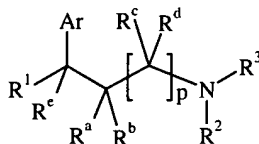
(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/062998 de 07/06/2007

(57) **Resumo:** 3-AMINO-2-ARILPROPIL AZAINDOIS E USOS DESTES. A presente invenção fornece compostos da fórmula I: ou sais, solvatos ou pró medicamentos farmacologicamente aceitáveis deste, em que p, Ar, R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são definidos aqui. Também fornecidas são composições farmacêuticas, métodos de uso, e métodos de preparação dos compostos. Os compostos são úteis para o tratamento de doenças associadas com inibidores de recaptção de monoamina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**3-AMINO-2-ARILPROPIL AZAINDÓIS E USOS DESTES**".

Esta invenção pertence a compostos de heteroarila substituídos em 3-amino-1-arylpropila da fórmula I:



5

I

ou um sal farmacologicamente aceitável deste,

em que:

p é 1 ou 2;

10

Ar é:

pirrolopiridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolopiridin-1-ila, pirrolopiridin-2-ila, e pirrolopiridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído;

15

N-óxido de pirrolopiridinila selecionado do grupo consistindo em N-óxido de pirrolopiridin-1-ila, N-óxido de pirrolopiridin-2-ila, e N-óxido de pirrolopiridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou

pirrolopirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolopirimidin-5-ila, pirrolopirimidin-6-ila, e pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído;

20

R¹ é:

(a) arila selecionado de fenila e naftila, todos opcionalmente substituídos; ou

25

(b) heteroarila selecionado de indolila, piridinila, tienila, furanila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, quinolinila e isoquinolinila, todos opcionalmente substituídos;

(c) arilalquila opcionalmente substituído;

(d) heteroarilalquila opcionalmente substituído;

(e) cicloalquila;

30

(f) cicloalquilmetila; ou

(g) alquila ramificado;

R^2 é:

- (a) hidrogênio;
- (b) alquila;
- (c) hidroxialquila;
- (d) alcoxialquila;
- (e) benzila; ou

5

ou R^2 é uma ligação que conecta o átomo de nitrogênio a um dos átomos de carbono do anel de Ar;

R^3 é:

- (a) hidrogênio;
- (b) alquila;
- (c) hidroxialquila;
- (d) alcoxialquila;
- (e) benzila; ou

10

15

(f) R^2 e R^3 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel de quatro a sete membros opcionalmente substituídos que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S;

R^a é:

- hidrogênio;
- fluoro; ou
- alquila;

20

R^b é:

- hidrogênio;
- alquila;
- hidróxi;
- alcóxi;
- fluoro; ou
- hidroxialquila;

25

30

ou um de R^2 e R^3 juntamente com um de R^a e R^b e os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O,

N e S;

cada um de R^c e R^d independentemente é:

hidrogênio; ou

alquila;

5 ou R^c e R^d juntos formam =O, =S, ou =NR^f, em que R^f é hidrogênio, alquila, ou

–OR^g, em que R^g é hidrogênio ou alquila;

ou um de R² e R³ juntamente com um de R^c e R^d juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um anel de quatro a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; e

R^e é hidrogênio ou alquila.

Em particular, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de doenças associadas com inibidores de recaptação de monoamina.

A invenção também fornece composições farmacêuticas, métodos de uso, e métodos de preparação dos compostos anteriormente mencionados.

A invenção também fornece composições farmacêuticas, métodos de uso, e métodos de preparação dos compostos anteriormente mencionados.

A deficiência de monoamina já foi ligada a distúrbios depressivos, ansiolíticos e outros (ver, por exemplo: Charney *et al.*, J. Clin. Psychiatry (1998) 59, 1-14; Delgado *et al.*, J. Clin. Psychiatry (2000) 67, 7-11; Resser *et al.*, Depress. Anxiety (2000) 12 (Suppl 1) 2-19; e Hirschfeld *et al.*, J. Clin. Psychiatry (2000) 61, 4-6. Em particular, a serotonina (5-hidroxitriptamina) e norepinefrina são reconhecidas como neurotransmissores moduladores principais que desempenham um papel importante na regulação do humor. Inibidores de recaptação de serotonina seletivos (SSRIs) tais como fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram forneceram tratamentos para distúrbios depressivos (Masand *et al.*, Harv. Rev. Psychiatry (1999) 7, 69-84). Inibidores de recaptação de noradre-

nalina ou norepinefrina tais como reboxetina, atomoxetina, desipramina e nortriptilina forneceram tratamentos eficazes para distúrbios depressivos, de déficit de atenção e hiperatividade (Scates *et al.*, *Ann. Pharmacother.* (2000) 34, 1302-1312; Tatsumi *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* (1997) 340, 249-258).

O aumento da neurotransmissão de serotonina e norepinefrina é reconhecido ser sinérgico na farmacoterapia de distúrbios depressivos e ansiolíticos, em comparação com o aumento apenas de neurotransmissão de serotonina ou norepinefrina sozinhos (Thase *et al.*, *Br. J. Psychiatry* (2001) 178, 234, 241; Tran *et al.*, *J. Clin. Psychopharmacology* (2003) 23, 78-86). Inibidores de recaptção duplos tanto de serotonina quanto de norepinefrina, tais como duloxetina, milnacipran e venlafaxina estão correntemente em desenvolvimento para o tratamento de distúrbios depressivos e ansiolíticos (Mallinckrodt *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* (2003) 5(1) 19-28; Bymaster *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) 12(4) 531-543). Inibidores de recaptção duplos de serotonina e norepinefrina também oferecem tratamentos potenciais para esquizofrenia e outras psicoses, discinesias, dependência de drogas, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, comportamento obsessivo-compulsivo, distúrbios de déficit de atenção, ataques de pânico, fobias sociais, distúrbios de alimentação tais como obesidade, anorexia, bulimia e "compulsão alimentar", estresse, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabete não insulino-dependente, distúrbios convulsivos tais como epilepsia, e tratamento de condições associadas com dano neurológico que resulta de acidente vascular cerebral, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesão da cabeça e hemorragia. Inibidores de recaptção duplos de serotonina e norepinefrina também oferecem tratamentos potenciais para distúrbios e estados de doença do trato urinário, e para dor e inflamação.

Existe conseqüentemente uma necessidade para compostos que são eficazes como inibidores de recaptção de serotonina, inibidores de recaptção de norepinefrina, e/ou inibidores de recaptção duplos de serotonina e norepinefrina, assim como métodos de fabricação e uso de tais compostos no tratamento de distúrbios depressivos, ansiolíticos, genituriná-

rios, e outros. A presente invenção satisfaz estas necessidades.

A menos que de outro modo estabelecido, os termos seguintes usados neste Pedido, incluindo o relatório descritivo e reivindicações, têm as definições dadas abaixo. Deve ser observado que, como usado no relatório
5 descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um(uma)" e "o(a)" incluem referentes no plural a menos que o contexto claramente dite de outro modo.

"Agonista" refere-se a um composto que realça a atividade de um outro composto ou sítio receptor.

10 "Alquila" significa a porção hidrocarboneto saturado monovalente linear ou ramificado, consistindo unicamente em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de um a doze átomos de carbono. "Alquila inferior" refere-se a um grupo alquila de um a seis átomos de carbono, isto é, alquila C₁-C₆. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila,
15 propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila, e semelhantes. "Alquila ramificado" significa isopropila, isobutila, terc-butila, e semelhantes.

"Alquileno" significa um radical hidrocarboneto bivalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto bi-
20 valente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, e semelhantes.

"Alcóxi" significa uma porção da fórmula -OR, em que R é uma porção alquila como definido aqui. Exemplos de porções alcóxi incluem, mas
25 não são limitados a, metóxi, etóxi, isopropóxi, terc-butóxi e semelhantes.

"Alcoxialquila" significa uma porção da fórmula -R'-R", onde R' é alquileno e R" é alcóxi como definido aqui. Grupos alcoxialquila exemplares incluem, por via de exemplo, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 1-metil-2-
30 metoxietila, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila, e 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila.

"Alquilcarbonila" significa uma porção da fórmula -R'-R", onde R' é oxo e R" é alquila como definido aqui.

"Alquilsulfonila" significa uma porção da fórmula $-R'-R''$, onde R' é $-SO_2-$ e R'' é alquila como definido aqui.

"Alquilsulfonilalquila" significa uma porção da fórmula $R^a-SO_2-R^b-$, onde R^a é alquila e R^b é alquilenos como definido aqui. Grupos alquilsulfonilalquila exemplares incluem, por via de exemplo, 3-metanossulfonilpropila, 2-metanossulfoniletila, 2-metanossulfonilpropila, e semelhantes.

"Alquilsulfonilóxi" significa uma porção da fórmula R^a-SO_2-O- , onde R^a é alquila como definido aqui.

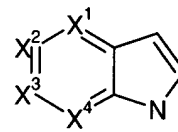
"Antagonista" refere-se a um composto que diminui ou impede a ação de um outro composto ou sítio receptor.

"Arila" significa uma porção hidrocarboneto aromático cíclico monovalente consistindo em um anel aromático mono-, bi- ou tricíclico. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções arila incluem, mas não são limitados a, fenila, naftila, fenantrila, fluorenila, indenila, pentalenila, azulenila, oxidifenila, bifenila, metileno-difenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxanila, benzofuranila, benzodioxilila, benzopiranila, benzoxazinila, benzoxazinonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilendioxifenila, etilendioxifenila opcionalmente substituídos, e semelhantes, incluindo derivados parcialmente hidrogenados destes.

"Arilóxi" significa uma porção da fórmula $-OR$, em que R é uma porção arila como definido aqui.

"Arilalquila" e "Aralquila", que podem ser usados permutavelmente, significam um radical- R^aR^b onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é um grupo arila como definido aqui; por exemplo, fenilalquilas tais como benzila, feniletila, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentila, e semelhantes são exemplos de arilalquila.

"Aralcóxi" significa uma porção da fórmula $-OR$, em que R é uma porção aralquila como definido aqui.



"Azaindol" significa um grupo da fórmula em que um ou dois de qualquer um de X^1 , X^2 , X^3 e X^4 é N (aza), e os outros são carbono. "Azaindóis" podem ser opcionalmente substituídos, como definido aqui para heteroarilas, na posição 1, 2 e 3, e em qualquer uma das posições 4 a sete que não são nitrogênio. "Azaindol" assim inclui: "pirrolopirimidinas" da fórmula acima em que X^2 e X^4 são N; "pirrolopirimidinas" da fórmula acima em que X^1 e X^3 são N; "pirrolopirazinas" da fórmula acima em que X^1 e X^4 são N; "pirrolopiridinas" da fórmula acima em que X^1 é N; "pirrolopiridinas" da fórmula acima em que X^2 é N; "pirrolopiridinas" da fórmula acima em que X^3 é N; e "pirrolopiridinas" da fórmula acima em que X^4 é N;

"Cianoalquila" significa uma porção da fórmula $-R'-R''$, onde R' é alquilenos como definido aqui e R'' é ciano ou nitrila.

"Cicloalquila" significa uma porção carbocíclica saturada monovalente consistindo em anéis mono- ou bicíclicos. Cicloalquila pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidróxi, alquila, alcóxi, halo, haloalquila, amino, monoalquilamino, ou dialquilamino, a menos que de outro modo especificamente indicado. Exemplos de porções cicloalquila incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, e semelhantes, incluindo derivados parcialmente insaturados destes.

"Cicloalquilóxi" e "cicloalcóxi", que podem ser usados permutavelmente, significam um grupo da fórmula $-OR$ em que R é cicloalquila como definido aqui. Cicloalquilóxi exemplares incluem ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi, cicloexilóxi e semelhantes.

"Cicloalquilalquila" significa uma porção da fórmula $-R'-R''$, onde R' é alquilenos e R'' é cicloalquila como definido aqui.

"Cicloalquilalquilóxi" e "cicloalquilalcóxi", que podem ser usados permutavelmente, significam um grupo da fórmula $-OR$ em que R é cicloalquilalquila como definido aqui. Cicloalquilóxi exemplares incluem ciclopropilmetóxi, ciclobutilmetóxi, ciclopentilmetóxi, cicloexilmetóxi e semelhantes.

"Heteroalquila" significa um radical alquila como definido aqui,

incluindo um alquila C₄-C₇ ramificado, em que um, dois ou três átomos de hidrogênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em -OR^a, -NR^bR^c, e -S(O)_nR^d (onde n é um número inteiro de 0 a 2), com o entendimento que o ponto de ligação do radical heteroalquila é através de um átomo de carbono, em que R^a é hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; e quando n é 0, R^d é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila, e quando n é 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, 2-hidroxietila, 3-hidroxi-propila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-diidroxi-propila, 1-hidroximetiletila, 3-hidroxi-butila, 2,3-diidroxi-butila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfonietila, aminossulfonilmetila, aminossulfonietila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfonietila, metilaminossulfonilpropila, e semelhantes.

"Heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O, ou S, os átomos no anel remanescentes sendo C, com o entendimento de que o ponto de ligação do radical heteroarila será em um anel aromático. O anel de heteroarila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções heteroarila incluem, mas não são limitadas a, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, tienila, tiofenila, furanila, piranila, piridinila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzofuranila, benzotiofenila, benzotiopiranila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzooxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, indazolila, azaindolila, pirrolopiridina, pirrolopirimidina, isoindolila, triazolila, triazinila, quinoxalinila, purinila, quinazolinila, quinolizinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, azepinila, diazepinila, acridinila opcionalmente substituídos e semelhantes, incluindo derivados parcialmente hidrogenados destes.

"Heteroarilalquila" e "heteroaralquila", que podem ser usados permutavelmente, significam um radical- R^aR^b onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é um grupo heteroarila como definido aqui

Os termos "halo" e "halógeno", que podem ser usados permutavelmente, referem-se a um flúor, cloro, bromo, ou iodo substituintes.

"Haloalquila" significa alquila como definido aqui em que um ou mais hidrogênios foram substituídos com o mesmo halógeno ou diferente. Haloalquilas exemplares incluem $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquila (por exemplo, $-CF_3$), e semelhantes.

"Haloalcóxi" significa uma porção da fórmula $-OR$, em que R é uma porção haloalquila como definido aqui. Exemplos de porções haloalcóxi incluem, mas não são limitadas a, trifluorometóxi, difluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, e semelhantes.

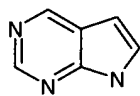
"Hidroxiálquila" refere-se a um subconjunto de heteroalquila e refere-se em particular a uma porção alquila como definido aqui que é substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três grupos hidróxi, contanto que o mesmo átomo de carbono não porta mais do que um grupo hidróxi. Exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-diidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletila, 2,3-diidroxibutila, 3,4-diidroxibutila e 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropila, e semelhantes.

"Heterocicloamino" significa um anel saturado em que pelo menos um átomo do anel é N, NH ou N-alquila e os átomos do anel remanescentes formam um grupo alquilenos.

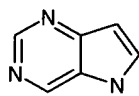
"Heterociclila" significa uma porção saturada monovalente, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois, ou três ou quatro heteroátomos (escolhidos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre). O anel de heterociclila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções heterociclila incluem, mas não são limitados a, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila,

morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinuclidinila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, tiadiazolilidinila, benzotiazolidinila, benzoazolilidinila, diidrofurila, tetraidrofurila, diidropiranila, tetraidropiranila, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, diidroquinolinila, diidri-
 5 soquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrahidrisoquinolinila opcionalmente substituídos, e semelhantes.

"Pirrolopirimidina" significa um heteroarila da fórmula



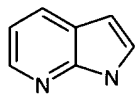
(pirrolo[2,3-d]pirimidina) ou



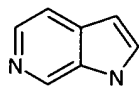
(pirrolo[3,2-d]pirimidina), que

pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. "Pirrolopirimidina" é
 10 um "azaindol" como definido aqui.

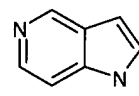
"Pirrolopiridina" significa um heteroarila da fórmula

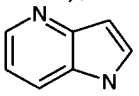


(pirrolo[2,3-b]piridina),



(pirrolo[2,3-c]piridina),



(Pirrolo[3,2-c]piridina) ou

 (pirrolo[3,2-b]piridina), que pode ser op-
 15 cionalmente substituído como definido aqui. "Pirrolopiridina" é um "azaindol" como definido aqui.

"Opcionalmente substituído", quando usado em associação com "arila", fenila", "heteroarila" (incluindo indolila tal como indol-1-ila, indol-2-ila e indol-3-ila, 2,3-diidroindolila tal como 2,3-diidroindol-1-ila, 2,3-diidroindol-2-ila e 2,3-diidroindol-3-ila, indazolila tal como indazol-1-ila, indazol-2-ila e inda-
 20 zol-3-ila, benzimidazolila tal como benzimidazol-1-ila e benzimidazol-2-ila, benzofuranila tal como benzofuran-2-ila e benzofuran-3-ila, benzotiofenila tal como benzotiofen-2-ila e benzotiofen-3-ila, benzoxazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, tienila, furanila, piridinila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila e quinolinila) " ou "heterociclila", significa um arila, fenila, heteroarila ou heterociclila que é opcional-
 25 mente substituído independentemente com um a quatro substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados de alquila, cicloalquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, nitro, heteroalquila, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquila, alcoxialquila, benzilóxi,

cicloalquilalquila, cicloalcóxi, cicloalquilalcóxi, alquilsulfonilóxi, tienila opcionalmente substituído, pirazolila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, morfolinocarbonila, $-(\text{CH}_2)_q\text{-S(O)}_r\text{R}^f$; $-(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-C(=O)-NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q\text{-SO}_2\text{-NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q\text{-N(R}^f)\text{-C(=O)-R}^i$; $-(\text{CH}_2)_q\text{-C(=O)-R}^i$; ou $-(\text{CH}_2)_q\text{-N(R}^f)\text{-SO}_2\text{-R}^g$; onde q é 0 ou 1, r é de 0 a 2, cada um de R^f , R^g , e R^h independentemente é hidrogênio ou alquila, e cada R^i é independentemente hidrogênio, alquila, hidróxi, ou alcóxi.

"Grupo de partida" significa o grupo com o significado convencionalmente associado com ele na química orgânica sintética, isto é, um átomo ou grupo deslocável sob condições de reação de substituição. Exemplos de grupos de partida incluem, mas não são limitados a, halógeno, alcanos- ou arilenossulfonilóxi, tal como metanossulfonilóxi, etanossulfonilóxi, tio- metila, benzenossulfonilóxi, tosilóxi, e tienilóxi, dialofosfinoilóxi, benzilóxi, isopropilóxi, acilóxi opcionalmente substituídos, e semelhantes.

"Modulador" significa uma molécula que interage com um alvo. As interações incluem, mas não são limitadas a, agonista, antagonista, e semelhantes, como definido aqui.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subsequentemente descritos podem mas não precisam ocorrer, e que a descrição inclui exemplos onde o evento ou circunstância ocorre e exemplos em que não.

"Doença" e "Estado de doença" significa qualquer doença, condição, sintoma, distúrbio ou indicação.

"Solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significa que o solvente é inerte sob as condições da reação que é descrita em combinação com estes, incluindo por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etila, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, e semelhantes. A menos que especificado pelo contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são solventes inertes.

"Farmaceuticamente aceitável" significa aquilo que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica, e nem biologicamente nem de outro modo indesejável e inclui aquilo que é aceitável para o uso veterinário assim como farmacêutico humano.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" de um composto significam sais que são farmaceuticamente aceitáveis, como definido aqui, e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto precursor. Tais sais incluem:

sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e semelhantes; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido benzenossulfônico, benzóico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucoeptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftóico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trimetilacético, e semelhantes; ou

sais formados quando um próton ácido presente no composto precursor é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon alcalino terroso, ou um íon alumínio; ou coordena com uma base orgânica ou inorgânica. Bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, e semelhantes. Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são os sais formados a partir de ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido maléico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio, potássio, cálcio, zinco, e magnésio.

Deve ser entendido que todas as referências aos sais farmaceuticamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou

formas de cristal (polimorfos) como definido aqui, do mesmo sal de adição de ácido.

Os termos "pró-medicação" e "pró medicamento", que podem ser usados permutavelmente aqui, referem-se a qualquer composto que libera um medicamento precursor ativo de acordo com a fórmula I *in vivo* quando tal pró medicamento é administrado a um paciente mamífero. Pró medicamentos de um composto da fórmula I são preparados modificando-se um ou mais grupos funcionais presentes no composto da fórmula I de um tal modo que a(s) modificação(ões) podem ser clivadas *in vivo* para liberar o composto precursor. Pró medicamentos incluem compostos da fórmula I em que um grupo hidróxi, amino, ou sulfidril em um composto da Fórmula I é ligado a qualquer grupo que pode ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxila, amino, ou sulfidril livre, respectivamente. Exemplos de pró medicamentos incluem, mas não são limitados a, ésteres (por exemplo, derivados de acetato, formiato, e benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonila) de grupos funcionais em hidróxi em compostos da fórmula I, derivados de N-acila (por exemplo N-acetila) bases de N-Mannich, bases de Schiff e enamionas de grupos funcionais em amino, oximas, acetais, cetais e ésteres enólicos de grupos funcionais em cetona e aldeído em compostos da Fórmula I, e semelhantes, ver Bundegaard, H. "Design of Pro-drugs" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985), e semelhantes.

"Grupo protetivo" ou "grupo de proteção" significa o grupo que seletivamente bloqueia um sítio reativo em um composto multifuncional tal que uma reação química pode ser realizada seletivamente em um outro sítio reativo desprotegido no significado convencionalmente associado com ele na química sintética. Certos processos desta invenção contam com os grupos protetivos para bloquear átomos de nitrogênio e/ou oxigênio reativos presentes nos reagentes. Por exemplo, os termos "grupo de proteção de amino" e "grupo de proteção de nitrogênio" são usados permutavelmente aqui e referem-se àqueles grupos orgânicos intencionados a proteger o átomo de nitrogênio contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Grupos de proteção de nitrogênio exemplares incluem, mas não são

limitados a, trifluoroacetila, acetamido, benzila (Bn), benziloxycarbonila (carbобензилóxi, CBZ), p-metoxibenziloxycarbonila, p-nitrobenziloxycarbonila, terc-butoxycarbonila (BOC), e semelhantes. Pessoas habilitadas conhecerão como escolher um grupo para a facilidade de remoção e para a capacidade para resistir as reações seguintes.

"Solvatos" significa formas de adições de solvente que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm uma tendência para capturar uma razão molar fixa de moléculas de solvente no estado sólido cristalino, formando assim um solvato. Se o solvente for água o solvato formado é um hidrato, quando o solvente for álcool, o solvato formado é um alcoolato. Hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias em que a água retém seu estado molecular como H₂O, tal combinação sendo capaz de formar um ou mais hidratos.

"Paciente" significa mamíferos e não-mamíferos. Mamíferos significa qualquer membro da classe mamífera incluindo, mas não limitado a, seres humanos; primatas não humanos tais como chimpanzés e outros símios e espécies de macaco; animais de criação tais como gado, cavalos, ovelha, cabras, e suíno; animais domésticos tais como coelhos, cachorros, e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como ratos, camundongos, e porquinhos-da-índia; e semelhantes. Exemplos de não-mamíferos incluem, mas não são limitados a, aves, e semelhantes. O termo "paciente" não denota uma idade ou sexo particular.

"Estados de doença" associados com neurotransmissão de serotonina e norepinefrina incluem distúrbios depressivos e ansiolíticos, assim como esquizofrenia e outras psicoses, discinesias, dependência de drogas, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, distúrbios de déficit de atenção tais como ADHD, comportamento obsessivo-compulsivo, ataques de pânico, fobias sociais, distúrbios de alimentação tais como obesidade, anorexia, bulimia e "compulsão alimentar", estresse, hiperglicemia, hiperlipidaemia, diabetes não insulino-dependente, distúrbios convulsivos tais como epilepsia, e tratamento de condições associadas com dano neurológico que resulta de

acidente vascular cerebral, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesão da cabeça, hemorragia, e distúrbios e estados de doença do trato urinário.

"Depressão" como usado aqui inclui, mas não é limitado a, depressão maior, depressão a longo prazo, distímia, estados mentais de humor 5 deprimido caracterizado por sensações de tristeza, desespero, desânimo, "blues", melancolia, sensações de auto-estima baixa, culpa e auto-censura, afastamento do contato social, e sintomas sintomáticos tais como distúrbios de alimentação e sono.

"Ansiedade" como usado aqui inclui, mas não é limitado a, estados 10 emocionais desagradáveis ou indesejáveis associados com respostas psicofisiológicas ao pressentimento de perigo ou mal irrealis, imaginados ou exagerados, e acompanhamentos físicos tais como taxa cardíaca aumentada, taxa de respiração alterada, sudorese, tremor, fraqueza e fadiga, sensações de perigo iminente, impotência, apreensão e tensão.

"Distúrbios do trato urinário" ou "uropatia" usados permutavelmente com "sintomas do trato urinário" significam as mudanças patológicas 15 no trato urinário. Exemplos de distúrbios do trato urinário incluem, mas não são limitados a, incontinência por estresse, incontinência de urgência, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatite, hiper-reflexia do detrusor, obstrução de passagem, freqüência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga 20 superativa, hipersensibilidade pélvica, uretrite, prostatodinia, cistite, hipersensibilidade idiopática da bexiga, e semelhantes.

"Estados de doença associados com o trato urinário" ou "estados de doença do trato urinário" ou "uropatia" usados permutavelmente com 25 "sintomas do trato urinário" significam as mudanças patológicas no trato urinário, ou disfunção do músculo liso da bexiga urinária ou sua inervação causando armazenamento ou esvaziamento urinários desordenados. Sintomas do trato urinário incluem, mas não são limitados a, bexiga superativa (também conhecido como hiperatividade do detrusor), obstrução de passagem, 30 insuficiência de passagem, e hipersensibilidade pélvica.

"Bexiga superativa" ou "hiperatividade do detrusor" inclui, mas não é limitado, às mudanças sintomaticamente manifestadas como urgência,

freqüência, capacidade alterada da bexiga, incontinência, princípio de micturição, contrações instáveis da bexiga, espasticidade esfinctérica, hiperreflexia do detrusor (bexiga neurogênica), instabilidade do detrusor, e semelhantes.

5 "Obstrução de passagem" inclui, mas não é limitado a, hipertrofia prostática benigna (BPH), doença do estreitamento uretral, tumores, taxas de fluxo baixas, dificuldade em iniciar a urinação, urgência, dor suprapúbica, e semelhantes.

10 "Insuficiência de passagem" inclui, mas não é limitado a, hiper-mobilidade uretral, deficiência esfinctérica intrínseca, incontinência mista, incontinência por estresse, e semelhantes.

"Hipersensibilidade pélvica" inclui, mas não é limitada a, dor pélvica, cistite intersticial (célula), prostatodinia, prostatite, vulvadinia, uretrite, orquialgia, bexiga superativa, e semelhantes.

15 "Dor" significa a sensação mais ou menos localizada de desconforto, angústia, ou agonia, que resulta do estímulo de terminações nervosas especializadas. Existem muitos tipos de dor, incluindo, mas não limitados a, dores cortantes, dores fantasmas, dores dardejantes, dor aguda, dor inflamatória, dor neuropática, dor regional complexa, neuralgia, neuropatia, e
20 semelhantes (Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28ª Edição, W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA). O finalidade do tratamento da dor é reduzir o grau de severidade da dor percebida por um paciente de tratamento.

"Dor neuropática" significa a dor que resulta de perturbações
25 funcionais e/ou mudanças patológicas assim como lesões não inflamatórias no sistema nervoso periférico. Exemplos de dor neuropática incluem, mas não são limitados a, hiperalgesia térmica ou mecânica, alodinia térmica ou mecânica, dor diabética, dor por compressão, e semelhantes.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade
30 de um composto que, quando administrado a um paciente para tratar um estado de doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para o estado de doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do

composto, estado de doença que é tratado, da severidade ou da doença tratada, da idade e saúde relativa do paciente, da via e forma de administração, do julgamento do médico ou veterinário assistentes, e outros fatores.

Os termos "aqueles definidos acima" e "aqueles definidos aqui" quando referindo-se a uma variável incorpora por referência a definição ampla da variável assim como definições preferidas, mais preferidas e o mais preferidas, se alguma.

"Tratando" ou "tratamento" de um estado de doença inclui:

(i) prevenir o estado de doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos do estado de doença não desenvolvam em um paciente que pode ser exposto a ou predisposto ao estado de doença, mas não experencia ou exibe ainda sintomas do estado de doença.

(ii) inibir o estado de doença, isto é, parar o desenvolvimento do estado de doença ou seus sintomas clínicos, ou

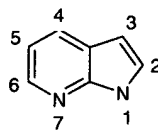
(iii) aliviar o estado de doença, isto é, causar regressão temporária ou permanente do estado de doença ou seus sintomas clínicos.

Os termos "tratando", "contatando" e "reagindo" quando referindo-se a uma reação química significa adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou o desejado. Deve ser avaliado que a reação que produz o produto indicado e/ou o desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, pode haver um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que enfim leva à formação do produto indicado e/ou do desejado.

25 Nomenclatura e Estruturas

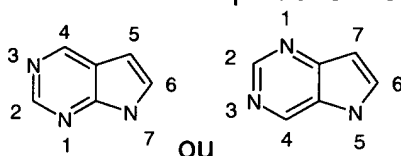
Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido é fundamentada em AUTONOM[®] v.4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração da nomenclatura sistêmica IUPAC. Estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas usando ISIS[®] versão 2.2. Qualquer valência aberta que aparece em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas aqui indica a presença de um átomo de hidrogênio. Por conveniência, a numeração IUPAC das posições de compostos de pirrolopiridinila

representativos descritos aqui são mostrados pela fórmula



A numeração posicional de compostos de pirrolopiridinila permanece a mesma para compostos em que a substituição aza mostrada na posição 7 na fórmula acima é movida para a posição 4, 5 ou 6 da fórmula acima.

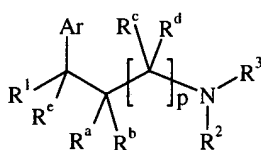
Compostos de pirrolopirimidinila e relacionados descritos aqui têm numeração IUPAC como mostrado pelas fórmulas:



10 Sempre que um carbono quiral está presente em uma estrutura química, é intencionado que todos os estereoisômeros associados com este carbono quiral são incluídos pela estrutura.

Todas as patentes e publicações identificadas aqui são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

15 Como já descrito acima a invenção fornece compostos da fórmula I:



ou um sal farmacologicamente aceitável deste,

em que:

20 p é 1 ou 2;

Ar é:

pirrolopiridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolopiridin-1-ila, pirrolopiridin-2-ila, e pirrolopiridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído;

25 N-óxido de pirrolopiridinila selecionado do grupo consistindo em N-óxido de pirrolopiridin-1-ila, N-óxido de pirrolopiridin-2-ila, e N-óxido de pirrolopiridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou

pirrolopirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolopirimidin-5-ila, pirrolopirimidin-6-ila, e pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído;

R¹ é:

5 (a) arila selecionado de fenila e naftila, todos opcionalmente substituídos; ou

(b) heteroarila selecionado de indolila, piridinila, tienila, furanila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, quinolinila e isoquinolinila, todos opcionalmente substituídos;

10

(c) arilalquila opcionalmente substituído;

(d) heteroarilalquila opcionalmente substituído;

(e) cicloalquila;

(f) cicloalquilmetila; ou

15

(g) alquila ramificado;

R² é:

(a) hidrogênio;

(b) alquila;

(c) hidroxialquila;

20

(d) alcoxialquila;

(e) benzila; ou

ou R² é uma ligação que conecta o átomo de nitrogênio a um dos átomos de carbono do anel de Ar;

R³ é:

25

(a) hidrogênio;

(b) alquila;

(c) hidroxialquila;

(d) alcoxialquila;

(e) benzila; ou

30

(f) R² e R³ juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel de quatro a sete membros opcionalmente substituídos que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de N,

O e S;

R^a é:

hidrogênio;

fluoro; ou

5

alquila;

R^b é:

hidrogênio;

alquila;

hidróxi;

10

alcóxi;

fluoro; ou

hidroxialquila;

ou um de R^2 e R^3 juntamente com um de R^a e R^b e os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S;

15

cada R^c e R^d independentemente é:

hidrogênio; ou

alquila;

20

ou R^c e R^d juntos formam $=O$, $=S$, ou $=NR^f$, em que R^f é hidrogênio, alquila, ou

$-OR^g$, em que R^g é hidrogênio ou alquila;

25

ou um de R^2 e R^3 juntamente com um de R^c e R^d juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um anel de quatro a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S; e

R^e é hidrogênio ou alquila.

30

Deve ser entendido que o escopo desta invenção abrange não apenas os vários isômeros que podem existir mas também as várias misturas de isômeros que podem ser formadas. Além disso, o escopo da presente invenção também abrange solvatos e sais de compostos da fórmula I.

Em certas formas de realização da fórmula I, p é 1.

Em muitas formas de realização da fórmula I, R^a e R^b são hidrogênio.

Em certas formas de realização, R^c e R^d são hidrogênio.

Em muitas formas de realização da fórmula I, R^e é hidrogênio.

5 Em certas formas de realização da fórmula I, R¹ é arila opcionalmente substituído, fenila preferível e opcionalmente substituído ou naftila opcionalmente substituído. Preferivelmente, quando R¹ é arila opcionalmente substituído, R¹ é fenila opcionalmente substituído.

10 Em certas formas de realização da fórmula I, R¹ é heteroarila opcionalmente substituído. Em tais formas de realização R¹ é piridinila preferível e opcionalmente substituído. Quando R¹ é piridinila opcionalmente substituído, preferivelmente R¹ é piridin-2-ila opcionalmente substituído, piridin-3-ila opcionalmente substituído ou piridin-4-ila opcionalmente substituído, e mais especificamente piridin-2-ila opcionalmente substituído ou piridin-3-ila
15 opcionalmente substituído.

Em algumas formas de realização da fórmula I, R¹ é cicloalquila opcionalmente substituído. Preferivelmente, quando R¹ é cicloalquila, R¹ é cicloexila opcionalmente substituído.

20 Em certas formas de realização da fórmula I, R¹ é fenila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula I, R¹ é piridinila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula I, R¹ é cicloexila opcionalmente substituído.

25 Em certas formas de realização da fórmula I, R¹ é fenila, piridin-3-ila, 4-fluorofenila, ou cicloexila.

30 Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em pir-

rolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; ou pirrolo[2,3-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcional-

mente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula I, Ar é pirrolo[3,2-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

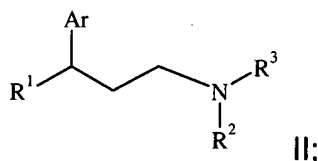
Em certas formas de realização, Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, ou pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

Em muitas formas de realização da fórmula I, um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas formas de realização da fórmula I: p é 1; R^a , R^b , R^c , R^d e R^e são hidrogênio; Ar é pirrolopiridinila ou N-óxido de pirrolopiridinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes todos independentemente selecionados de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, alquilsulfonilóxi, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; ou $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; onde q é 0 ou 1, r é de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; R^1 é fenila, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes cada um dos quais é independentemente selecionado de alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi, alcoxialquila ou hidroxialquila; e um de R^2 e R^3 é hidrogênio enquanto o outro é alquila, preferivelmente metila. Em tais formas de realização Ar pode ser pirrolopiridin-1-ila, pirrolopiridin-2-ila, pirrolopiridin-3-ila, ou N-óxido destes, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em tais formas de realização, Ar é preferivelmente pirrolopiridin-1-ila, pirrolopiridin-3-ila, ou N-óxido destes, cada um dos quais é opcionalmente substituído, e mais preferivelmente Ar é pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, ou pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula I: p é 1; R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são hidrogênio; Ar é pirrolopirimidinila opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes todos independentemente selecionados de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, alquilsulfonilóxi, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; ou $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; onde q é 0 ou 1, r é de 0 a 2, e cada um de R^f, R^g, e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; R¹ é fenila, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes cada um dos quais é independentemente selecionado de alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi, alcoxialquila ou hidroxialquila; e um de R² e R³ é hidrogênio enquanto o outro é alquila, preferivelmente metila. Em tais formas de realização Ar pode ser pirrolopirimidin-5-ila, pirrolopirimidin-6-ila, ou pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em tais formas de realização Ar é preferivelmente pirrolopirimidin-5-ila ou pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído, e mais preferivelmente Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula I onde p é 1 e R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são hidrogênio, os compostos objeto podem ser representados pela fórmula II:



em que:

cada R² e R³ independentemente é hidrogênio ou alquila; e

Ar e R¹ são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula II, um de R² e R³ é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é arila opcionalmente substituído, fenila preferível e opcionalmente substituído ou naftila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é heteroarila opcionalmente substituído. Em tais formas de realização, R¹ pode ser piridi-

nila opcionalmente substituído. Quando R¹ é piridinila opcionalmente substituído, preferivelmente R¹ é piridin-2-ila opcionalmente substituído, piridin-3-ila opcionalmente substituído ou piridin-4-ila opcionalmente substituído, e mais especificamente piridin-2-ila opcionalmente substituído ou piridin-3-ila
5 opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é cicloalquila opcionalmente substituído. Em tais formas de realização, R¹ é cicloexila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é fenila opcionalmente substituído, piridinila opcionalmente substituído, ou cicloexila opcionalmente substituído.
10

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é fenila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é piridinila opcionalmente substituído.
15

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é cicloexila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II, R¹ é fenila, piridin-3-ila, 4-fluorofenila, ou cicloexila.

Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; ou pirrolo[2,3-d]pirimidinila
20
25
30

selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

5 Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

10 Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

15 Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

20 Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

25 Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

30 Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[3,2-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[3,2-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

Em certas formas de realização da fórmula II, Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, pirrolo[3,2-

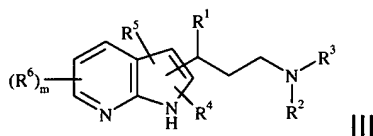
b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2- b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, ou pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II: Ar é pirrolopiridinila ou N-óxido de pirrolopiridinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes todos independentemente selecionados de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, alquilsulfonilóxi, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; ou $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; onde q é 0 ou 1, r é de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; R^1 é fenila, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes cada um dos quais é independentemente selecionado de alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi, alcoxialquila ou hidroxialquila; e um de R^2 e R^3 é hidrogênio enquanto o outro é alquila, preferivelmente metila. Em tais formas de realização Ar pode ser pirrolopiridin-1-ila, pirrolopiridin-2-ila, pirrolopiridin-3-ila, ou N-óxido destes, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em tais formas de realização, Ar é preferivelmente pirrolopiridin-1-ila, pirrolopiridin-3-ila, ou N-óxido destes, cada um dos quais é opcionalmente substituído, e mais preferivelmente Ar é pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, ou pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização da fórmula II: Ar é pirrolopirimidinila opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes todos independentemente selecionados de alquila, alcóxi, halo, haloalquila, haloalcóxi, ciano, alquilsulfonilóxi, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; ou $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; onde q é 0 ou 1, r é de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; R^1 é fenila, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um, dois, três ou quatro substituintes cada um dos quais é independentemente selecionado de alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi; alcoxialquila ou hidroxialquila; e um de R^2 e R^3 é hidrogênio enquanto o outro é alquila, prefe-

5 rivelmente metila. Em tais formas de realização Ar pode ser pirrolopirimidin-5-ila, pirrolopirimidin-6-ila, ou pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Em tais formas de realização Ar é preferivelmente pirrolopirimidin-5-ila ou pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído, e mais preferivelmente Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila opcionalmente substituído.

Em compostos da fórmula II em que Ar é opcionalmente substituído pirrolo[2,3-b]piridinila, os compostos objeto podem ser representados pela fórmula III:



10

em que

m é um número inteiro de 0 a 3;

cada um de R^4 e R^5 é independentemente: hidrogênio; alcóxi, ciano, alquila, halo, $-S(O)_rR^f$; e

15

$-C(=O)NR^gR^h$; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila;

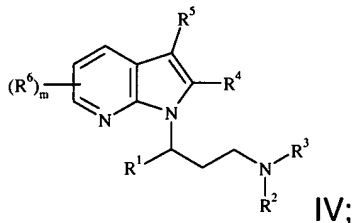
cada R^6 é independentemente: alcóxi, ciano, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, $-S(O)_rR^f$; e $-C(=O)NR^gR^h$; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; e

20

hidrogênio ou alquila; e

R^1 , R^2 e R^3 são como definidos aqui.

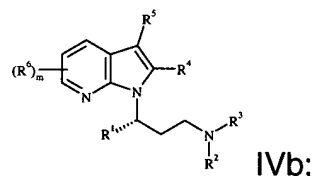
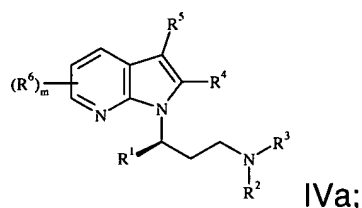
Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula IV:



25

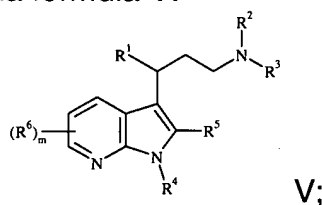
em que m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula IV, os compostos objeto podem ser mais especificamente da fórmula IVa ou IVb:



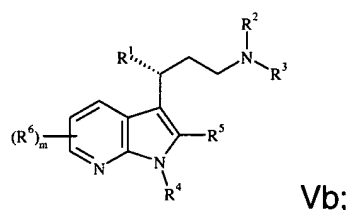
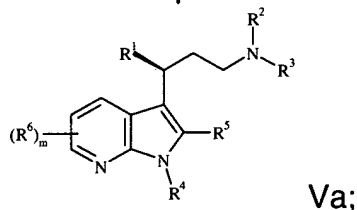
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula IVa.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula V:



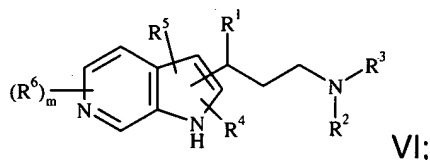
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula V, os compostos objeto podem ser mais especificamente da fórmula Va ou Vb:



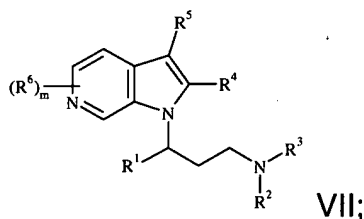
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula Vb.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[2,3-c]piridinila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula VI:



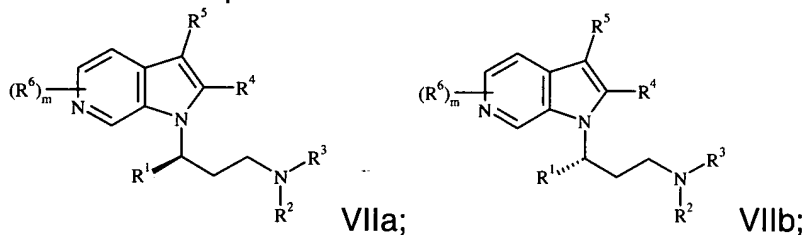
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula VII:



em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

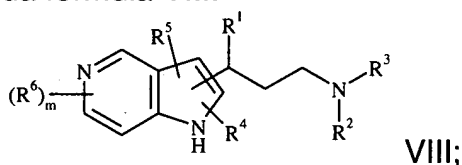
Em certas formas de realização da fórmula VII, os compostos objeto podem ser mais especificamente da fórmula VIIa ou VIIb:



5

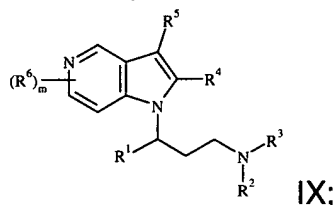
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula VIIa.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[3,2-c]piridinila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula VIII:



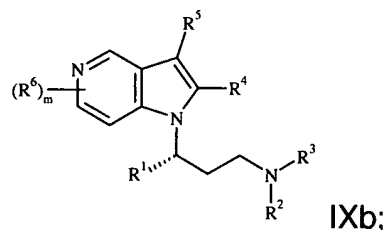
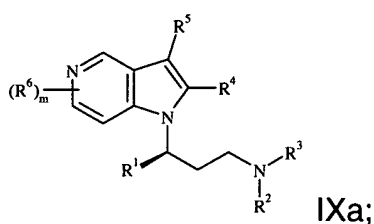
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula IX:



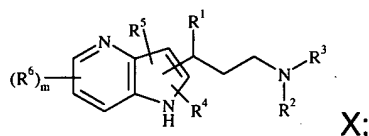
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula IX, os compostos objeto podem ser mais especificamente da fórmula IXa ou IXb:



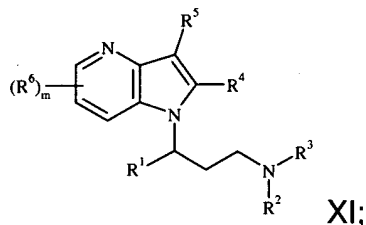
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula IXa.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[3,2-
5 b]piridinila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula X:



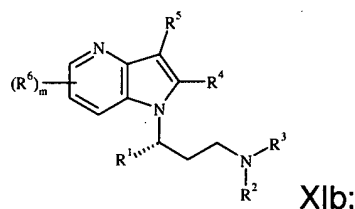
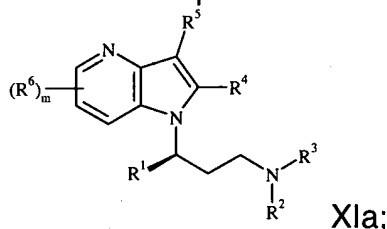
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[3,2-
10 b]piridin-1-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula IX:



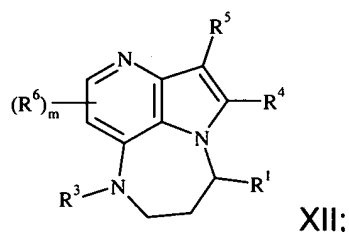
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula XI, os compostos
15 objeto podem ser mais especificamente da fórmula XIa ou XIb:



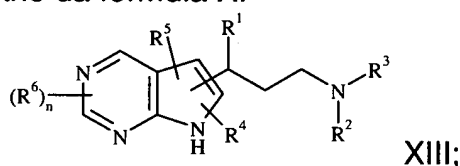
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula XIa.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[3,2-
20 b]piridinila opcionalmente substituído e R^2 é uma ligação que conecta o átomo de nitrogênio a um dos átomos de carbono do anel de Ar, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula XII:



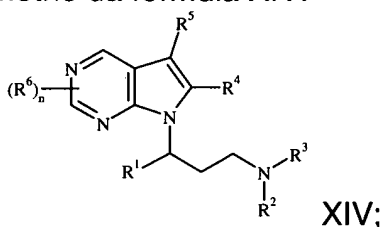
em que m , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidinila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula X:



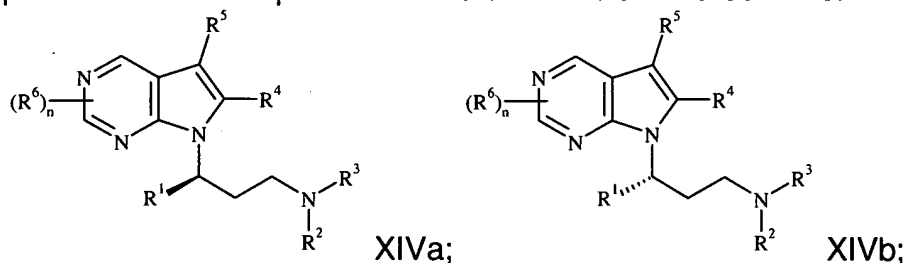
em que n é um número inteiro de 0 a 2, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos aqui.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula XIV:



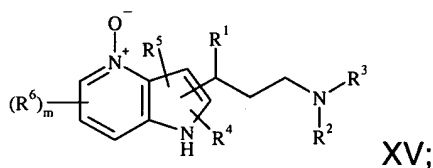
em que n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula XIV, os compostos objeto podem ser mais especificamente da fórmula XIVa ou XIVb:



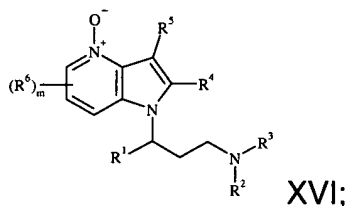
em que n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula XIVa.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é N-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula XV:



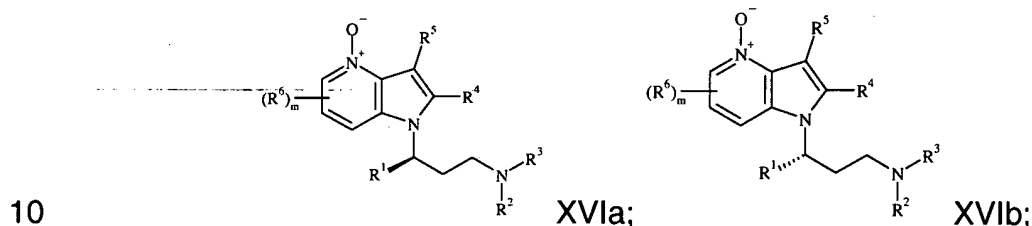
em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos aqui.

Em formas de realização da fórmula II em que Ar é N-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila opcionalmente substituído, os compostos da invenção podem ser mais especificamente da fórmula XVI:



em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui.

Em certas formas de realização da fórmula XVI, os compostos objeto podem ser mais especificamente da fórmula XVIa ou XVIb:



em que m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são como definidos aqui. Preferivelmente tais compostos são da fórmula XVIa.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R^1 é arila opcionalmente substituído, fenila preferível e opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R^1 é heteroarila opcionalmente substituído. Em tais formas de realização R^1 é piridinila preferível e opcionalmente substituído. Quando R^1 é piridinila opcionalmente substituído, preferivelmente R^1 é piridin-2-ila opcionalmente substituído, piridin-3-ila opcionalmente substituído ou piridin-4-ila opcionalmente substituído, e mais especificamente piridin-2-ila opcionalmen-

te substituído ou piridin-3-ila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R¹ é cicloalquila opcionalmente substituído, preferível e cicloexila opcionalmente substituído.

5 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R¹ é fenila, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R¹ é fenila opcionalmente substituído.

10 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R¹ é piridinila opcionalmente substituído.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, R¹ é fenila, piridin-3-ila, 4-fluorofenila, ou cicloexila.

15 Em certas formas de realização da fórmula III a XVIb, R⁴ é hidrogênio.

Em certas formas de realização da fórmula III a XVIb, R⁵ é hidrogênio.

20 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, cada R⁶ é independentemente halo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquila, ciano, ou alcóxi. Nestes casos, R⁶ é preferivelmente, flúor, cloro, bromo, metóxi, ciano, isopropóxi, metilamino. Mais preferivelmente, R⁶ é cloro, metóxi, isopropóxi, ou metilamino.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0 ou 1, e R⁶ é cloro, metóxi, isopropóxi, ou metilamino.

25 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0 ou 1, e R⁶ é halo, alquila, alcóxi ou alquilamino.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0.

30 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a IXb, m é 1, e R⁶ é halo, alcóxi e é localizado na posição 4.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas X, XI, XIa, e XIb, m é 1, e R⁶ é alcóxi e é localizado na posição 5 ou 7.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas XIII, XIV, XIVa, e XIVb, m é 1, e R^6 é alquilamino e é localizado na posição 4.

5 Em certas formas de realização das fórmulas III a XVIb, R^4 e R^5 são hidrogênio.

Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, um de R^4 e R^5 é hidrogênio e o outro é alquila, ciano, halo ou alcóxi.

10 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0 ou 1, R^1 é fenila opcionalmente substituído, e um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila.

15 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0 ou 1, R^1 é fenila opcionalmente substituído, um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila, e R^4 e R^5 são hidrogênio.

20 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0 ou 1, R^1 é fenila opcionalmente substituído, um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila, R^4 e R^5 são hidrogênio, e cada R^6 é independentemente halo, ciano, alquilamino, ou alcóxi. Em tais formas de realização fenila opcionalmente substituído pode ser fenila opcionalmente substituído uma, duas, três ou quatro vezes com alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi, alcoxialquila ou hidroxialquila.

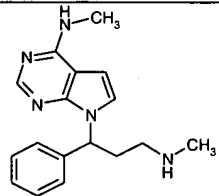
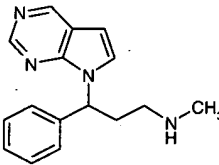
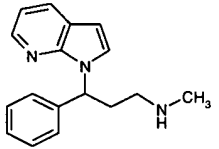
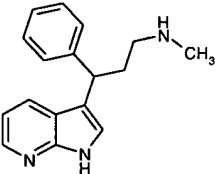
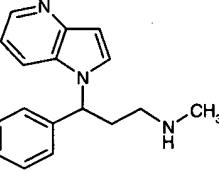
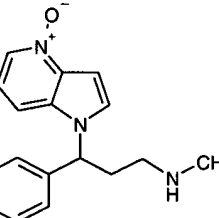
25 Em certas formas de realização de qualquer uma das fórmulas III a XVIb, m é 0 ou 1, R^1 é piridinila opcionalmente substituído, e um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila. Em tais formas de realização piridinila opcionalmente substituído pode ser piridinila opcionalmente substituído uma, duas ou três vezes com alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi, alcoxialquila ou hidroxialquila. Em tais formas de realização R^1 é preferivelmente piridin-3-ila ou piridin-2-ila.

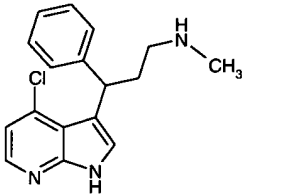
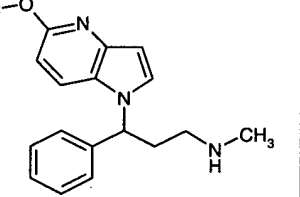
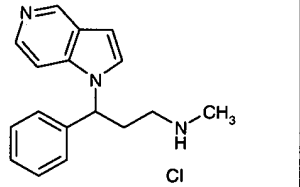
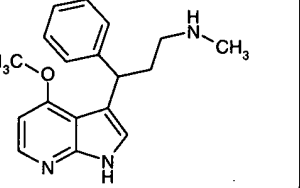
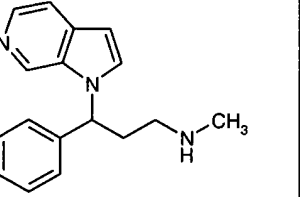
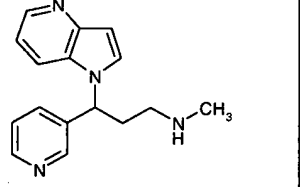
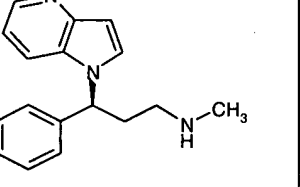
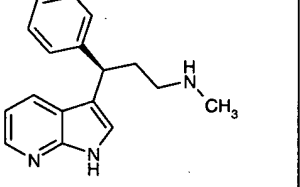
30 Em certas formas de realização das fórmulas qualquer um de III a XVIb, m é 0 ou 1, R^1 é cicloexila opcionalmente substituído, um de R^2 e R^3 é hidrogênio e o outro é alquila, preferivelmente metila, e R^4 e R^5 são hidro-

gênio. Em tais formas de realização cicloexila opcionalmente substituído pode ser cicloexila opcionalmente substituído uma, duas ou três vezes com alquila, alcóxi, ciano, halo, haloalquila, haloalcóxi, alcoialquila ou hidroxialquila.

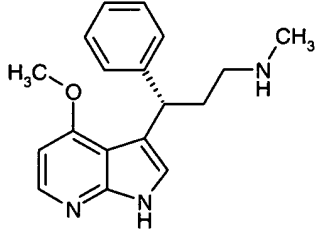
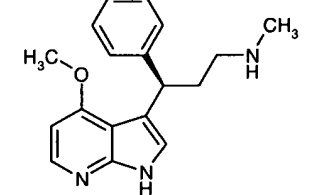
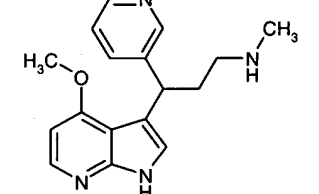
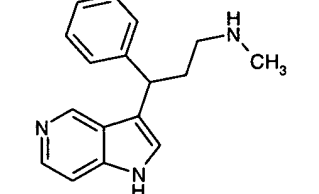
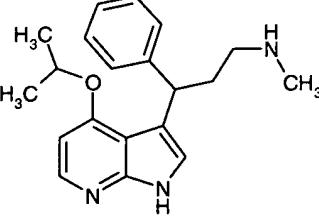
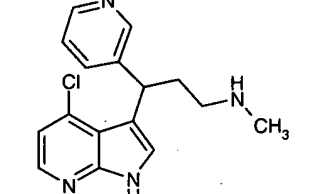
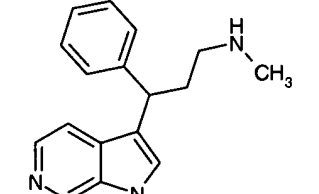
- 5 Compostos representativos de acordo com os métodos da invenção são mostrados na Tabela 1.

TABELA 1

| Nº | Estrutura | Nome (Sysname) | Pf (° C) ou [M+H] |
|----|---|---|-------------------|
| 1 |  | Metil-[7-(3-metilamino-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina | 296 |
| 2 |  | Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-propil)-amina | 267 |
| 3 |  | Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-propil)-amina e | 266 |
| 4 |  | Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina | 266 |
| 5 |  | Metil-(3-fenil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina | 93,9 - 95,5 |
| 6 |  | Metil-[3-(4-óxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-amina | 282 |

| Nº | Estrutura | Nome (Sysname) | Pf (° C) ou [M+H] |
|----|---|---|------------------------|
| 7 |  | [3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 300 |
| 8 |  | [3-(5-Metóxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 296 |
| 9 |  | Metil-(3-fenil-3-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-propil)-amina | 266 |
| 10 |  | [3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 158,7 - 159,4 |
| 11 |  | Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-propil)-amina | 266 |
| 12 |  | Metil-(3-piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina | 267 |
| 13 |  | Metil-((S)-3-fenil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina | 160 - 162 (Sal de HCl) |
| 14 |  | Metil-((R)-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil)-amina | 266 |

| Nº | Estrutura | Nome (Sysname) | Pf (° C) ou [M+H] |
|----|-----------|---|-------------------|
| 15 | | Metil-[(S)-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina | 266 |
| 16 | | S)-6-Metil-9-fenil-6,7,8,9-tetraidro-3,6,9a-triaza-benzo[cd]azuleno | 264 |
| 17 | | Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propil]-amina | 266 |
| 18 | | [3-Cicloexil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-metil-amina | 272 |
| 19 | | Metil-[3-piridin-3-il-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina | 267 |
| 20 | | [3-(4-Fluoro-fenil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-metil-amina | 284 |
| 21 | | [(S)-3-(7-Metóxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 296 |
| 22 | | [3-(4-Cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 300 |

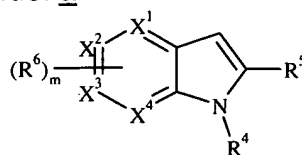
| Nº | Estrutura | Nome (Sysname) | Pf (° C) ou [M+H] |
|----|---|--|----------------------------|
| 23 |  | [(S)-3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 71,1 - 72,7 (Sal de TFA) |
| 24 |  | [(R)-3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 68,5 - 70,3 (Sal de TFA) |
| 25 |  | [3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina | 297 |
| 26 |  | Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propil]-amina | 266 |
| 27 |  | 3-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 124,0 - 126,5 (Sal de HCl) |
| 28 |  | [3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina | 301 |
| 29 |  | Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propil]-amina | 266 |

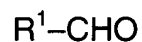
| Nº | Estrutura | Nome (Sysname) | Pf (° C) ou [M+H] |
|----|-----------|---|----------------------------|
| 30 | | [3-(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 296 |
| 31 | | Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propil]-amina | 266 |
| 32 | | [3-(R)-(4-Metóxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 175,7 - 178,0 (Sal de HCl) |
| 33 | | [3-(S)-(4-Metóxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 165,0 - 167,5 (Sal de HCl) |
| 34 | | 3-(S)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 162,3 - 163,9 |
| 35 | | 3-(R)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina | 160,0 - 161,4 |

TABELA 1

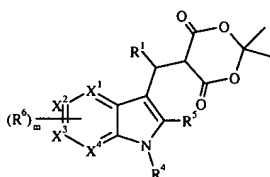
A invenção também refere-se a métodos que compreendem, em certas formas de realização:

reagir um azaindol a:

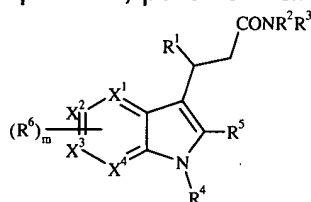


Acom um aldeído b:B;

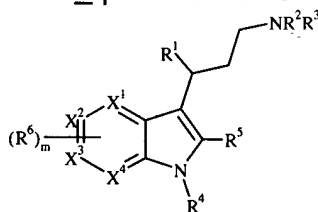
5

na presença de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, para formar um composto c:C;reagir o composto c com uma amina d:

10

D;na presença de piridina, para formar um composto da fórmula e:E; E

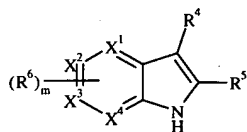
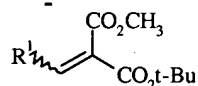
15

reduzir o composto e para formar um composto da fórmula VI:VI;em que um de X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é N e os outros são CH, e m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos aqui.

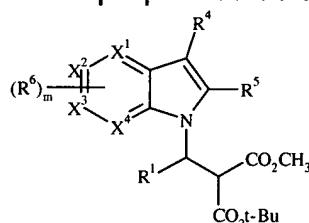
20

Ainda em outras formas de realização os métodos objeto compreendem:

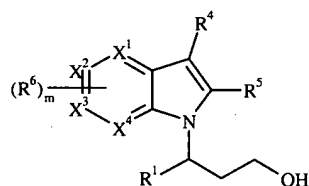
reagir um azaindol k

K;com um éster acrílico lL;

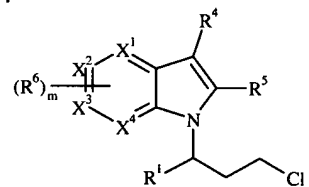
5

para formar um éster propiônico de azaindol m

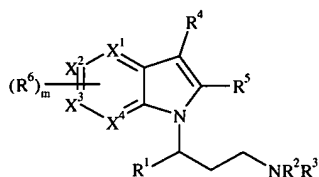
ii

M;reduzir o éster propiônico de azaindol m para produzir um indol propanol n

10

N;tratar o azaindol propanol n com cloreto de metanossulfonila, seguido por cloreto de lítio, para fornecer um cloreto de propila de azaindol o15 O;e reagir cloreto de propila de azaindol o com uma amina d
 HNR^2R^3 D;

20 opcionalmente na presença de iodeto de sódio, para produzir um composto da fórmula IV;



IV:

em que um ou dois (por exemplo, X², e X⁴) de X¹, X², X³, e X⁴ são N e os outros são CH, e m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos aqui.

5 Os compostos da presente invenção podem ser fabricados por uma variedade de métodos representados nos esquemas de reação sintética ilustrativos mostrados e descritos abaixo.

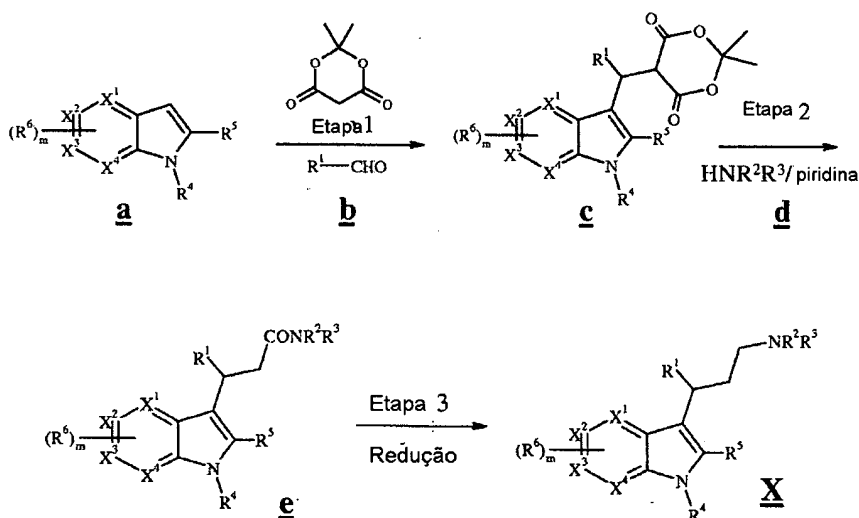
Os materiais de partida e reagentes usados na preparação destes compostos geralmente estão disponíveis de fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos àqueles habilitados na técnica seguindo os procedimentos apresentados nas referências tais como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nova Iorque, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 e Suplementares; e Organic Reactions, Wiley & Sons: Nova Iorque, 1991, Volumes 1-40. Os esquemas de reação sintética seguintes são meramente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e várias modificações a estes esquemas de reação sintética podem ser feitas e serão sugeridas a uma pessoa habilitada na técnica tendo referido à divulgação contida neste Pedido.

Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas de reação sintética podem ser isolados e purificados se desejado usando técnicas convencionais, incluindo mas não limitadas a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e semelhantes. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificado pelo contrário, as reações descritas aqui preferivelmente são conduzidas sob uma atmosfera inerte na pressão atmosférica em uma faixa de temperatura de reação de cerca de -78° C a

cerca de 150° C, mais preferivelmente de cerca de 0° C a cerca de 125° C, e o mais preferível e convenientemente em torno da temperatura ambiente, por exemplo, cerca de 20° C.

O Esquema A abaixo ilustra um procedimento sintético utilizável para preparar compostos da invenção onde um de X¹, X², X³ ou X⁴ é N e os outros são CH, e em que m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos aqui.



ESQUEMA A

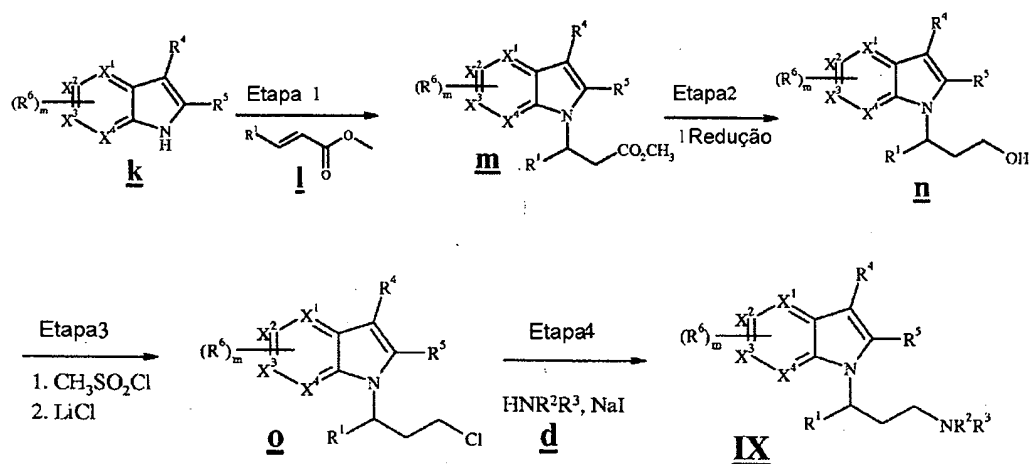
Na Etapa 1 do Esquema A, azaindol a é tratado com 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona e um aldeído b, usando o procedimento de Tetraedron 56 (2000) 5479 – 5492, para fornecer o composto de diona c. o aldeído b pode compreender, por exemplo, um aril aldeído tal como benzaldeído ou naftaldeído, um heteroaril aldeído tal como um piridina carbaldeído, tiofeno carbaldeído, furano carbaldeído, um cicloalquil carbaldeído tal como ciclohexanocarbaldeído, um alquil C₄-C₇ carbaldeído ramificado, ou semelhantes, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Numerosos aril, heteroaril, e cicloalquil aldeídos substituídos b estão comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados por técnicas bem conhecidas àqueles habilitados no ramo.

Na etapa 2, o composto de diona c é reagido com uma amina d na presença de piridina ou outra amina catalítica para produzir um composto de indol propionamida e. A amina d pode compreender, por exemplo, uma monoalquil amina, uma dialquil amina, ou uma amina cíclica. Aminas exem-

plares desta classe incluem amônia, metilamina, etilamina, isopropilamina, anilina, benzilamina, feniletilamina, ciclopropilamina, dimetilamina, aziridina, pirrolidina, piperidina e piperazina.

A redução do composto de propionamida e na etapa 3 fornece um composto de 3-aminopropil indol da fórmula X de acordo com a invenção. Esta redução pode ser obtida usando hidreto de lítio alumínio, borano ou complexo de borano, ou outro agente de redução forte.

O Esquema B abaixo ilustra um outro procedimento sintético utilizável para preparar compostos específicos da invenção, em que um de X¹, X², X³ ou X⁴ é N e os outros são CH, e m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos aqui.



ESQUEMA B

Na etapa 1 do Esquema B, azaindol k é reagido com um éster acrílico l para produzir um éster propiônico de pirrolopirindina m. Numerosos ésteres acrílicos de arila, heteroarila, cicloalquila e alquila C₄-C₇-substituído ramificado l, tais como vários cinamatos, estão comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados por técnicas bem conhecidas àqueles habilitados no ramo e podem ser usados nesta etapa.

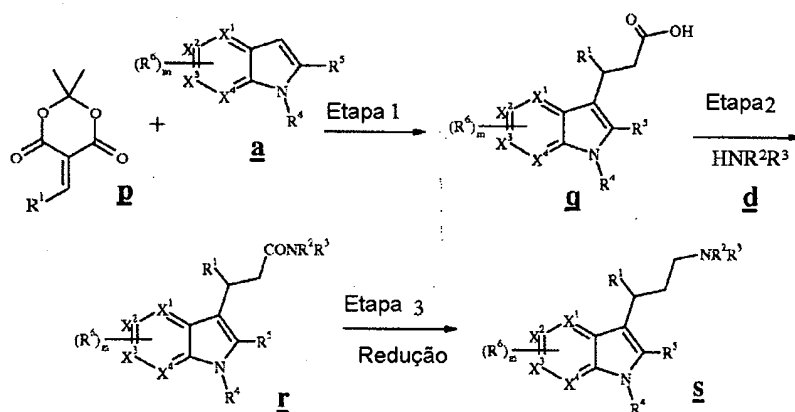
Na etapa 2, o éster propiônico m está sujeito a condições de redução para fornecer azaindol propanol n. Esta redução pode ser realizada usando hidreto de lítio alumínio ou outro agente de redução forte.

O azaindol propanol n é tratado com cloreto de metano sulfonila na etapa 3, seguido por cloreto de lítio, para fornecer cloreto de propila de

pirrolopirindina o. Cloreto de tionila, cloreto de acila, ou outra fonte de cloreto alternativamente podem ser usados nesta etapa. Alternativamente, o tratamento de n com cloreto de metano sulfonila fornece o composto de mesilato correspondente (não mostrado).

5 Na etapa 4, cloreto de propila de azaindol é reagido com a amina d para produzir um composto de 3-aminopropil azaindol da fórmula IX de acordo com a invenção. Várias aminas podem ser usadas nesta etapa como observado acima com referência ao Esquema A.

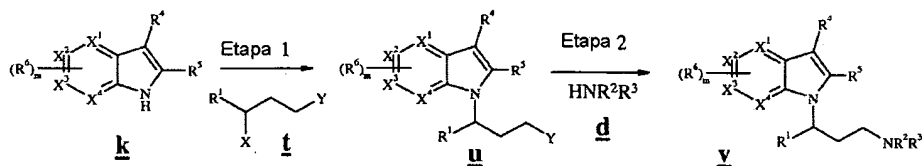
10 No Esquema C uma outra via sintética para os compostos da invenção é ilustrada, em que um de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 é N e os outros são CH, e m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos aqui.



ESQUEMA C

15 Na Etapa 1 do Esquema C, o composto de ácido de Meldrum de alquilidina substituído p é reagido com azaindol a para produzir o ácido de pirrolopiridina q. O ácido de azaindol q é tratado com amina d na etapa 2 para formar azaindol amida r. Na Etapa 3, azaindol amida r é reduzida para produzir o composto de aminopropil azaindol s, que representa alguns dos compostos da fórmula I de acordo com a invenção.

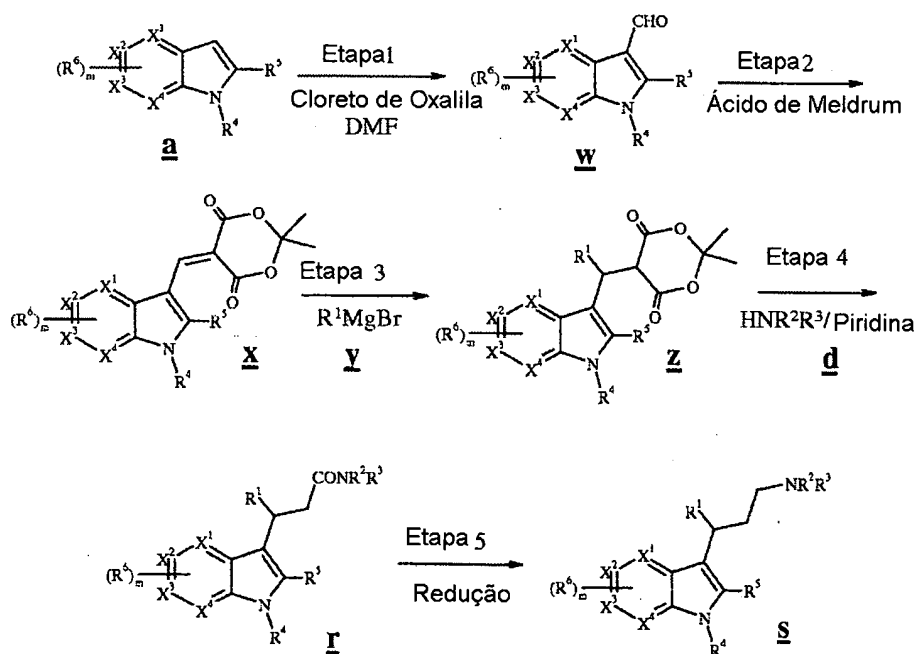
20 O Esquema D mostra um outro procedimento para a preparação dos compostos objeto em que X e Y são o grupo de partida e podem ser os mesmos ou diferentes, um ou dois (por exemplo, X^2 e X^4) de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 é N e os outros são CH, e m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos aqui.



ESQUEMA D

Na etapa 1 do Esquema D, o azaindol k é reagido com o agente alquilante t para produzir o azaindol N-alkilado correspondente u. O composto u depois é tratado com amina d para produzir o aminopropil azaindol correspondente y, que é um composto da fórmula I de acordo com a invenção. Em muitas formas de realização do procedimento do Esquema D, X é OMs (metanossulfonilóxi) e Y é halo, preferivelmente cloro.

Uma outra via para os compostos da invenção é mostrada no Esquema E, em que um de X¹, X², X³ ou X⁴ é N e os outros são CH, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos aqui.

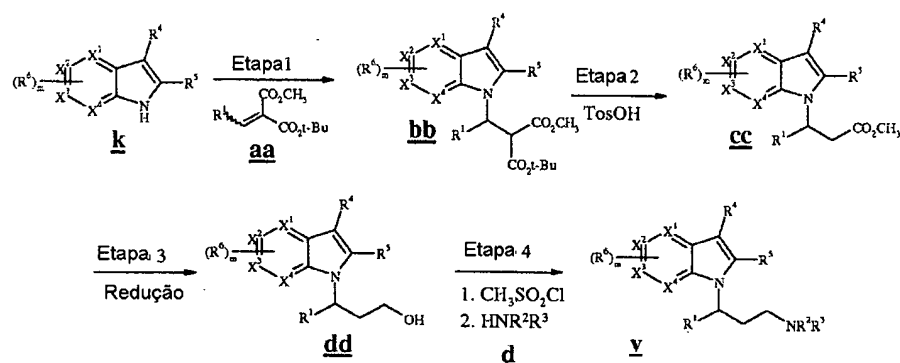


ESQUEMA E

Na Etapa 1 do Esquema E, o composto de azaindol a é tratado com o reagente de Vilsmeier formado misturando-se cloreto de oxalila com dimetil formamida para formar o azaindol aldeído w, que por sua vez é reagido com ácido de Meldrum na etapa 2 para produzir o composto de azaindol x. O Azaindol x depois é tratado com reagente de Grignard y na etapa 3

para produzir o composto de azaindol z. Na Etapa 4 o composto z é reagido com a amina d na presença de piridina para fornecer azaindol a-
mida r, que depois é reduzida na etapa 5 para fornecer o composto de ami-
nopropil azaindol s. O composto s é um dos compostos da fórmula I de a-
5 acordo com a invenção.

O Esquema F ilustra ainda um outro método sintético para os compostos da invenção, em que um ou dois (por exemplo, X^2 e X^4) de X^1 , X^2 , X^3 ou X^4 é N e os outros são CH, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos aqui.



10 ESQUEMA F

Na Etapa 1 do Esquema F, o azaindol k é reagido com o com-
posto de éster misto aa para formar um diéster de azaindol correspondente
bb. O composto bb é tratado com ácido tolueno sulfônico ou ácido seme-
lhante na etapa 2 para produzir o composto de éster de azaindol correspon-
15 dente cc. Na Etapa 3 o composto cc é reduzido para fornecer o hidroxipropil
azaindol correspondente dd. O composto dd depois é tratado com cloreto de
metanossulfonila, seguido por amina d, para produzir o aminopropil azaindol
correspondente y, que é um composto da fórmula I de acordo com a inven-
ção.

20 Numerosas variações nos procedimentos dos Esquemas A a F
são possíveis e estarão prontamente evitentes àqueles habilitados na técni-
ca. Por exemplo, os azaindóis a e k podem ser substituídos por outros com-
postos de heteroarila para fornecer outros compostos contendo heteroarila
de acordo com a invenção. O procedimento da etapa 3 do Esquema B pode
25 ser realizado no composto X do Esquema A em formas de realização onde

R³ é hidrogênio. O éster acrílico | usado na etapa 1 é mostrado como um éster metílico. Deve estar prontamente evidente, entretanto, que ésteres etílicos, isopropílicos ou outros alquílicos podem ser usados no lugar destes. Similarmente, o cloreto de metanossulfonila utilizado na etapa 3 pode ser substituído com outros haletos de alquilsulfonila ou aril sulfonila.

Detalhes específicos para produzir compostos da invenção são descritos na seção do Exemplos abaixo.

Os compostos da invenção são utilizáveis para o tratamento de doenças ou condições associadas com neurotransmissão de serotonina e/ou neurotransmissão de norepinefrina. Tais doenças e condições incluem distúrbios depressivos e ansiolíticos, assim como esquizofrenia e outras psicoses, discinesias, dependência de drogas, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, distúrbios de déficit de atenção tais como ADHD, comportamento obsessivo-compulsivo, ataques de pânico, fobias sociais, distúrbios de alimentação tais como obesidade, anorexia, bulimia e "compulsão alimentar", estresse, hiperglicemia, hiperlipidaemia, diabete não insulino-dependente, distúrbios convulsivos tais como epilepsia, e tratamento de condições associadas com dano neurológico que resulta de acidente vascular cerebral, trauma cerebral, isquemia cerebral, lesão da cabeça, e hemorragia.

Os compostos da invenção também são utilizáveis para o tratamento de distúrbios e estados de doença do trato urinário tais como incontinência por estresse, incontinência de urgência, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatite, hiper-reflexia do detrusor, obstrução de passagem, frequência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga superativa, hipersensibilidade pélvica, uretrite, prostatodinia, cistite, hipersensibilidade idiopática da bexiga.

Os compostos da invenção também possuem propriedades anti-inflamatórias e/ou analgésicas *in vivo*, e conseqüentemente, são esperados encontrar utilidade no tratamento de estados de doença associados com condições de dor a partir de uma ampla variedade de causas, incluindo, mas não limitadas a, dor inflamatória, dor cirúrgica, dor visceral, dor dental, dor pré menstrual, dor central, dor devido a queimaduras, enxaqueca ou dores

de cabeça em agrupamento, lesão nervosa, neurite, neuralgias, envenenamento, lesão isquêmica, cistite intersticial, dor do câncer, infecção viral, parasítica ou bacteriana, lesões pós traumáticas (incluindo fracturas e lesões de esporte), e dor associada com distúrbios intestinais funcionais tais como síndrome do intestino irritável.

ADMINISTRAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

A invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da presente invenção, ou um isômero individual, mistura racêmica ou não racêmica de isômeros ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitáveis destes, juntamente com pelo menos um portador farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos.

Em geral, os compostos da invenção serão administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz por qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que servem utilidades similares. Faixas de dosagem adequadas são tipicamente de 1 a 500 mg diariamente, preferivelmente 1 a 100 mg diariamente, e o mais preferivelmente 1 a 30 mg diariamente, dependendo de numerosos fatores tais como a severidade da doença a ser tratada, a idade e saúde relativa do paciente, a potência do composto usado, a via e forma de administração, a indicação para a qual a administração é dirigida, e as preferências e experiência do médico envolvido. Uma pessoa de habilidade comum na técnica de tratar tais doenças será capaz, sem experimentação indevida e em confiança no conhecimento pessoal e na divulgação deste Pedido, de determinar uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma doença dada.

Os compostos da invenção podem ser administrados como formulações farmacêuticas incluindo aquelas adequadas para a administração oral (incluindo bucal e sub-lingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parenteral (incluindo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflação. A maneira preferida de administração é geralmente oral usan-

do um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição.

Um composto ou compostos da invenção, juntamente com um ou mais adjuvantes, portadores, ou diluentes convencionais, podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária podem ser compreendidas de ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e as formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo proporcional com a faixa de dosagem diária intencionada a ser utilizada. As composições farmacêuticas podem ser utilizadas como sólidos, tais como tabletes ou cápsulas cheias, semisólidos, pós, formulações de liberação prolongada, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias para o uso oral; ou na forma de supositórios para a administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para o uso parenteral. As formulações contendo cerca de um (1) miligrama de ingrediente ativo ou, mais amplamente, cerca de 0,01 a cerca de cem (100) miligramas, por tablete, são conseqüentemente formas de dosagem unitária representativas adequadas.

Os compostos da invenção podem ser formulado em uma ampla variedade de formas de dosagem de administração oral. As composições farmacêuticas e formas de dosagem podem compreender um composto ou compostos da presente invenção ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes como o componente ativo. Os portadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, tabletes, pílulas, cápsulas, selos, supositórios, e grânulos dispersáveis. Um portador sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, preservantes, agentes desintegrantes de tablete, ou um material encapsulante. Em pós, o portador geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Em tabletes, o componente ativo geralmente é misturado com o

portador tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e tabletes preferivelmente contêm de cerca de um (1) a cerca de setenta (70) por cento do composto ativo. Portadores adequados incluem mas não são limitados a

5 carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de fusão baixa, manteiga de cacau, e semelhantes. O termo "preparação" é intencionado a incluir a formulação do composto ativo com o material encapsulante como portador, fornecendo uma cápsula em

10 que o componente ativo, com ou sem portadores, é envolvido por um portador, que está em associação com ele. Similarmente, selos e pastilhas expectorantes são incluídos. Tabletes, pós, cápsulas, pílulas, selos, e pastilhas expectorantes podem ser como formas sólidas adequadas para a administração oral.

15 Outras formas adequadas para a administração oral incluem preparações na forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou preparações na forma sólida que são intencionadas a serem convertidas logo antes do uso para preparações na forma líquida. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo,

20 em soluções de propileno glicol aquosas ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, tais como lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia. Soluções aquosas podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando-se corantes, sabores, estabilizadores, e agentes espessantes adequados. Suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água com material

25 viscoso, tal como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem conhecidos. Preparações na forma sólida incluem soluções, suspensões, e emulsões, e podem conter, além do componente ativo, corantes, sabores, estabilizadores,

30 res, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes, e semelhantes.

Os compostos da invenção podem ser formulados para a admi-

nistração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo injeção de bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados na forma de dose unitária em ampolas, seringas pré enchidas, infusão de volume pequeno ou em recipientes de dose múltipla com um preservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de portadores, diluentes, solventes ou veículos oleosos ou não aquosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e podem conter agentes formuladores tais como agentes preservantes, umectantes, emulsificantes ou de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização da solução para a constituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água estéril, livre de pirogênio.

Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração tópica à epiderme como unguentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Unguentos e cremes, por exemplo, podem ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou de gelação adequados. Loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também contendo um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes colorantes. Formulações adequadas para a administração tópica na boca incluem pastilhas expectorantes compreendendo agentes ativos em uma base flavorizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e líquidos para limpeza bucal compreendendo o ingrediente ativo em um portador líquido adequado.

Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração como supositórios. Uma cera de fusão baixa, tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é primeiro fundida e o

componente ativo é disperso homogeneamente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida depois é vertida em moldes de tamanho conveniente, deixada resfriar, e solidificar.

Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração vaginal. Pessários, tampões de algodão, cremes, géis, pastas, espumas ou pulverizadores contendo além do ingrediente ativo tais portadores como são conhecidos na técnica serem apropriados.

Os compostos objeto podem ser formulados para a administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, pipeta ou pulverizador. As formulações podem ser fornecidas em uma forma de dose única ou múltipla. No último caso de um conta-gotas ou pipeta, esta pode ser obtida pelo paciente que administra um volume predeterminado, apropriado da solução ou suspensão. No caso de um pulverizador, esta pode ser obtida por exemplo por meio de uma bomba do pulverizador de atomização por medição.

Os compostos da invenção podem ser formulados para a administração por aerossol, particularmente ao trato respiratório e incluindo administração intranasal. O composto geralmente terá um tamanho de partícula pequeno por exemplo da ordem de cinco (5) microns ou menos. Um tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo por micronização. O ingrediente ativo é fornecido em uma embalagem pressurizada com um propulsor adequado tal como um clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, ou dióxido de carbono ou outro gás adequado. O aerossol convenientemente também pode conter um tensoativo tal como lecitina. A dose do medicamento pode ser controlada por uma válvula medida. Alternativamente os ingrediente ativos podem ser fornecidos em uma forma de um pó seco, por exemplo uma mistura em pó do composto em uma base em pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como hidroxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidina (PVP). O portador em pó formará um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresen-

tada na forma de dose unitária por exemplo em cápsulas ou cartuchos por exemplo, de gelatina ou cartelas a partir das quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Quando desejado, as formulações pode ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para a administração por liberação prolongada ou controlada do ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de liberação medicamentosa transdérmica ou subcutânea. Estes sistemas de liberação são vantajosos quando a liberação prolongada do composto é necessária e quando a complacência do paciente com um regime de tratamento é crucial. Compostos em sistemas de liberação transdérmica são freqüentemente ligados a um suporte sólido adesivo cutâneo. O composto de interesse também pode ser combinado com um realçador de penetração, por exemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Os sistemas de liberação de liberação prolongada são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrana solúvel em lipídeo, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável, por exemplo, ácido polilático.

As preparações farmacêuticas estão preferivelmente em formas de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação empacotada, o pacote contendo quantidades separadas de preparação, tais como tabletes, cápsulas, e pós empacotados em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, tablete, selo, ou pastilha expectorante por si só, ou ela pode ser o número apropriado de qualquer um destes na forma empacotada.

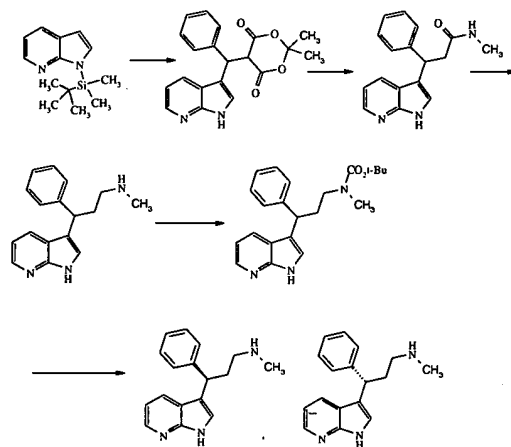
Outros portadores farmacêuticos adequados e suas formulações são descritos em Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19^a edição, Easton, Pennsylvania. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção são descritas abaixo.

EXEMPLOS

As preparações e exemplos seguintes são fornecidos para permitir que aqueles habilitados na técnica entendam mais claramente e e pratiquem a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção, mas meramente como sendo ilustrativos e representativos desta. As abreviações listadas abaixo podem ser usadas nos Exemplos.

ABREVIACÕES

| | | |
|----|-------|--|
| | DCM | diclorometano/cloreto de metileno |
| 10 | DMF | N,N-dimetilformamida |
| | DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| | EtOAc | acetato de etila |
| | EtOH | etanol |
| | gc | cromatografia gasosa |
| 15 | HMPA | hexametilfosforamida |
| | hplc | cromatografia líquida de alto desempenho |
| | mCPBA | ácido m-cloroperbenzóico |
| | MeCN | acetonitrila |
| | MeOH | metanol |
| 20 | NMP | N-metil pirrolidinona |
| | TEA | triethylamina |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetraidrofurano |
| | LAH | hidreto de lítio alumínio |
| 25 | LDA | diisopropilamina de lítio |
| | TLC | cromatografia de camada fina |
| | RT | temperatura ambiente |

EXEMPLO 1**N-METIL-3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPILAMINA****ESQUEMA G****ETAPA 1 2,2-DIMETIL-5-[FENIL-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-****5 [1,3]DIOXANO-4,6-DIONA**

A uma solução na temperatura ambiente (RT) de 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (Synthesis 1999, 615-620) (2,88 g, 9,47 mmol) em acetonitrila (20 ml) foi adicionado ácido de Meldrum (1,5 g, 10 mmol), benzaldeído (1,9 ml, 19 mmol) trietilamina (TEA) (1,9 ml, 14 mmol) e prolina (quantidade catalítica). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente, concentrada, e o resíduo foi particionado entre EtOAc e salmoura. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas, e purificadas por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc), produzindo 2,2-dimetil-5-[fenil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-[1,3]dioxano-4,6-diona.

ETAPA 2 N-METIL-3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIONAMIDA

Um tubo selado carregado com 2,2-dimetil-5-[fenil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-[1,3]dioxano-4,6-diona (700 mg), metilamina (2M em THF, 3 ml) e piridina (5 ml) foi agitado a 120° C durante 2 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e particionada entre H₂O e EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante

(hexano/EtOAc) produzindo N-Metil- 3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida.

ETAPA 3 N-METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]AMINA

5 A uma suspensão na temperatura ambiente de N-metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida (54 mg, 0,19 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado LiAlH₄ (0,38 ml, 1M em THF) na temperatura ambiente. A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 4 h, depois a mesma quantidade de LiAlH₄ foi adicionada. A mistura resultante foi submetida ao
10 refluxo durante a noite, esfriada até a temperatura ambiente, extinta por adição de Na₂SO₄•10H₂O. A mistura foi agitada durante 30 min e o sólido foi separado por filtração e lavado com EtOAc. O filtrado foi concentrado e purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH) produzindo N-Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]amina como
15 uma espuma branca (28 mg, 56 % de rendimento); MS M+H = 266.

ETAPA 4 PREPARAÇÃO E RESOLUÇÃO DE ÉSTER TERC-BUTÍLICO DO ÁCIDO (R)- E (S)-METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-CARBÂMICO

A uma solução a 0° C de metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina racêmica (267 mg, 1,01 mmol) em DCM (40 ml) foi adicionado TEA (0,47 ml, 3,37 mmol) seguido por Boc₂O (416 mg, 1,91 mmol). A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente durante 1 hora, e depois agitada na temperatura ambiente durante 22 horas para fornecer uma mistura racêmica de éster terc-butílico do ácido metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-carbâmico (não isolado). A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e purificada por intermédio de HPLC preparativa quiral por injeções múltiplas em Quiralpak AD preparativa 250 x 20 mm (hexano/i-PrOH, 6 ml/min), produzindo éster terc-butílico do ácido (R)-metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-carbâmico (215 mg, 31 % de rendimento) como uma primeira fração e éster terc-butílico do ácido (S)-metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-carbâmico (197 mg, 28 % de rendimento) como uma segunda fração.
20
25
30

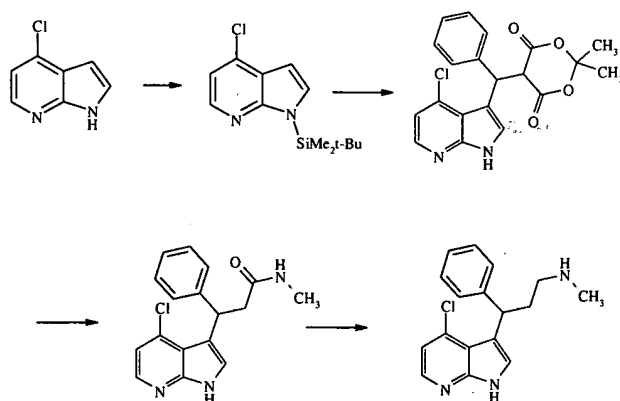
ETAPA 5 (R)- E (S)-N-METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]AMINA

A uma solução na temperatura ambiente de éster terc-butílico do ácido (R)-metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-carbâmico (181 mg, 0,496 mmol) em diclorometano (DCM) (20 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (TFA) (0,19 ml, 2,48 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas depois uma segunda porção de TFA (95 μ l, 1,24 mmol) foi adicionada. Depois de 24 h a mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH) produzindo (R)-N-Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]amina como um sal de TFA (186 mg, 76 % de rendimento, $\alpha_D = +20,4^\circ$)

Similarmente, mas partindo com éster terc-butílico do ácido (S)-metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-carbâmico, (S)-N-Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]amina foi preparado. (175 mg, 70 % de rendimento, $\alpha_D = -20,0^\circ$).

EXEMPLO 2

[3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA



20 ESQUEMA H

ETAPA 1 1-(TERC-BUTIL-DIMETIL-SILANIL)-4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDINA

A uma solução a -78° C de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparado como descrito na WO03/082289, 1,44 g, 9,47 mmol) em THF (75 ml) foi lentamente adicionada uma solução 1,4 M de n-BuLi em THF (7,4 ml). A mistura resultante foi agitada durante 10 minutos, e depois cloreto de terc-

butil-dimetilsilila (1,4 g, 9,47 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite e particionada entre H₂O e EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca, filtrada, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc) produzindo 1-(terc-Butil-dimetil-silanil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como um óleo claro (2,0 g, 62 % de rendimento).

ETAPA 2 5-[(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-FENIL-METIL]-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXANO-4,6-DIONA

10 5-[(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona foi preparado seguindo o procedimento descrito para a preparação de 2,2-dimetil-5-[fenil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-[1,3]dioxano-4,6-diona no exemplo 1, usando 1-(terc-butil-dimetil-silanil)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

15 ETAPA 3 3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)- N-METIL-3-FENIL-PROPIONAMIDA

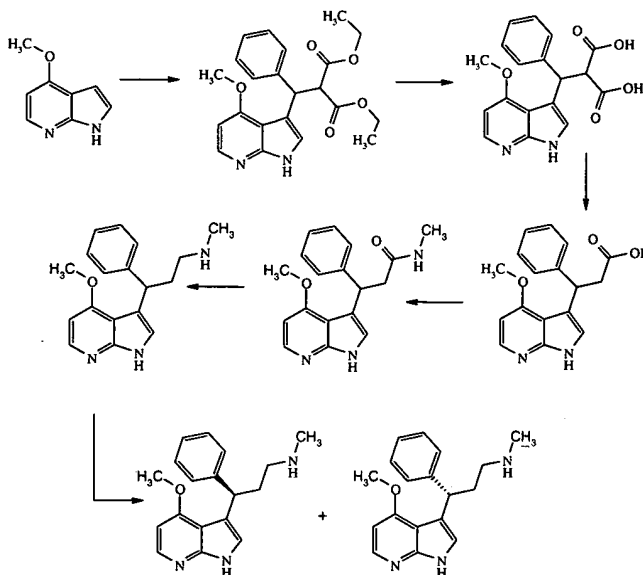
3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida foi preparado (73 % de rendimento) seguindo o procedimento descrito para a preparação de N-metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida no Exemplo 1, usando 5-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona.

ETAPA 4 3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL-3-FENIL-PROPI)-METIL-AMINA

25 A uma suspensão na temperatura ambiente de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida (80 mg, 0,25 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado NaBH₄•SMe₂ (30 μ l, 10M em THF). A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante 2 horas, e depois esfriada e extinta por adição de MeOH e HCl (concentrada, 3 gotas). A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 20 min, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH) produzindo o composto 30 15 como um óleo viscoso amarelo claro (23 mg, 31 % de rendimento).

EXEMPLO 3

[3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA



ESQUEMA I

5 ETAPA 1 ÉSTER DIETÍLICO DO ÁCIDO 2-[(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-FENIL-METIL]-MALÔNICO

A uma suspensão na temperatura ambiente de 4-metóxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridina (preparado como descrito na WO03/082289, 1,0 g, 6,75 mmol) em tolueno (30 ml) na temperatura ambiente foi adicionado cloreto de isopropil magnésio (1,5 M em THF, 4,95 ml, 7,43 mmol) às gotas. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min e malonato de dietil benzilideno puro (1,82 ml, 8,10 mmol) foi adicionado às gotas. A reação foi agitada durante 1 h depois extinta por adição de uma solução saturada de NH₄Cl e diluída com H₂O e EtOAc. O precipitado sólido branco resultante foi filtrado e seco produzindo éster dietílico do ácido 2-[(4-Metóxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico (2,13 g). Um adicional de 130 mg foi isolado dos líquidos de origem, fornecendo 85 % de rendimento combinado.

20 ETAPA 2 ÁCIDO 2-[(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-FENIL-METIL]-MALÔNICO

A uma suspensão de éster dietílico do ácido 2-[(4-metóxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico (1,0 g, 2,52 mmol) em uma mistura de THF/EtOH (1/1, 24 ml) foi adicionado H₂O (2 ml) seguido por KOH

(1,41 g, 25,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50° C durante 4 h, e depois esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo sólido foi dissolvido em H₂O. A solução resultante foi esfriada a 0° C e acidificada ao pH 4 a 5 por adição de HCl (1 M). O precipitado sólido branco foi coletado por filtração, lavado com H₂O fria e seco para produzir ácido 2-[(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico (809 mg, 94 % de rendimento).

ETAPA 3 ÁCIDO 3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL-PROPIÔNICO

10 Ácido 2-[(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico (777 mg, 2,28 mmol) foi colocado em um frasco de 100 ml sob alto vácuo e aquecido a 160° C. O sólido branco fundiu em um óleo laranja-castanho e o borbulhamento foi observado. Depois de 1 h, a reação foi esfriada até a temperatura ambiente para produzir ácido 3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propiónico (637 mg, 94 % de rendimento).

ETAPA 4 3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-N-METIL-3-FENIL-PROPIONAMIDA

A uma suspensão na temperatura ambiente de ácido 3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propiónico (635 mg, 2,14 mmol) em DCM (20 mL) foi adicionado TEA (0,45 mL, 3,21 mmol). À esta mistura foi adicionado PyBOP (1,22 g, 2,35 mmol) e MeNH₂ (2 M em THF, 1,60 mL, 3,21 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 30 min, e o precipitado branco foi coletado por filtração para produzir 3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida em 72 % de rendimento (477 mg).

ETAPA 5 [3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA

A uma suspensão na temperatura ambiente de 3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida (155 mg, 0,50 mmol) em THF (5 mL) foi lentamente adicionado LAH (1 M em THF, 1,5 mmol). A mistura foi submetida ao refluxo durante a noite, esfriada até a temperatura ambiente, e extinta por adição de Na₂SO₄•10H₂O recentemente triturado.

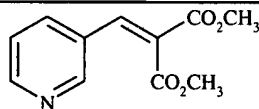
Depois de agitar durante 20 min, o sólido foi separado por filtração e lavado com EtOAc (10 mL, 3 vezes) e DCM (10 mL, 2 vezes). O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH) para produzir [3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina como um sólido branco (90 mg, 61 % de rendimento).

ETAPA 6 RESOLUÇÃO DE (R)- E (S)-[3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL-PROPI]-METIL-AMINA

Éster terc-butílico do ácido [3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-carbâmico racêmico foi preparado seguindo o procedimento da etapa 4 do Exemplo 1, e foi separado por HPLC preparativa quiral por injeções múltiplas em uma coluna preparativa Quiralcel OD de 50 x 500 mm (hexano/i-PrOH 80/20, 50 ml/min) para produzir éster terc-butílico do ácido (R)-[3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-carbâmico (200 mg,) e éster terc-butílico do ácido (S)-[3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-carbâmico (195 mg). Estes compostos foram desprotegidos usando o procedimento da etapa 5 do Exemplo 1 para fornecer respectivamente (R)-[3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (216 mg, 84 % de rendimento, $\alpha_D = +20,4^\circ$) e (S)-[3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (208 mg, 79 % de rendimento, $\alpha_D = -20,5^\circ$) como sais de trifluoroacetato.

EXEMPLO 4

ÉSTER DIMETÍLICO DO ÁCIDO 2-PIRIDIN-3-IL-METILENO-MALÔNICO

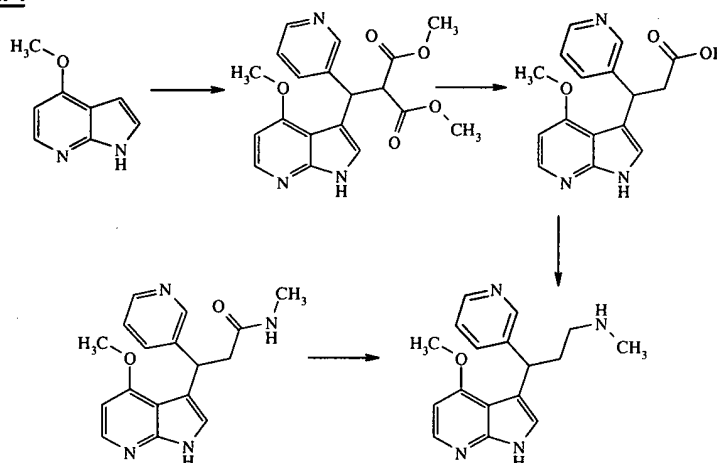


A uma mistura na temperatura ambiente de piridin-3-carboxaldeído (0,94 mL, 10 mmol) e dimetilmalonato (1,14 mL, 10,0 mmol) em benzeno (30 mL) foi adicionado piperidina (0,10 mL, 1,0 mmol) e ácido benzóico (60 mg, 0,5 mmol). A mistura resultante foi agitada no refluxo durante a noite, esfriada até a temperatura ambiente, vertida em água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução saturada de NaHCO₃, seca em MgSO₄, filtrada, concentrada, e purificada

por intermédio de cromatografia cintilante (hexanos/EtOAc) para produzir éster dimetílico do ácido 2-piridin-3-il-metileno-malônico como um sólido branco (1,90 g, 86 % de rendimento).

EXEMPLO 5

5 [3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-PIRIDIN-3-IL-PROPIL]-METIL-AMINA



ESQUEMA J

10 ETAPA 1 ÉSTER DIMETÍLICO DO ÁCIDO 2-[(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PIRIDIN-3-IL-METIL]-MALÔNICO

Uma suspensão de 4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g, 3,37 mmol) em tolueno (15 ml) foi esfriada a 0° C, e cloreto de isopropil magnésio (1,5 M em THF, 2,47 ml, 3,70 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 30 minutos e uma solução de éster dimetílico do ácido 2-(2-piridin-3-il-vinil)-malônico (867 mg, 4,04 mmol) em tolueno (4 mL) foi adicionado às gotas. A reação foi agitada durante 1 hora, depois foi extinta por adição de uma solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi diluída com H₂O e EtOAc, e o precipitado sólido branco resultante foi coletado por filtração, lavado com EtOAc e seco para produzir éster dimetílico do ácido 2-[(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-metil]-malônico em 75 % de rendimento (936 mg).

ETAPA 2 ÁCIDO 3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PIRIDIN-3-IL-PROPIÔNICO

25 A uma suspensão na temperatura ambiente de éster dimetílico do ácido 2-[(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-3-il-metil]-malônico

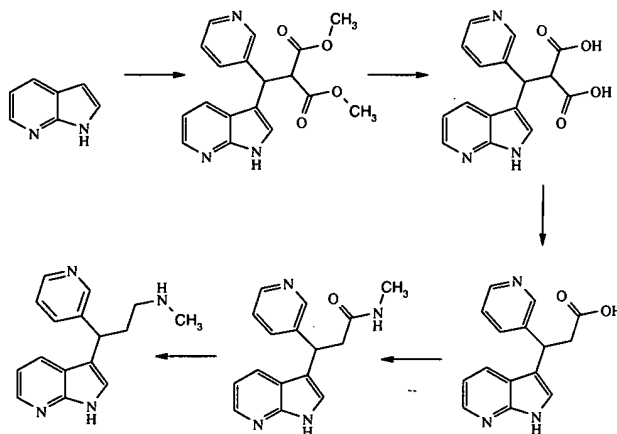
(780 mg, 2,11 mmol) em THF/MeOH (20 mL, mistura 1/1) foi adicionado água (2 mL) seguido por KOH (1,18 g, 21,1 mmol). A mistura resultante foi agitada a 50° C durante 4 horas, concentrada, e o resíduo foi dissolvido em água e acidificado com HCl (1 M) ao pH 4. A solução aquosa resultante foi aquecida no refluxo durante 1,5 h e concentrada. O resíduo foi dissolvido em MeOH (25 ml) e agitado durante 30 min na temperatura ambiente. O precipitado sólido branco foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado para produzir ácido 3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-propiónico.

5
10 ETAPA 3 3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-N-METIL-PIRIDIN-3-IL-PROPIONAMIDA

A uma solução na temperatura ambiente de ácido 3-(4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-propiónico (627 mg, 2,11 mmol) em DMF (15 mL) foi adicionado TEA (0,44 mL, 3,16 mmol) seguido por hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi)tripirrolidinofosfônio (1,20 g, 2,32 mmol) e MeNH₂ (2M em THF, 1,60 mL, 3,16 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h, extinta com H₂O, concentrada, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH) para produzir o composto 26 como uma espuma branco-amarelada (355 mg, 54 % de rendimento nas 3 etapas do diéster).

15
20 ETAPA 4 [3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-PIRIDIN-3-IL-PROPIL]-METIL-AMINA

Seguindo o procedimento da etapa 5 do Exemplo 3, [3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina foi preparado em 42 % de rendimento (80 mg).

EXEMPLO 6**METIL-[3-PIRIDIN-3-IL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-AMINA****5. ESQUEMA K****ETAPA 1 ÉSTER DIMETÍLICO DO ÁCIDO 2-[PIRIDIN-3-IL-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO**

Seguindo o procedimento da etapa 1 do Exemplo 5, éster dimetílico do ácido 2-[Piridin-3-il-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-malônico foi preparado a partir de 1H-Pirrolo[2,3-b]piridina em 72 % de rendimento.

ETAPA 2 ÁCIDO 2-[PIRIDIN-3-IL-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO

Seguindo o procedimento da etapa 2 do Exemplo 5, ácido 2-[Piridin-3-il-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-malônico foi preparado a partir de éster dimetílico do ácido 2-[Piridin-3-il-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-malônico, e foi usado sem purificação na etapa seguinte.

ETAPA 3 ÁCIDO 3-PIRIDIN-3-IL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIÔNICO

Seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 5, ácido 3-Piridin-3-il-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propiônico foi preparado e foi usado sem purificação na etapa seguinte.

ETAPA 4 N-METIL-3-PIRIDIN-3-IL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIONAMIDA

A uma suspensão na temperatura ambiente de ácido 3-piridin-3-il-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propiônico (810 mg, 3,03 mmol) em DCM

(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL-METILENO)-MALÔNICO

Uma mistura de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carbaldeído (660 mg, 4,5 mmol), malonato de terc-butil-metila (3,8 mL, 22,5 mmol), piperidina (0,12 mL) e ácido acético (0,12 mL) em acetonitrila (40 mL) foi aquecida ao refluxo. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 24 h, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc) produzindo éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-(1H-Pirrolo[3,2-b]piridin-3-il-metileno)-malônico como uma mistura de isômeros cis e trans (780 mg, 57 % de rendimento).

10 ETAPA 3 ÉSTER METÍLICO DO ÉSTER TERC-BUTÍLICO DO ÁCIDO 2-[FENIL-(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente de PhMgBr (1 M em THF, 6,5 mL) em THF (10 mL) foi adicionada uma solução de éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il-metileno)-malônico em THF (15 mL) às gotas. Depois de agitar a mistura durante 1 hora na temperatura ambiente, a reação foi extinta por adição de água. A mistura diluída foi neutralizada por adição de HCl (1 M) ao pH 7 e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas, e purificadas por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc) produzindo éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-[fenil-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-metil]-malônico (680 mg, 69 % de rendimento).

20 ETAPA 4 ÉSTER MONO-METÍLICO DO ÁCIDO 2-[FENIL-(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO

25 Uma solução na temperatura ambiente de éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-[fenil-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il-metil)-malônico (320 mg) em uma mistura de TFA/DCM (2/1, 9 mL) foi agitada durante 1,5 h, e concentrada para fornecer éster mono-metílico do ácido 2-[Fenil-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il-metil)-malônico como um sal de trifluoroacetato.

30 ETAPA 5 ÉSTER METÍLICO DO ÁCIDO 3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIÔNICO

Trifluoroacetato do éster mono-metílico do ácido 2-[Fenil-(1H-

pirrolo[3,2-b]piridin-3-il-metil)- malônico (263 mg) foi colocado em um frasco de fundo redondo aberto e foi aquecido entre 140° C e 150° C durante 20 min. O óleo preto foi esfriado até a temperatura ambiente, produzindo trifluoroacetato do éster metílico do ácido 3-Fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propiónico, que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

ETAPA 6 ÁCIDO 3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente do composto 37 em MeOH (5 mL) foi adicionado NaOH (1 M em H₂O, 2 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e concentrada. O resíduo aquoso foi acidificado com HCl (1 M) até cerca do pH 4 e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para produzir ácido 3-Fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propiónico (150 mg).

ETAPA 7 N-METIL-3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIONAMIDA

A uma solução na temperatura ambiente de ácido 3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propiónico (150 mg, 0,56 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado MeNH₂ (2 M em THF, 0,85 mL, 1,7 mmol) seguido por hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio (300 mg, 0,67 mmol) e TEA (0,12 mL, 0,85 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 3 h, depois uma solução saturada de NaHCO₃ foi adicionada, e a mistura foi extraída 3 vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas, e purificadas por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH), produzindo N-Metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida.

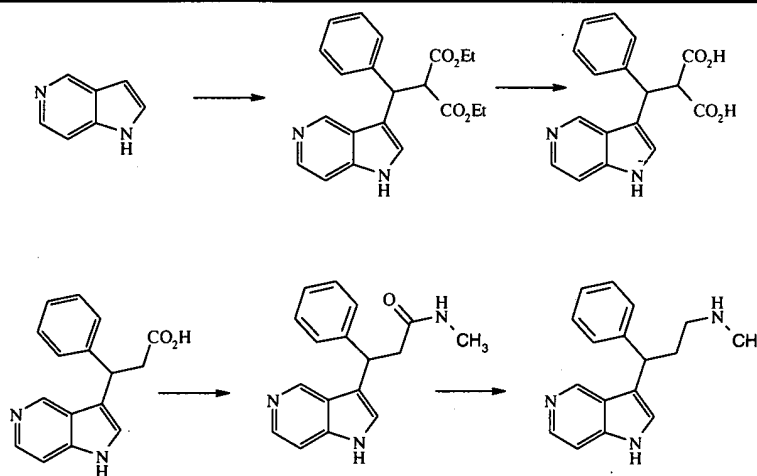
ETAPA 8 N-METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-AMINA

A uma solução na temperatura ambiente de N-metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propionamida (25,3 mg, 0,091 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado BH₃•SMe₂ (10 M em THF, 18 µL). A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 2 h, esfriada até a temperatura ambiente, e

extinta por adição de MeOH e HCl (concentrada, 3 gotas). A mistura depois foi aquecida no refluxo durante 15 min, esfriada até a temperatura ambiente, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH), produzindo N-Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propil]-amina. MS M+H = 266.

EXEMPLO 8

METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-AMINA



ESQUEMA K

10 ETAPA 1 ÉSTER DIETÍLICO DO ÁCIDO 2-[FENIL-(1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente de cloreto de isopropilmagnésio (1,5 M em THF, 2,4 mL, 3,6 mmol) em THF (10 mL) foi adicionada uma solução de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina (350 mg, 3 mmol) em THF (3 mL), seguido por uma solução de ZnCl₂ em THF (1 M, 3,4 mL). Depois de agitar a mistura resultante a 50° C durante 5 minutos, éster dietílico do ácido 2-benzilideno-malônico (1,0 mL, 4,5 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura foi agitada a 50° C durante 3 h, esfriada até a temperatura ambiente, extinta por adição de uma solução saturada de NH₄Cl, e extraída 3 vezes com EtO-Ac. Os extratos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados, concentrados, e purificados por intermédio de cromatografia cintilante (EtOAc), produzindo éster dietílico do ácido 2-[Fenil-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-metil]-malônico (0,77 g, 70 % de rendimento).

25 ETAPA 2 ÁCIDO 2-[FENIL-(1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente de éster dietílico do ácido 2-[fenil-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-metil]-malônico (0,77 g) em EtOH (40 mL) foi adicionado NaOH (2 M em água, 15 ml). A mistura foi agitada no refluxo durante 5 h, esfriada até a temperatura ambiente, e concentrada. O resíduo aquoso foi acidificado por adição de HCl (1 M) até a dissolução. À esta solução foi adicionado EtOAc que resulta na precipitação de um sólido, que foi coletado por filtração e seco, produzindo ácido 2-[Fenil-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-metil]-malônico (341 mg, 52 % de rendimento).

5
10 ETAPA 3 ÁCIDO 3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPIÔNICO

Ácido 2-[Fenil-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-metil]-malônico (341 mg, 1,1 mmol) foi aquecido a 160° C sob vácuo durante 1 hora e esfriado para fornecer ácido 3-Fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propiônico sólido foi usado sem purificação na etapa seguinte.

15 ETAPA 4 N-METIL-3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPIONAMIDA

A uma suspensão na temperatura ambiente de ácido 3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propiônico (1,1 mmol) em DCM/DMF (3/2, 5 mL) foi adicionado TEA (0,23 mL, 1,7 mmol) seguido por MeNH₂ (2 M em THF, 0,83 mL) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,58 g, 1,3 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, diluída com uma solução aquosa de NaHCO₃, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, concentradas, e purificadas por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH), produzindo N-Metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propionamida (0,16 g).

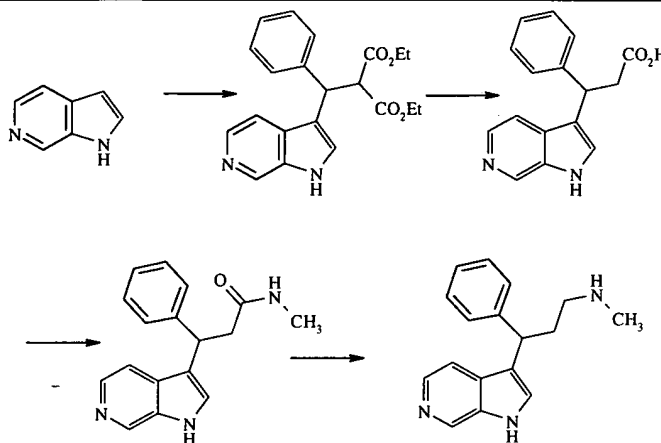
25 ETAPA 5 METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPI]-AMINA

30 Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propil]-amina foi preparado a partir de N-metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propionamida usando o procedimento descrito no Exemplo 3. A amina livre foi convertida a um sal de bis-cloridreto por adição de HCl (2M em Et₂O), (43,5 mg, 23 % de

rendimento). MS M+H = 266.

EXEMPLO 9

METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-AMINA



5: ESQUEMA L

ETAPA 1 ÉSTER DIETÍLICO DO ÁCIDO 2-[FENIL-(1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-MALÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente de 1H-pirrólo[2,3-c]piridina (595 mg, 5,04 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado i-PrMgCl (1,5 M em THF, 5,0 mL, 7,6 mmol) seguido por ZnCl₂ (1M em Et₂O, 7,6 mL). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 5 min depois uma solução de éster dietílico do ácido 2-benzilideno-malônico (2,2 mL, 10 mmol) em THF (20 mL) foi adicionada às gotas. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora, extinta por adição de uma solução saturada de NH₄Cl, e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na₂SO₄, filtrados, concentrados, e purificados por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH), produzindo éster dietílico do ácido 2-[Fenil-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-3-il)-metil]-malônico (0,33 g, 18 % de rendimento).

20 ETAPA 2 ÁCIDO 3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPIÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente de éster dietílico do ácido 2-[fenil-(1H-pirrólo[2,3-c]piridin-3-il)-metil]-malônico (0,33 g) em MeOH (30 mL) foi adicionado NaOH (2 M em água, 10 ml). A mistura foi submetida ao refluxo durante 5 h, esfriada até a temperatura ambiente, e concentrada.

O resíduo foi acidificado por adição de HCl (1 M) e extraído com EtOAc. Os extratos combinados foram submetidos ao refluxo durante 10 h, esfriados até a temperatura ambiente, e concentrados. O resíduo foi particionado entre água e EtOAc e extraído 3 vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas, e concentradas, produzindo ácido 3-Fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propiónico bruto (224 mg, 94 % de rendimento), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

ETAPA 3 N-METIL-3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPIONAMIDA

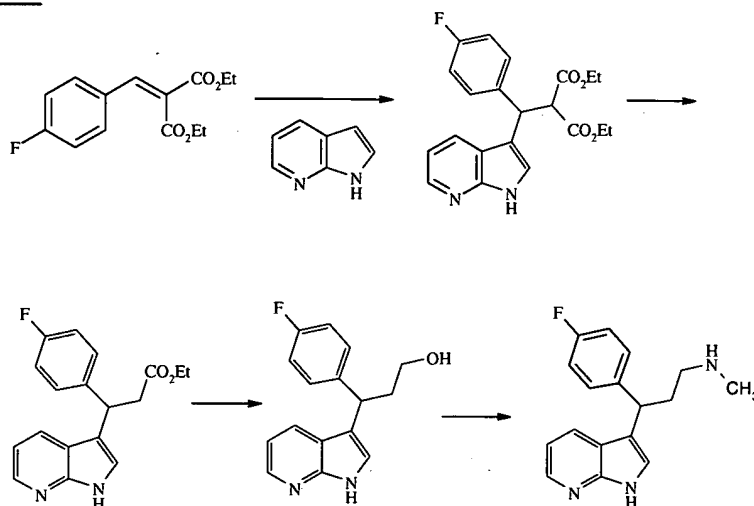
10 N-Metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propionamida foi preparado a partir de ácido 3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propiónico usando o procedimento da etapa 4 do Exemplo 8, 54 % de rendimento (128 mg).

ETAPA 4 METIL-[3-FENIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-3-IL)-PROPI]-AMINA

15 Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propil]-amina foi preparado a partir de N-metil-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propionamida usando o procedimento da etapa 5 do Exemplo 3 e foi convertido a um sal de cloridreto por adição de HCl (2M em Et₂O), (81 mg, 52 % de rendimento).
20 MS M+H = 266.

EXEMPLO 10

[3-(4-FLUORO-FENIL)-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPI]-METIL-AMINA



ESQUEMA NETAPA 1 ÉSTER ETÍLICO DO ÁCIDO 2-[(4-FLUORO-FENIL)-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-3-OXO-PENTANÓICO

O éster dietílico do ácido 2-(4-Fluorobenzilideno)malônico usado
 5 nesta etapa foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 4, e
 foi obtido em 100 % de rendimento (4,95 g). Éster etílico do ácido 2-[(4-
 Fluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-3-oxo-pentanóico foi prepa-
 rado a partir de éster dietílico do ácido 2-(4-fluoro-benzilideno)-malônico e
 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, usando o procedimento da etapa 1 do Exemplo 5
 10 (66 % de rendimento, 4,3 g).

ETAPA 2 ÁCIDO 3-(4-METÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PIRIDIN-3-IL-PROPIÔNICO

A uma mistura na temperatura ambiente de éster etílico do ácido
 2-[(4-fluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-3-oxo-pentanóico (1 g,
 15 2,6 mmol) em THF/EtOH (40 mL, mistura 1/1) foram adicionadas pelotas de
 KOH (5,2 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente
 durante 8 horas, depois vertida em uma solução saturada de NH₄Cl, e neu-
 tralizada até o pH 7 por adição de HCl (2 M). A solução resultante foi extraí-
 da duas vezes com DCM e duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas
 20 combinadas foram secas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo
 aquoso foi aquecido a 160° C durante 1 h, esfriado até a temperatura ambi-
 ente, e purificado por intermédio de cromatografia cintilante, produzindo áci-
 do 3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-propiónico como um
 sólido branco (400 mg).

ETAPA 3 3-(4-FLUORO-FENIL)-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPAN-1-OL

A uma solução na temperatura ambiente de ácido 3-(4-metóxi-
 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-propiónico (200 mg, 0,65 mmol) em
 THF (10 mL) foi adicionado hidreto de lítio alumínio (1 M em THF, 1,65 mL).
 30 A mistura foi agitada a 60° C durante a noite. A reação foi extinta por adição
 de Na₂SO₄•10H₂O em excesso, e a suspensão resultante foi filtrada. O filtra-
 do foi concentrado para fornecer 3-(4-Fluoro-fenil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-

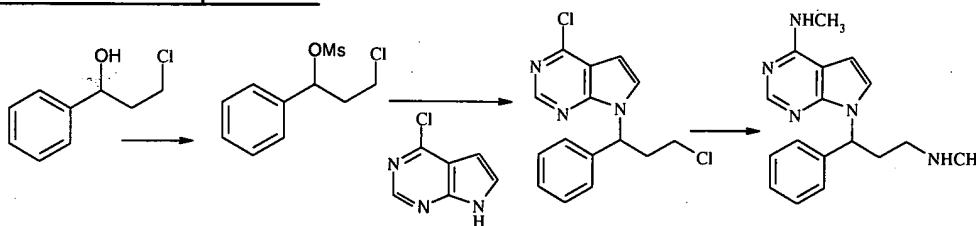
3-il)-propan-1-ol bruto em rendimento quantitativo, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

ETAPA 4 [3-(4-FLUORO-FENIL)-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-METIL-AMINA

5 A uma solução a 0° C de 3-(4-fluoro-fenil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propan-1-ol (188 mg, 0,69 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado TEA (125 μ L, 0,90 mmol). Depois de agitar a mistura resultante a 0° C durante 5 min, MsCl (59 μ L, 0,76 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 0° C durante 2 h adicionais, vertida em uma solução saturada de NaHCO₃, e extraída duas vezes com EtOAc (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas, e concentradas para produzir um óleo amarelo. O resíduo resultante foi dissolvido em MeNH₂ (33 % em EtOH, 15 mL) e a metade da mistura foi transferida a um tubo selado e aquecida a 60° C durante 3 h. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante produzindo o composto 54 (5 mg, 3 % de rendimento).

EXEMPLO 11

METIL-[7-(3-METILAMINO-1-FENIL-PROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL]-AMINA



20

ESQUEMA O

ETAPA 1 ÉSTER 3-CLORO-1-FENIL-PROPÍLICO DO ÁCIDO METANOSULFÔNICO

25 O 3-Cloro-1-fenil-propan-1-ol usado nesta etapa foi preparado a partir de uma solução de (1,3-dicloro-propil)-benzeno (5 g, 30 mmol) em Et₂O (200 mL) adicionando-se hidreto de lítio alumínio (1 M em THF, 30 mL) a 0° C durante 35 minutos. Depois de concluir a adição, a reação foi extinta a 0° C por adição lenta de Na₂SO₄•10H₂O recentemente triturado até que não mais evolução de gás fosse observada. A mistura resultante foi agitada

durante 1 h, e o sólido foi separado por filtração e lavado com Et₂O e EtOAc. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc, 8/2), produzindo 3-Cloro-1-fenilpropan-1-ol (4,26 g).

- 5 A uma solução de 3-cloro-1-fenilpropan-1-ol (1,5 g, 8,79 mmol) em DCM a 0° C (50 mL) foi adicionado TEA (1,6 mL, 11,4 mmol) seguido por MsCl (0,75 mL, 9,7 mmol). A mistura de reação foi agitada 1,5 horas a 0° C, extinta com gelo, e particionada entre uma solução saturada de NaHCO₃ e DCM. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, e concentrada a 0° C. O éster 3-cloro-1-fenilpropílico do ácido metanossulfônico (95 % bruto para produzir, 2,08 g) assim preparado foi usado na etapa seguinte sem purificação.

ETAPA 2 4-CLORO-7-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA

- 15 A uma solução na temperatura ambiente de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (424 mg, 2,76 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionado NaH (60 % em óleo mineral, 121 mg, 3,03 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 min na temperatura ambiente e depois uma solução de éster 3-cloro-1-fenilpropílico do ácido metanossulfônico em DMF (2 mL) foi adicionada a 0° C. A mistura resultante foi agitada durante a noite na temperatura ambiente e depois diluída com H₂O e EtOAc. A camada orgânica foi separada, lavada 3 vezes com água, seca em MgSO₄, filtrada, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc), produzindo 4-Cloro-7-(3-cloro-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina como um
- 20
- 25 óleo incolor (480 mg, 56 % de rendimento).

ETAPA 3 METIL-[7-(3-METILAMINO-1-FENIL-PROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-4-IL]-AMINA

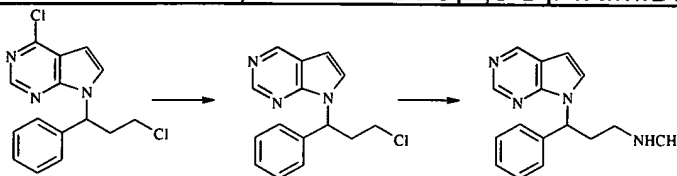
- 30 Uma mistura de 4-cloro-7-(3-cloro-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (168 mg, 0,54 mmol) e MeNH₂ (33 % em EtOH, 4 mL) foi aquecida a cerca de 100° C por microonda durante 1 hora. A mistura de reação depois foi esfriada, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH, 8/2/1), produzindo Metil-[7-(3-metilamino-

1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina como uma espuma marrom clara em 29 % de rendimento (48 mg).

EXEMPLO 12

7-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA

5



ESQUEMA P

ETAPA 1 7-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-7H-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDINA

Uma suspensão de 4-cloro-7-(3-cloro-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (150 mg, 0,5 mmol) e Pd/C (10 %, 50 % de água, 150 mg) em EtOAc (50mL) foi agitada sob atmosfera de H₂ (pressão de balão) durante 4 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite, e a torta do filtro foi lavada com EtOAc (20 mL). O filtrado foi concentrado e purificado por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc), produzindo 7-(3-Cloro-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (111 mg, 83 % de rendimento).

15

ETAPA 2 SAL DE BISCLORIDRETO DE METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[2,3-D]PIRIMIDIN-7-IL-PROPIL)-AMINA

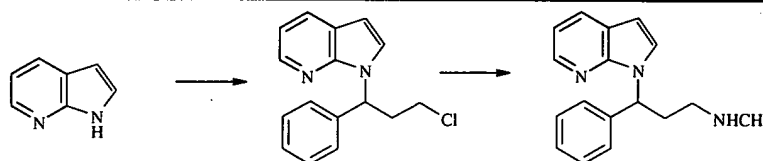
Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-propil)-amina foi preparado a partir de 7-(3-cloro-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (48 % de rendimento, 48 mg), seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11. Tratamento com HCl (2 M em Et₂O) forneceu o sal de bis-cloridreto correspondente (52 mg). MS M+H = 272.

20

EXEMPLO 13

METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

25



ESQUEMA Q

ETAPA 1 1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDINA

1-(3-Cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina foi preparado a

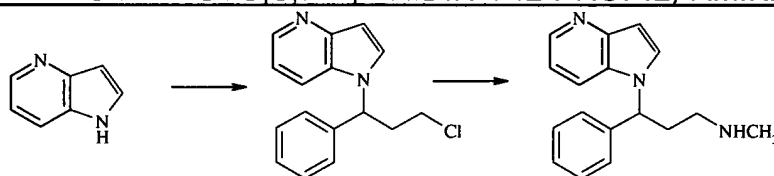
partir de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina seguindo-se o procedimento descrito nas etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (10 % de rendimento, 78 mg).

SÍNTESE DE METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

- 5 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-propil)-amina foi preparado a partir do uso de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (18 % de rendimento, 11 mg), e foi com HCl (1M em Et₂O) para fornecer o sal de bis-cloridreto correspondente (11 mg). MS M+H = 271.

10 EXEMPLO 14

METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA



ESQUEMA R

ETAPA 1 1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA

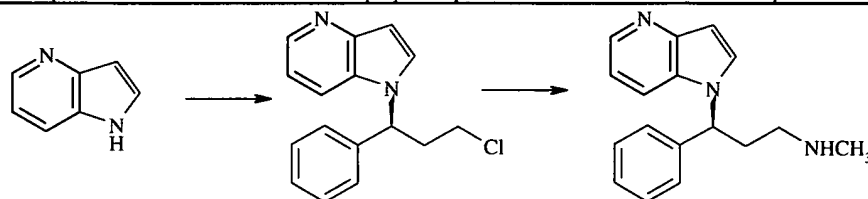
- 15 1-(3-Cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi preparado a partir de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina seguindo o procedimento descrito nas etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (66 % de rendimento, 98 mg).

ETAPA 2 METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

- 20 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina foi preparado a partir de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (80 % de rendimento, 78 mg) como um sólido branco amarelado.

EXEMPLO 15

(S)-METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA



25

ESQUEMA S

ETAPA 1 (S) 1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA

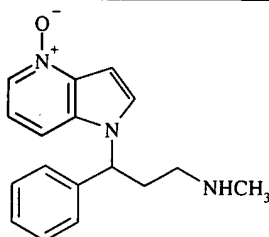
1-(3-Cloro-1-(S)-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi preparado a partir de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina e 3-cloro-1-(R)-fenil-propan-1-ol seguindo o procedimento descrito nas etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (24 % de rendimento [268 mg, $\alpha_D = -111,0^\circ$ (MeOH, c=1)]).

5 ETAPA 2 (S)-METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

Metil-(3-(S)-fenil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina foi preparado a partir de 1-(3-Cloro-1-(S)-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina, seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (76 % de rendimento, 188 mg), e foi tratado com HCl (1 M em Et₂O) para produzir o sal de bis-cloridreto correspondente (219 mg, 78 % de rendimento) como um sólido branco. MS M+H = 271.

EXEMPLO 16

METIL-[3-(4-ÓXI-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-AMINA

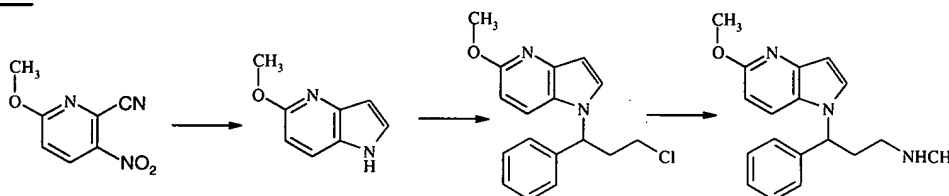


15

A uma solução a 0° C de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (75 mg, 0,27 mmol) em DCM (5 mL) foi adicionado m-CPBA (62 mg, 0,27 mmol). A mistura foi agitada durante 1 h a 0° C, depois vertida em uma solução aquosa de Na₂S₂O₃ (10 %, 20 mL) e extraída duas vezes com DCM (30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ (solução saturada), secos em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi tratado com MeNH₂ (33 % em EtOH, 2,5 mL) por microonda a 100° C durante 1 hora. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH), produzindo Metil-[3-(4-óxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-amina como uma espuma branco-amarelada em 59 % de rendimento (45 mg).

20

25

EXEMPLO 17**[3-(5-METÓXI-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA****5 ESQUEMA T****ETAPA 1 5-METÓXI-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA**

Uma suspensão de (5-metóxi-3-nitro-piridin-2-il)-acetonitrila (Maybridge, 986 mg, 5,1 mmol) e Pd/C (10 %, 986 mg) em EtOH/EtOAc (95/5, 50 mL) foi agitada durante 6 horas sob H₂ (60 PSI) em aparelho Parr.

10 A mistura de reação depois foi filtrada através de uma almofada de celite, e a torta do filtro foi lavada com EtOAc (20 mL). O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc (50 mL), lavado com NaHCO₃ (solução saturada, 50 mL), seco em MgSO₄, filtrado, concentrado, e purificado por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc), produzindo 5-Metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina como um sólido branco (720 mg, 95 % de rendimento).

15

ETAPA 2 1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-5-METÓXI-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA

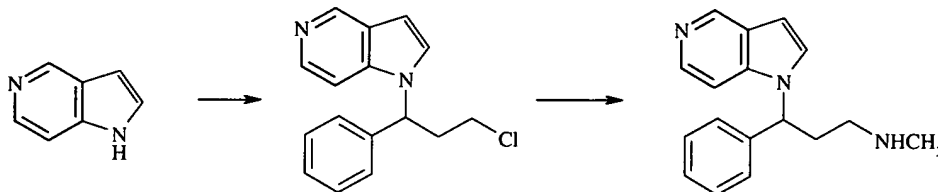
1-(3-Cloro-1-fenil-propil)-5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi preparado a partir de 5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina seguindo o procedimento das etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (62 % de rendimento, 723 mg).

20

ETAPA 3 [3-(5-METÓXI-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA

[3-(5-Metóxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina foi preparado a partir de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (55 % de rendimento, 120 mg).

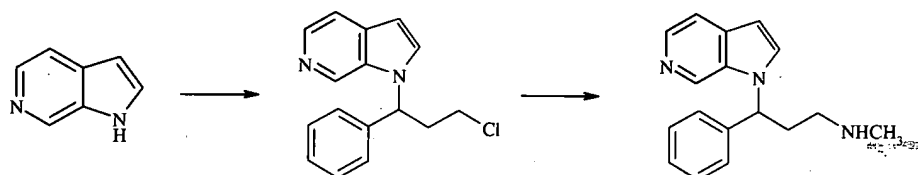
25

EXEMPLO 18**METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA****ESQUEMA U****5 ETAPA 1 1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[3,2-C]PIRIDINA**

1-(3-Cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina foi preparado a partir de 1H-pirrolo[3,2-c]piridina seguindo o procedimento das etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (31 % de rendimento, 220 mg).

ETAPA 2 METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[3,2-C]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

10 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-propil)-amina foi preparado a partir de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (65 % de rendimento, 115 mg) um, e foi tratado com HCl (1 M em Et₂O) para fornecer o sal de bis-cloridreto correspondente (100 mg). MS M+H = 271.

15 EXEMPLO 19**ESQUEMA V****ETAPA 1 1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDINA**

20 Uma suspensão de 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (650 mg, 4,2 mmol) e Pd/C (10 %, 50 mg) em EtOH (25 mL) foi agitada na temperatura ambiente sob atmosfera H₂ (pressão de balão). A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite, e a torta do filtro foi lavada com EtOAc (10 mL). O filtrado foi concentrado e purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH, 9/1/0,1), produzindo 1H-
25 Pirrolo[2,3-c]piridina como um sólido branco (380 mg, 75 % de rendimento).

ETAPA 2 1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[2,3-C]PIRIDINA

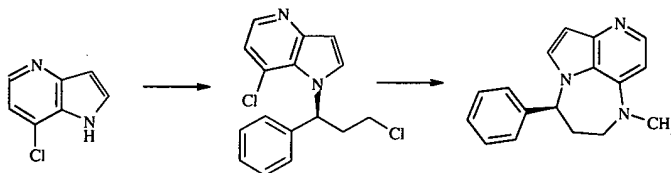
1-(3-Cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina foi preparado a

partir de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina seguindo o procedimento das etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (25 % de rendimento).

ETAPA 3 METIL-(3-FENIL-3-PIRROLO[2,3-C]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-propil)-amina foi preparado a partir de 1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (75 % de rendimento, 105 mg), e foi tratado com HCl (1 M em Et₂O) para fornecer o sal de cloridreto correspondente como um sólido branco (65 mg).

EXEMPLO 20



10

ESQUEMA W

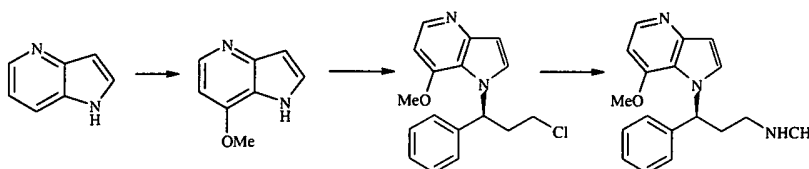
ETAPA 1 7-CLORO-1-(3-CLORO-1-(S)-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA

7-Cloro-1-(3-cloro-1-(S)-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina foi preparado a partir de 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina e 3-cloro-1-(R)-fenilpropan-1-ol seguindo o procedimento das etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (20 % de rendimento, 40 mg).

ETAPA 2 (S)-6-METIL-9-FENIL-6,7,8,9-TETRAIDRO-3,6,9A-TRIAZA-BENZO[CD]AZULENO

Uma solução na temperatura ambiente de 7-cloro-1-(3-cloro-1-(S)-fenil-propil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (40 mg, 0,13 mmol) em MeNH₂ (30 % em EtOH, 2 mL) foi agitada durante 48h. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH), produzindo (S)-6-Metil-9-fenil-6,7,8,9-tetraidro-3,6,9a-triaza-benzo[cd]azuleno (15 mg, 43 % de rendimento, $\alpha_D = -75^\circ$ (CHCl₃, c=1,2). MS M+H = 264.

25

EXEMPLO 21**3-(7-METÓXI-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA****5 ESQUEMA X****ETAPA 1 7-METÓXI-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA**

A uma suspensão na temperatura ambiente de KOMe (24 mg, 1,65 mmol) e LiOMe (12 mg, 448 mmol) em xileno/t-BuOH (8/1, 13,5 mL) foi adicionado 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (900 mg, 5.9 mmol). A mistura resultante foi agitada a 115° C durante 48 h, depois esfriada até 40° C, e lentamente extinta por adição de água (50 mL). A mistura resultante foi esfriada até 0° C e acidificada a cerca de pH 1 por adição de HCl. A camada aquosa foi separada e basificada a cerca de pH 7 a 8 por adição de NaOH (10 %) e extraída 3 vezes com EtOAc (50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados, concentrados, e purificados por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH, 9/1/0,1) produzindo o composto 78 como um sólido branco em 47 % de rendimento (412 mg).

ETAPA 2 1-(3-CLORO-1-(S)-FENIL-PROPIL)-7-METÓXI-1H-PIRROLO[3,2-B]PIRIDINA

1-(3-Cloro-1-(S)-fenil-propil)-7-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina 79 foi preparado a partir de 7-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina e 3-cloro-1-(R)-fenil-propan-1-ol seguindo o procedimento das etapas 1 e 2 do Exemplo 11 (33 % de rendimento, 170 mg, [$\alpha_D = -149^\circ$ (CHCl₃, c=1)])

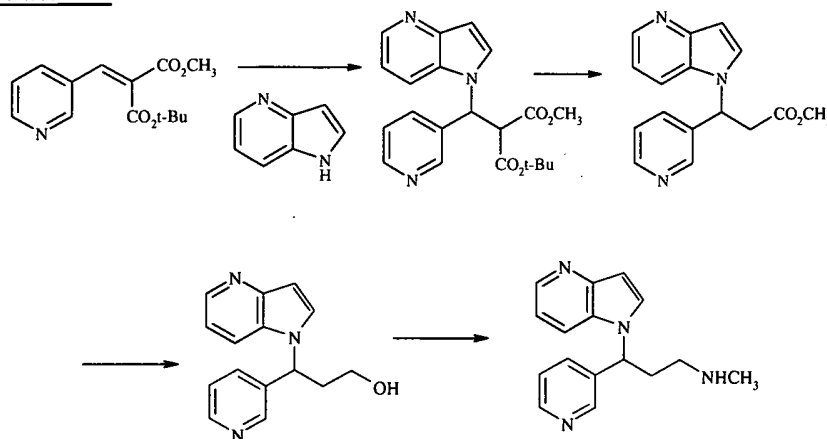
ETAPA 3 3-(7-METÓXI-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA

[3-(7-Metóxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina foi preparado a partir de 1-(3-cloro-1-(S)-fenil-propil)-7-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridina seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 11 (36 % de rendimento, [98 mg, $\alpha_D = -146.9^\circ$ (CHCl₃, c=1)]).

30 EXEMPLO 22

METIL-(3-PIRIDIN-3-IL-3-
PROPIL)-AMINA

PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-



ESQUEMA Y

5: ETAPA 1 ÉSTER METÍLICO DO ÉSTER TERC-BUTÍLICO DO ÁCIDO 2-PIRIDIN-3-IL-METILENO-MALÔNICO

O éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-Piridin-3-il-metileno-malônico usado nesta etapa foi preparado a partir de terc-butilmetilmalonato usando o procedimento de Exemplo 4 (48 % de rendimento
10 (3,21 g).

A uma solução a 0° C de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (300 mg, 2,53 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado NaH (60 % em óleo mineral, 112 mg, 2,79 mmol). A mistura resultante foi agitada 30 min a 0° C, depois éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-piridin-3-il-metileno-malônico (669 mg, 2,53 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 2 horas, vertida em água (50 mL) e extraída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi lavada 3 vezes com água (50 mL), seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-Piridin-3-il-metileno-malônico em 71 % de rendimento (694 mg), que
15 foi usado na etapa seguinte sem purificação.

ETAPA 2 ÉSTER METÍLICO DO ÁCIDO 3-PIRIDIN-3-IL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIÔNICO

A uma solução na temperatura ambiente de éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-(piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-metil)-malônico (694 mg, 1,82 mmol) em tolueno (50 mL) foi adicionado p-TSA
25

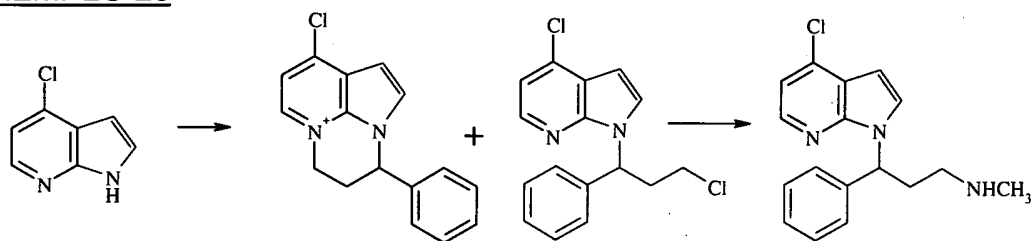
(727 mg, 2,1 mmol), e a mistura foi agitada no refluxo durante 4 h. A mistura depois foi vertida em uma solução saturada de NaHCO_3 (100 mL) e extraída com EtOAc (50 mL). A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (EtOAc), produzindo éster metílico do ácido 3-Piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propionico (35 % de rendimento, 183 mg).

ETAPA 3 3-PIRIDIN-3-IL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPAN-1-OL

A uma solução a 0°C de éster metílico do ácido 3-Piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propionico (150 mg, 0,53 mmol) em THF (10mL) foi adicionado LAH (1M em THF, 0,53 mL). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h, e extinta por adição de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ recentemente triturado (1 g). A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite, e o filtrado foi concentrado e purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/ NH_4OH , 8/2/0,1), produzindo 3-Piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propan-1-ol (66 % de rendimento, 85 mg).

ETAPA 4 METIL-(3-PIRIDIN-3-IL-3-PIRROLO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL-PROPIL)-AMINA

A uma solução a 0°C de 3-piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propan-1-ol (85 mg, 0,33 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado TEA (70 μL , 0,50 mmol) seguido por MsCl (30 μL , 0,37 mmol). A reação foi agitada a 0°C durante 30 min depois vertida em água (50 mL) e extraída com DCM (50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com uma solução saturada de NaHCO_3 (50 mL), secos em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi dissolvido em MeNH_2 (33 % em EtOH, 4 mL) e a mistura foi aquecida a cerca de 100°C por microonda durante 30 minutos. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi particionado entre DCM e uma solução saturada de NaHCO_3 . A camada orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada, e purificada por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/ NH_4OH), produzindo Metil-(3-piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina (92 % de rendimento, 83 mg), que foi tratado com HCl (1 M em Et_2O) para fornecer o sal de cloridreto correspondente como uma espuma (75 mg).

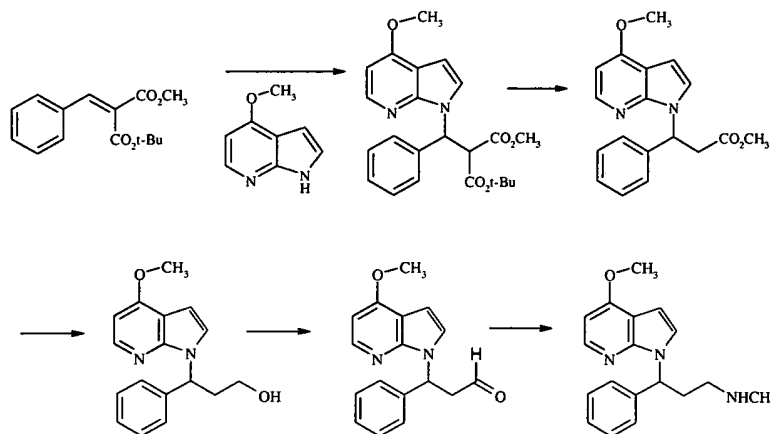
EXEMPLO 23**ESQUEMA Z****ETAPA 1 4-CLORO-1-(3-CLORO-1-FENIL-PROPIL)-1H-PIRROLO[2,3-****5 B]PIRIDINA**

A uma solução na temperatura ambiente de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 1,31 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado NaH (60 % em óleo mineral, 57,7 mg, 1,44 mmol) seguido por éster 3-cloro-1-fenil-propílico do ácido metanossulfônico (326 mg, 1,31 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, vertida em água gelada, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada para produzir 4-Cloro-1-(3-cloro-1-fenil-propil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina como uma mistura com o produto de ciclização 8-Cloro-3-fenil-4,5-diidro-3H-2a-aza-5a-azonia-acenaftileno.

15 A mistura foi usada na etapa seguinte sem purificação.

ETAPA 2 [3-(4-CLORO-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA

A mistura bruta da etapa anterior foi dissolvida em MeNH₂ (33 % em EtOH, 5 mL) e aquecida a 130° C por intermédio de microondas durante 1 hora. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por intermédio de cromatografia cintilante (DCM/MeOH/NH₄OH) para fornecer [3-(4-Cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (28 mg), que foi dissolvido em EtOAc e 2 equivalentes de HCl (1 M em Et₂O) para fornecer o sal de cloridreto correspondente (29 mg). MS M+H = 306

EXEMPLO 24**[3-(4-METÓXI-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA****5 ESQUEMA AA****ETAPA 1 ÉSTER METÍLICO DO ÉSTER TERC-BUTÍLICO DO ÁCIDO 2-[(4-METÓXI-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-FENIL-METIL]-MALÔNICO**

O éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-Benzilideno-malônico usado nesta etapa foi preparado a partir de terc-butil-metilmalonato e benzaldeído de acordo com o procedimento do Exemplo 4 (36 % de rendimento, 4,53 g).

Éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-[(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-fenil-metil]-malônico foi preparado a partir de 4-metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (WO03/082289) e éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-benzilideno-malônico usando o procedimento do Exemplo 7, e foi usado sem purificação.

ETAPA 2 ÉSTER METÍLICO DO ÁCIDO 3-(4-METÓXI-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPIÔNICO

Éster metílico do ácido 3-(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propiónico foi preparado a partir de éster metílico do éster terc-butílico do ácido 2-[(4-metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-fenil-metil]-malônico usando o procedimento do Exemplo 7 (677 mg).

ETAPA 3 3-(4-METÓXI-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPAN-1-OL

3-(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propan-1-ol foi prepa-

rado a partir de éster metílico do ácido 3-(4-metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propiónico seguindo o procedimento do Exemplo 7, e foi usado na etapa seguinte sem purificação.

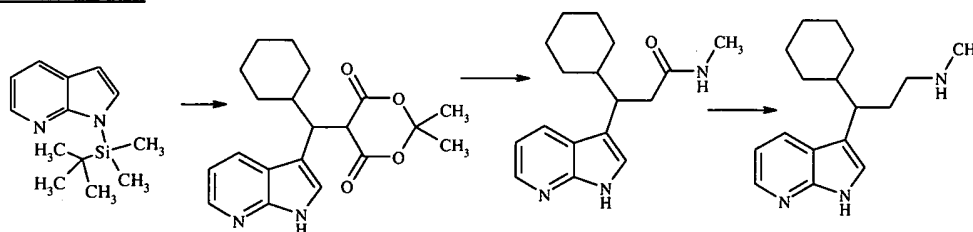
ETAPA 4 3-(4-METÓXI-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-

5 PROPIONALDEÍDO

A uma mistura na temperatura ambiente de periodano de Dess-Martin (1,69 g, 3,99 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionado 3-(4-metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propan-1-ol (563 mg, 2,0 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 2 h e depois vertida em uma solu-
10 ção saturada de NaHCO₃. A camada orgânica foi separada, e a aquosa foi extraída com uma mistura de DCM/EtOAc (2/1). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas para fornecer 3-(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propionaldeído, que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

15 ETAPA 5 [3-(4-METÓXI-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-1-IL)-3-FENIL-PROPI]-METIL-AMINA

A uma solução na temperatura ambiente de MeNH₂.HCl (2,17 g, 31,9 mmol) em MeOH (40 mL) foi adicionado NaOH (319 mg, 7,98 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 20 min. Depois uma solução de 3-(4-metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propionaldeído (2,0 mmol) em MeOH
20 (20 mL) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada durante 2 h. À esta solução foi adicionado NaCNBH₄ (125 mg, 2,0 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h, vertida em água, e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄, filtrada, concentrada, e purificada por intermédio de TLC preparativa, produzindo [3-(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (123 mg, 21 % de rendimento de 3 etapas). Este composto foi dissolvido em EtOAc, e convertido no sal de cloridreto correspondente pela adição de 1 equivalente de HCl (1 M em Et₂O) para fornecer 107 mg do sal de HCl correspondente.

EXEMPLO 25**ESQUEMA BB**

5 ETAPA 1 5-[CICLOEXIL-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-METIL]-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXANO-4,6-DIONA

5-[Cicloexil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona foi preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1 usando brometo de cicloexil magnésio.

10 ETAPA 2 3-CICLOEXIL-N-METIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIONAMIDA

Uma mistura de 5-[cicloexil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (560 mg, 1,57 mmol), piridina (8 mL) e MeNH₂ (2 M em THF, 16 mL) foi aquecida a 120° C em frasco selado durante 3 h. A reação foi esfriada até a temperatura ambiente e vertida em água. O pH foi ajustado para 7. E a solução resultante foi extraída 5 vezes com EtOAc (100 mL) e 3 vezes com DCM (200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas em MgSO₄, filtradas e concentradas, produzindo 3-Cicloexil-N-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida bruto (270 mg), que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

20 ETAPA 3 [3-CICLOEXIL-3-(1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PROPIL]-METIL-AMINA

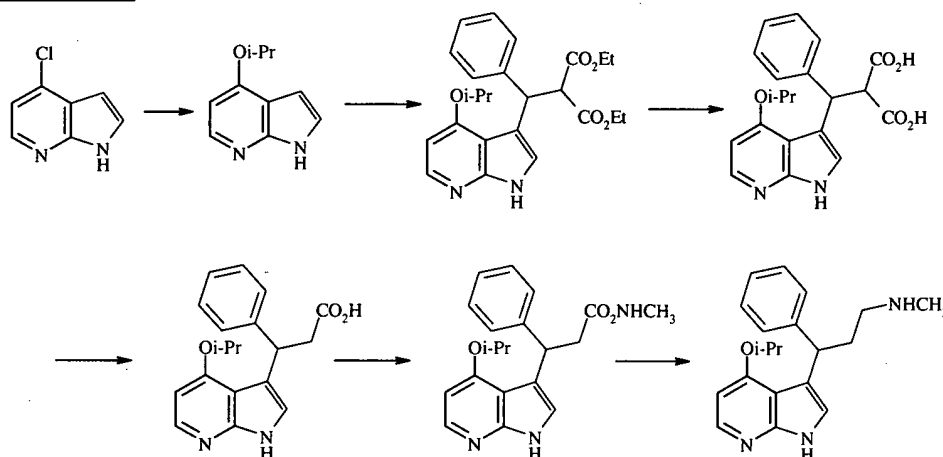
A uma solução na temperatura ambiente de 3-cicloexil-N-metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida (170 mg, 0,95 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado LAH (1 M em THF, 1,5 mL). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, e um adicional de LAH (1 M em THF, 2 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 4 horas e depois extinta por adição de Na₂SO₄•10H₂O recentemente triturado (3 g). Depois de agitar durante 1 hora, os sólidos foram separados por filtração e o filtrado foi concentrado e purificado por intermédio de HPLC prepara-

tiva para fornecer [3-Cicloexil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-metilamina. MS M+H = 272.

EXEMPLO 26

3-(4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL-PROPIL]-

5 METIL-AMINA



ESQUEMA CC

ETAPA 1 4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDINA

Uma mistura de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,24 g, 8,13 mmol), K(i-Pr)O (3,2 g, 32,5 mmol) e celite (1,9 g) em tolueno (150 mL) foi submetida ao refluxo durante 24 h. A mistura de reação foi esfriada a 80° C e extinta por adição de água. A suspensão foi esfriada até a temperatura ambiente, e celite foi coletado por filtração e triturado com DCM. O filtrado foi extraído com clorofórmio e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sílica e purificadas por intermédio de cromatografia cintilante (hexano/EtOAc), produzindo 4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (295 mg, 21 % de rendimento).

ETAPA 2 ÉSTER DIETÍLICO DO ÁCIDO 2-[(4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-FENIL-METIL]-MALÔNICO

Éster dietílico do ácido 2-[(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico foi preparado a partir de 4-isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina usando o procedimento da etapa 1 do Exemplo 3 (68 % de rendimento, 479 mg).

ETAPA 3 ÁCIDO 2-[(4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-FENIL-METIL]-MALÔNICO

25

Ácido 2-[(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico 100 foi preparado a partir de éster dietílico do ácido 2-[(4-isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico usando o procedimento da etapa 2 do Exemplo 3 (80 % de rendimento, 335 mg).

5 ETAPA 4 ÁCIDO 2-(4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-FENIL-PROPIÔNICO

Ácido 2-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-propiónico foi preparado a partir de ácido 2-[(4-isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-metil]-malônico usando o procedimento da etapa 3 do Exemplo 3 (270 mg).

10 ETAPA 5 2-(4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-N-METIL-3-FENIL-PROPIONAMIDA

Uma mistura de ácido 2-(4-isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-fenil-propiónico (270 mg, 0,83 mmol), MeNH₂•HCl (69 mg, 1,04 mmol), TEA (0,43 mL, 3,04 mmol), EDCI (199 mg, 1,04 mmol) e HOBt (141 mg, 1,04 mmol) em DCM (50 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação depois foi lavada sucessivamente com água (50 mL), 3 vezes com NaHCO₃ (solução saturada, 50 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi seca em MgSO₄, filtrada, concentrada, e o resíduo sólido amarelo claro foi triturado com Et₂O e hexano para fornecer 2-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida como um sólido branco (175 mg, 62 % de rendimento).

20 ETAPA 6 [3-(4-ISOPROPÓXI-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-FENIL-PROPIL]-METIL-AMINA

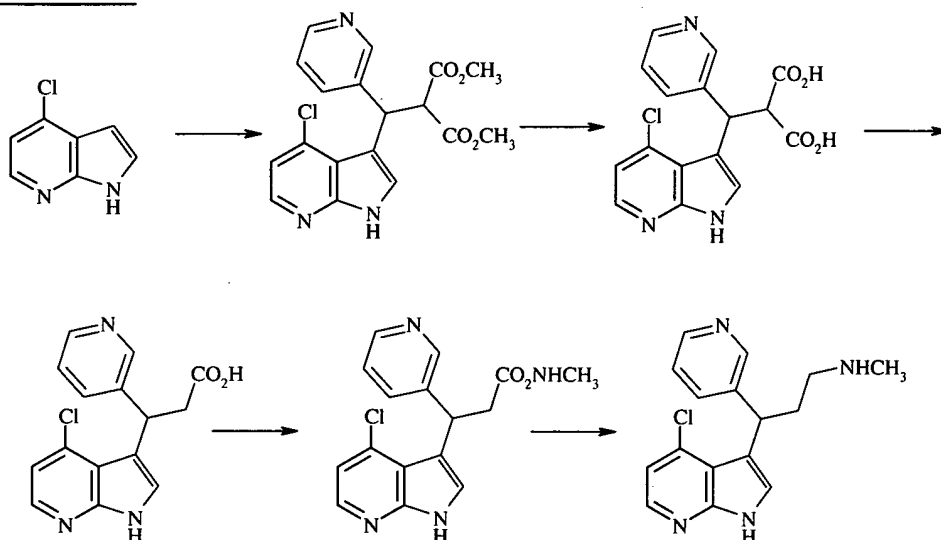
25 A uma solução de 2-(4-isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-fenil-propionamida (175 mg, 0,52 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado LAH (1 M em THF, 1,56 mL). A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante 24 h, esfriada até a temperatura ambiente, e extinta por adição de água (60 µL) e NaOH (1 M, 60 µL) seguido por água (180 µL). A camada orgânica foi separada, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O óleo claro resultante foi acidificado com HCl, concentrado a um resíduo sólido, que foi triturado com EtOAc e HCl (1M em Et₂O), produzindo cloridreto de [3-

(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin- 3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina (95 mg).

EXEMPLO 27

[3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-PIRIDIN-3-IL-PROPIL]-

5 METIL-AMINA



ESQUEMA DD

ETAPA 1 ÉSTER DIMETÍLICO DO ÁCIDO 2-[(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)PIRIDIN-3-IL-METIL]-MALÔNICO

- 10 A uma suspensão a 0° C de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,5 g, 3,27 mmol) em tolueno (15 ml) foi adicionado i-PrMgCl (1,5 M em THF, 2,4 ml, 3,60 mmol) e agitado na temperatura ambiente durante 30 min, depois do que uma solução de éster dimetílico do ácido 2-piridin-3-il-metileno-
- 15 malônico (867 mg, 3,92 mmol) em tolueno (4 mL) foi adicionado às gotas. A mistura resultante foi agitada durante 1 h, extinta por adição de uma solução saturada de NH₄Cl. A mistura foi diluída com H₂O e extraída duas vezes com EtOAc/MeOH (95/5). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄, filtradas e concentradas. O resíduo foi triturado com uma mistura de EtOAc/hexano (3/7) para produzir o composto 104 como um sólido branco-
- 20 amarelado (746 mg, 61 % de rendimento combinado).

ETAPA 2 ÁCIDO 2-[(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-PIRIDIN-3-IL-METIL]-MALÔNICO

Ácido 2-[(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-metil]-

malônico 105 foi preparado a partir de éster dimetilico do ácido 2-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)piridin-3-il-metil]-malônico seguindo o procedimento da etapa 2 do Exemplo 3.

5 ETAPA 3 ÁCIDO 3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-PIRIDIN-3-IL-PROPIÔNICO

Ácido 3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propionico 106 foi preparado a partir de ácido 2-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-piridin-3-il-metil]-malônico seguindo o procedimento da etapa 3 do Exemplo 3 (785 mg).

10 ETAPA 4 3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-N-METIL-3-PIRIDIN-3-IL-PROPIONAMIDA

3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-piridin-3-il-propionamida foi preparado a partir de ácido 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propionico seguindo o procedimento da etapa 4 do Exemplo 3 (63 % de rendimento, 495 mg).

15 ETAPA 5 [3-(4-CLORO-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-3-IL)-3-PIRIDIN-3-IL-PROPI]-METIL-AMINA

A uma pasta fluida de 3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-N-metil-3-piridin-3-il-propionamida (200 mg, 0,64 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado $BH_3 \cdot THF$ (1 M em THF, 6,4 mL). A mistura resultante foi submetida ao refluxo durante 45 min, depois extinta por adição de HCl. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante várias horas até que não mais evolução de gás fosse observada, ela depois foi basificada com KOH (50 % em água) e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi separada, seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em isopropanol/ Et_2O e HCl (1 M em Et_2O) foi adicionado. O precipitado branco foi coletado por filtração sob N_2 , produzindo cloridreto de [3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-amina em 56 % de rendimento (120 mg).

30 EXEMPLO 28

FORMULAÇÕES

Preparações farmacêuticas para liberação por várias vias são

formuladas como mostrado nas Tabelas seguintes. "Ingrediente ativo" ou "Composto ativo" como usado nas Tabelas significa um ou mais dos compostos da Fórmula I.

COMPOSIÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL

| Ingrediente | % p/p |
|-----------------------|--------|
| Ingrediente ativo | 20,0 % |
| Lactose | 79,5 % |
| Estearato de magnésio | 0,5 % |

- 5 Os ingredientes são misturados e dispensados em cápsulas contendo cerca de 100 mg de cada; uma cápsula aproximaria-se a uma dosagem diária total.

COMPOSIÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL

| Ingrediente | % p/p |
|----------------------------|--------|
| Ingrediente ativo | 20,0 % |
| Estearato de magnésio | 0,5 % |
| Croscarmelose sódica | 2,0 % |
| Lactose | 76,5 % |
| PVP (polivinilpirrolidina) | 1,0 % |

- 10 Os ingredientes são combinados e granulados usando um solvente tal como metanol. A formulação depois é seca e formada em tabletes (contendo cerca de 20 mg de composto ativo) com uma máquina de tablete apropriada.

COMPOSIÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO ORAL

| Ingrediente | Quantidade |
|---------------------------|------------------|
| Composto ativo | 1,0 g |
| Ácido fumárico | 0,5 g |
| Cloreto de sódio | 2,0 g |
| Metil parabeno | 0,15 g |
| Propil parabeno | 0,05 g |
| Açúcar granulado | 25,5 g |
| Sorbitol (solução a 70 %) | 12,85 g |
| Veegum K (Vanderbilt Co.) | 1,0 g |
| Flavorizante | 0,035 ml |
| Colorantes | 0,5 mg |
| Água destilada | q.s. para 100 ml |

Os ingredientes são misturados para formar uma suspensão

para a administração oral.

FORMULAÇÃO PARENTERAL

| Ingrediente | % p/p |
|-------------------|--------------------------|
| Ingrediente ativo | 0,25 g |
| Cloreto de sódio | Qs para tornar isotônico |
| Água para injeção | 100 ml |

- 5 O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção da água para injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio depois é adicionada com agitação para tornar a solução isotônica. A solução é preparada ao peso com o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro de membrana de 0,2 micron e embalada sob condições estéreis.

FORMULAÇÃO DE SUPOSITÓRIO

| Ingrediente | % p/p |
|-------------------------|--------|
| Ingrediente ativo | 1,0 % |
| Polietileno glicol 1000 | 74,5 % |
| Polietileno glicol 4000 | 24,5 % |

- 10 Os ingredientes são fundidos entre si e misturados em um banho de vapor, e vertidos em moldes contendo 2,5 g de peso total.

FORMULAÇÃO TÓPICA

| Ingredientes | gramas |
|-------------------------------|----------|
| Composto ativo | 0,2 a 2 |
| Span 60 | 2 |
| Tween 60 | 2 |
| Óleo mineral | 5 |
| Petrolato | 10 |
| Metil parabeno | 0,15 |
| Propil parabeno | 0,05 |
| BHA (hidróxi anisol butilado) | 0,01 |
| Água | q.s. 100 |

- 15 Todos os ingredientes, exceto água, são combinados e aquecidos a cerca de 60° C com agitação. Uma quantidade suficiente de água em torno de 60° C depois é adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, e água depois adicionada q.s. a cerca de 100 g.

FORMULAÇÕES DE PULVERIZADOR NASAL

Várias suspensões aquosas contendo de cerca de 0,025 a 0,5

por cento de composto ativo são preparadas como formulações de pulverizador de nasal. As formulações opcionalmente contêm ingredientes inativos tais como, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, dextrose, e semelhantes. Ácido clorídrico pode ser adicionado para ajustar o pH. As formulações de pulverizador nasal podem ser liberadas por intermédio de uma bomba de medição de pulverizador nasal tipicamente liberando cerca de 50 a 100 microlitros de formulação por atuação. Um programa de dosagem típico é 2 a 4 pulverizadores a cada 4 a 12 horas.

EXEMPLO 29

10 TRIAGEM QUANTO AOS AGONISTAS DO TRANSPORTADOR DE SEROTONINA HUMANA (HSERT) USANDO O ENSAIO DE PROXIMIDADE DE CINTILAÇÃO (SPA)

O ensaio de triagem deste exemplo foi usado para determinar a afinidade de ligandos no transportador hSERT por competição com [³H]-Citalopram.

O Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) funciona ligando-se o radioligando dentro de proximidade imediata às pérolas cintilantes para estimular a emissão de luz. Neste ensaio, as membranas contendo receptor foram pré ligadas às pérolas SPA e a ligação do radioligando apropriado ao transportador foi medida. A emissão de luz foi proporcional à quantidade de radioligando ligado. O radioligando não ligado não produziu nenhum sinal como um resultado da proximidade distante ao cintilante (falta de transferência de energia).

Células HEK-293 (Tatsumi *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258) que expressam estavelmente hSERT recombinante foram mantidas com meios (DMEM com alto teor de glicose com 10 % de FBS, 300 (g/ml de G418 e 2 mM de L-Glutamina) e incubadas a 37° C com 5 % de CO₂. As células são liberadas dos frascos de cultura usando PBS durante 1 a 2 minutos. As células foram subsequentemente centrifugadas a 1000g's durante 5 minutos e recolocadas em suspensão em PBS antes de serem usadas na preparação de membrana.

Membranas celulares foram preparadas usando um tampão de preparação de membrana de 50 mM de TRIS (pH 7,4). Membranas celulares

foram preparadas a partir de um único cubo ($7,5 \times 10^9$ células no total). As células foram homogeneizadas usando um Politron (meio de fixação para uma explosão de 4 segundos). O homogenado depois foi centrifugado a 48.000 xg durante 15 minutos, o sobrenadante subseqüentemente removido e descartado, e a pelota recolocada em suspensão com tampão fresco. Depois de uma segunda centrifugação, a pelota foi rehomogeneizada e levada a um volume final determinado durante o ensaio. Tipicamente, porções de membrana foram divididas em alíquotas em 3 mg/ml (p:v). e armazenadas a -80°C .

10 Para o Ensaio de Proximidade de Cintilação determinação de IC_{50}/Ki , 50 mM de Tris-HCl e 300 mM de NaCl, (pH 7,4) tampões foram utilizados. Os compostos da invenção foram diluídos a partir de 10 mM a 0,1 nM de FAC (10 curvas de ponto, diluições de log total/meio log) por intermédio de um Beckman Biomek 2000 usando um protocolo de diluição serial. Os
15 compostos de teste depois foram transferidos (20 μl /reservatório) e o radioligando de [^3H]-Citalopram foi adicionado a 50 μl /reservatório. Membrana e pérolas foram preparadas a uma razão de 10 μg :0,7 mg, com 0,7 mg de pérolas PVT-WGA Amersham (Cat# RPQ0282V) adicionadas por reservatório. 130 μl da mistura de membrana:pérola foram adicionados à placa de ensaio.
20 As misturas foram deixadas repousar na temperatura ambiente durante uma hora, e depois foram contadas em um Packard TopCount LCS, um protocolo de contagem de Ensaio de Proximidade de Cintilação genérico com ajustes (Faixa de energia: Baixa, Modo de eficiência: Normal, Região A: 1,50 a 35,00, Região B: 1,50 a 256,00, Tempo de contagem (min.): 0,40, Substrato
25 de fundo: nenhum, Correção de meia-vida: nenhuma, Indicador de extinção: tSIS, Subtração em branco Platemap: Nenhuma, Redução de conversação cruzada: desligado).

A % de inibição foi calculada para cada composto testado [(Contagens de composto por minuto (CPM) em concentração máxima-CPM Não
30 Específica)/CPM Total * 100]. A concentração que produz 50 % de inibição (IC_{50}) foi determinada usando uma técnica de ajuste de curva não linear iterativa com Base de atividade/Xlfit usando a equação seguinte:

$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (IC50/x)^n} + \text{min}$$

onde max = ligação total, min = ligação não específica, x = concentração (M) do composto testado e n = grau de inclinação Hill. A constante de dissociação de inibição (Ki) de cada composto foi determinada de acordo com o método de Cheng-Prusoff e depois convertida em logaritmo negativo (pKi) da Ki.

Usando o procedimento acima, os compostos da invenção foram descobertos terem afinidade por transportador de serotonina humana. Por exemplo, [(S)-3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina exibiu uma IC₅₀ de aproximadamente 8,75, 3-(S)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina exibiu uma pKi de aproximadamente 8,35 e 3-(R)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina exibiu uma pKi de aproximadamente 8,55 usando o ensaio acima.

15 EXEMPLO 30

TRIAGEM QUANTO AOS COMPOSTOS ATIVOS EM TRANSPORTADOR DE NOREPINEFRINA HUMANA (hNET) USANDO O ENSAIO DE PROXIMIDADE DE CINTILAÇÃO (SPA)

Este ensaio foi usado para determinar a afinidade de ligandos pelo transportador hNET por competição com [³H]-Nisoxetina. Como no ensaio de hSERT do exemplo acima, membranas contendo receptor foram pré ligadas às pérolas SPA e a ligação do radioligando apropriado ao transportador foi medida. A emissão de luz foi proporcional à quantidade de radioligando ligado, com o radioligando não ligado não produzindo nenhum sinal.

25 Células HEK-293 (Tatsumi *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 1997, 30, 249-258) que expressam estavelmente hNET recombinante (Clone: HEK-hNET #2) foram mantidas com meios (DMEM com alto teor de glicose com 10 % de FBS, 300 µg/ml de G418 e 2 mM de L-Glutamina) e incubadas a 37° C com 5 % de CO₂. As células foram liberadas dos frascos de cultura
30 usando PBS durante 1 a 2 minutos. As células foram subsequentemente centrifugadas a 1000g's durante 5 minutos e recolocadas em suspensão em

PBS antes de serem usadas na preparação de membrana.

Membranas celulares foram preparadas usando um tampão de preparação de membrana de 50 mM de TRIS (pH 7,4). Membranas celulares foram preparadas a partir de um único cubo ($7,5 \times 10^9$ células no total). As
5 células foram homogeneizadas usando um Politron (meio de fixação para uma explosão de 4 segundos). O homogenado depois foi centrifugado a 48.000 xg durante 15 minutos, o sobrenadante subsequentemente removido e descartado, e a pelota recolocada em suspensão com tampão fresco. Depois de uma segunda centrifugação, a pelota foi re-homogeneizada e levada
10 a um volume final determinado durante o ensaio. Tipicamente, porções de membrana foram divididas em alíquotas em 3 a 6 mg/ml (p:v). e armazenadas a -80°C .

Radioligando $^3\text{[H]}$ Nisoxetina (Amersham Cat. # TRK942 ou Perkin Elmer Cat. # NET1084, atividade específica: 70 a 87 Ci/mmol, concentração de estoque: $1,22\text{e-}5 \text{ M}$, concentração final: $8,25\text{e-}9 \text{ M}$), e 50 mM de Tris-HCl, 300 mM de NaCl, (pH 7,4) tampões foram usados para a determinação de $\text{IC}_{50}/\text{K}_i$ no Ensaio de Proximidade de Cintilação. Os compostos da invenção foram diluídos a partir de 10 mM a 0,1 nM de FAC (10 curvas de ponto, diluições de log total/meio log) por intermédio de um Beckman Bio-
20 mek 2000 usando um protocolo de diluição serial. Os compostos de teste depois foram transferidos (20 μl /reservatório) e o radioligando foi adicionado a 50 μl /reservatório. A membrana e pérolas foram preparadas a uma razão de 10 μg :0,7 mg, com 0,7 mg de pérolas PVT-WGA Amersham (Cat# RPQ0282V) adicionadas por reservatório. 130 μl da mistura membra-
25 na:pérola foram adicionados à placa de ensaio. As misturas foram deixadas repousar na temperatura ambiente durante uma hora, e depois foram contadas em um Packard TopCount LCS, um protocolo de contagem de SPA genérico com ajustes (Faixa de energia: Baixa, Modo de eficiência: Normal, Região A: 1,50 a 35,00, Região B: 1,50 a 256,00, Tempo de contagem
30 (min.): 0,40, Substrato de fundo: nenhum, Correção de meia-vida: nenhuma, Indicador de extinção: tSIS, Subtração em branco Platemap: Nenhuma, Redução de conversação cruzada: desligado).

A % inibição foi calculada para cada composto testado [(Composto CPM na concentração máxima-CPM Não Específica)/CPM Total * 100]. A concentração que produz 50 % de inibição (IC₅₀) foi determinada usando uma técnica de ajuste de curva não linear iterativa com

5 Base de atividade/Xlfit usando a equação seguinte:

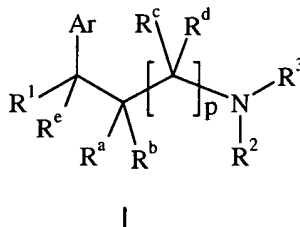
$$y = \frac{\text{max} - \text{min}}{1 + (IC_{50}/x)^n} + \text{min}$$

onde max = ligação total, min = ligação não específica, x = concentração (M) do composto testado e n = grau de inclinação Hill. A constante de dissociação de inibição (K_i) de cada composto foi determinada de acordo com o método de Cheng-Prusoff e depois convertida em logaritmo negativo (pK_i) da K_i.

Usando o procedimento acima, os compostos da invenção foram descobertos terem afinidade pelo transportador de norepinefrina humana. Por exemplo, [(S)-3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina exibiu uma IC₅₀ de aproximadamente 7,75, 3-(S)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina exibiu uma pK_i de aproximadamente 8 e 3-(R)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina exibiu uma pK_i de aproximadamente 6,3.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



- 5 ou um sal farmacologicamente aceitável deste,
em que:
p é 1 ou 2;
Ar é:
pirrolopiridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolopiri-
10 din-1-ila, pirrolopiridin-2-ila, e pirrolopiridin-3-ila, cada um dos quais é opcio-
nalmente substituído;
N-óxido de pirrolopiridinila selecionado do grupo consistindo em
N-óxido de pirrolopiridin-1-ila, N-óxido de pirrolopiridin-2-ila, e N-óxido de
pirrolopiridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou
15 pirrolopirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolopi-
rimidin-5-ila, pirrolopirimidin-6-ila, e pirrolopirimidin-7-ila, cada um dos quais
é opcionalmente substituído;
R¹ é:
(a) arila selecionado de fenila e naftila, todos opcionalmente
20 substituídos; ou
(b) heteroarila selecionado de indolila, piridinila, tienila, furanila,
pirimidinila, piridazinila, pirazinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila,
imidazolila, pirazolila, quinolinila e isoquinolinila, todos opcionalmente substi-
tuídos;
25 (c) arilalquila opcionalmente substituído;
(d) heteroarilalquila opcionalmente substituído;
(e) cicloalquila;
(f) cicloalquilmetila; ou
(g) alquila ramificado;
30 R² é:

- (a) hidrogênio;
 (b) alquila;
 (c) hidroxialquila;
 (d) alcoxialquila;
 5 (e) benzila; ou
 ou R^2 é uma ligação que conecta o átomo de nitrogênio a um dos átomos de carbono do anel de Ar;
 R^3 é:
 (a) hidrogênio;
 10 (b) alquila;
 (c) hidroxialquila;
 (d) alcoxialquila;
 (e) benzila; ou
 (f) R^2 e R^3 juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão liga-
 15 dos podem formar um anel de quatro a sete membros opcionalmente substituídos que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de N, O e S;
 R^a é:
 hidrogênio;
 20 fluoro; ou
 alquila;
 R^b é:
 hidrogênio;
 alquila;
 25 hidróxi;
 alcóxi;
 fluoro; ou
 hidroxialquila;
 ou um de R^2 e R^3 juntamente com um de R^a e R^b e os átomos
 30 aos quais eles estão ligados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S;

cada R^c e R^d independentemente é:

hidrogênio; ou

alquila;

ou R^c e R^d juntos formam $=O$, $=S$, ou $=NR^f$, em que R^f é hidro-

5 gênio, alquila, ou

$-OR^g$, em que R^g é hidrogênio ou alquila;

ou um de R^2 e R^3 juntamente com um de R^a e R^b e os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um anel de cinco ou seis mem-
 10 bros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional selecionado de O, N e S;

ou um de R^2 e R^3 juntamente com um de R^c e R^d juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados podem formar um anel de qua-
 tro a seis membros que opcionalmente inclui um heteroátomo adicional sele-
 cionado de O, N e S; e

15 R^e é hidrogênio ou alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar é:

(a) pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-
 20 ila, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente
 substituídos;

(b) pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em
 pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila,
 todos opcionalmente substituídos;

(c) pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em
 25 pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila,
 todos opcionalmente substituídos;

(d) 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo con-
 sistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-
 b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente
 substituídos;

(e) pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em
 30 pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila,
 todos opcionalmente substituídos; ou

(f) pirrolo[2,3-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos;

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que p é 1.

5 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ é ari-la, heteroarila, ou cicloalquila, cada um dos quais é opcionalmente substituí-do.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R¹ é feni-la, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

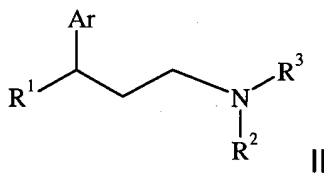
10 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que cada um de R² e R³ é independentemente hidrogênio ou alquila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R² é uma ligação que conecta o átomo de nitrogênio a um dos átomos de carbono do anel de Ar.

15 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^a e R^b são hidrogênio.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R^c e R^d são hidrogênio.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula:



20

ou um sal farmacologicamente aceitável deste,
em que:

R² é hidrogênio, alquila, ou uma ligação que conecta o átomo de nitrogênio a um dos átomos de carbono do anel de Ar;

25 R³ é hidrogênio ou alquila; e

Ar e R¹ são como relatados na reivindicação 1.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Ar é

(a) pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos;

30

(b) pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos;

(c) pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em
5 pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos;

(d) 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente
10 substituídos;

(e) pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; ou

(f) pirrolo[2,3-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em
15 pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que Ar é: pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-
20 c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, ou pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que R¹ é fenila, piridinila, ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

25 13. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Ar é pirrolo[2,3-d]pirimidinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-ila, pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ila, e pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila, todos opcionalmente substituídos.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que Ar é
30 pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ila opcionalmente substituído.

15. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Ar é pirrolo[2,3-b]piridinila selecionado de pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-

b]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, em que Ar é pirrolo[2,3-b]piridin-1-ila ou pirrolo[2,3-b]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

5 17. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Ar é:

(a) pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos; ou

10 (b) 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridinila selecionado do grupo consistindo em 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-2-ila, e 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

15 18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que Ar é pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila ou 4-óxido de pirrolo[3,2-b]piridin-1-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

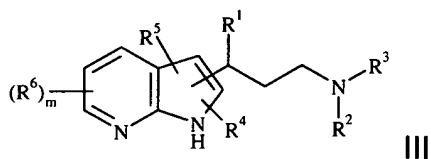
19. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que Ar é pirrolo[3,2-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila, pirrolo[3,2-c]piridin-2-ila, e pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

20 20. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que Ar é pirrolo[3,2-c]piridin-1-ila ou pirrolo[3,2-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

25 21. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que pirrolo[2,3-c]piridinila selecionado do grupo consistindo em pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila, pirrolo[2,3-c]piridin-2-ila, e pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, todos opcionalmente substituídos.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, em que Ar é pirrolo[2,3-c]piridin-1-ila ou pirrolo[2,3-c]piridin-3-ila, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

30 23. Composto de acordo com a reivindicação 9 da fórmula:



em que

m é um número inteiro de 0 a 3;

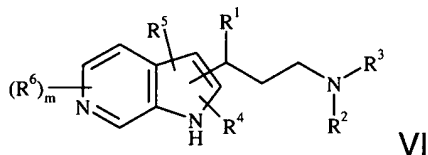
5 cada um de R^4 e R^5 é independentemente: hidrogênio; alcóxi, ciano, alquila, halo, $-S(O)_rR^f$; e

$-C(=O)NR^gR^h$; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila;

10 cada R^6 é independentemente: alcóxi, ciano, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, $-S(O)_rR^f$; e $-C(=O)NR^gR^h$; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; e

R^1 , R^2 e R^3 são como relatados na reivindicação 1.

24. Composto de acordo com a reivindicação 9 da fórmula:



15 em que

m é um número inteiro de 0 a 3;

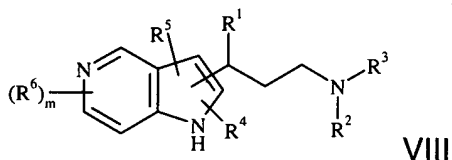
20 cada um de R^4 e R^5 é independentemente: hidrogênio; alcóxi, ciano, alquila, halo, $-S(O)_rR^f$; e

$-C(=O)NR^gR^h$; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila;

25 cada R^6 é independentemente: alcóxi, ciano, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, $-S(O)_rR^f$; e $-C(=O)NR^gR^h$; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f , R^g , e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; e

R^1 , R^2 e R^3 são como relatados na reivindicação 1.

25. Composto de acordo com a reivindicação 9 da fórmula:



em que

m é um número inteiro de 0 a 3;

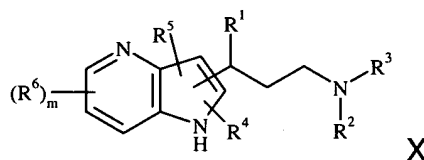
cada um de R⁴ e R⁵ é independentemente : hidrogênio; alcóxi, ciano, alquila, halo, -S(O)_rR^f; e

5 -C(=O)NR^gR^h; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f, R^g, e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila;

cada R⁶ é independentemente: alcóxi, ciano, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, -S(O)_rR^f; e -C(=O)NR^gR^h; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f, R^g, e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; e

R¹, R² e R³ são como relatados na reivindicação 1.

26. Composto de acordo com a reivindicação 9 da fórmula:



em que

15 m é um número inteiro de 0 a 3;

cada um de R⁴ e R⁵ é independentemente: hidrogênio; alcóxi, ciano, alquila, halo, -S(O)_rR^f; e

-C(=O)NR^gR^h; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f, R^g, e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila;

20 cada R⁶ é independentemente: alcóxi, ciano, alquila, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, -S(O)_rR^f; e -C(=O)NR^gR^h; em que r é um número inteiro de 0 a 2, e cada um de R^f, R^g, e R^h é independentemente hidrogênio ou alquila; e

R¹, R² e R³ são como relatados na reivindicação 1.

25 27. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 em que eles são selecionados do grupo consistindo em:

Metil-[7-(3-metilamino-1-fenil-propil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-amina;

Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-propil)-amina;

30 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-propil)-amina;

- Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina;
 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina;
 Metil-[3-(4-óxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-amina;
 [3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-
 5 amina;
- [3-(5-Metóxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina;
 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il-propil)-amina;
 [3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-
 amina;
- 10 Metil-(3-fenil-3-pirrolo[2,3-c]piridin-1-il-propil)-amina;
 Metil-(3-piridin-3-il-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina;
 Metil-((S)-3-fenil-3-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il-propil)-amina;
 Metil-[(R)-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina;
 Metil-[(S)-3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina;
 15 S)-6-Metil-9-fenil-6,7,8,9-tetraidro-3,6,9a-triaza-
 benzo[cd]azuleno;
- Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propil]-amina;
 [3-Cicloexil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-metil-amina;
 Metil-[3-piridin-3-il-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-amina;
 20 [3-(4-Fluoro-fenil)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-propil]-metil-
 amina;
- [(S)-3-(7-Metóxi-pirrolo[3,2-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-
 amina;
- [3-(4-Cloro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina;
 25 [(S)-3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-
 amina;
- [(R)-3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-
 amina;
- [3-(4-Metóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-
 30 metil-amina;
- Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-propil]-amina;
 3-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-

amina;

[3-(4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-piridin-3-il-propil]-metil-

amina;

Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il)-propil]-amina;

5

[3-(4-Metóxi-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-3-fenil-propil]-metil-amina;

Metil-[3-fenil-3-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-il)-propil]-amina;

[3-(R)-(4-Metóxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina;

10

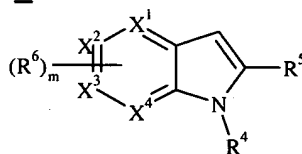
[3-(S)-(4-Metóxi-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina;

3-(S)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina, e

3-(R)-(4-Isopropóxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-3-fenil-propil]-metil-amina.

15

28. Método para preparar um composto da fórmula IV compreendendo reagir um azaindol a:



A

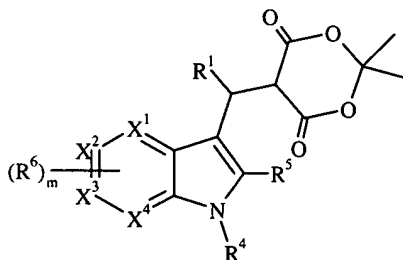
com um aldeído b:

20

R^1-CHO

B;

na presença de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, para formar um composto c:

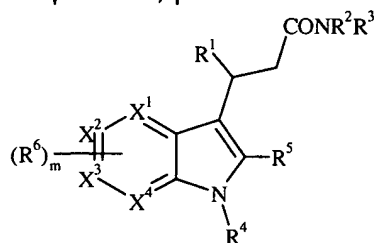


25

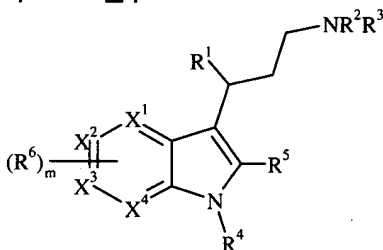
C;

reagir o composto c com uma amina d:

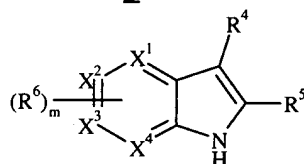
HNR^2R^3

D;na presença de piridina, para formar um composto da fórmula e:E; E

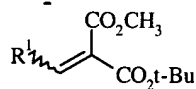
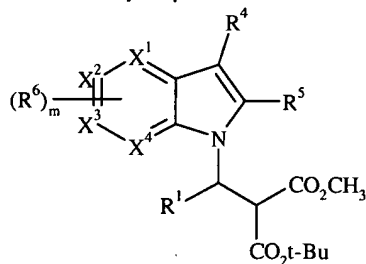
5

reduzir o composto e para formar um composto da fórmula VI:VI;em que um de X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 é N e os outros são CH, e m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

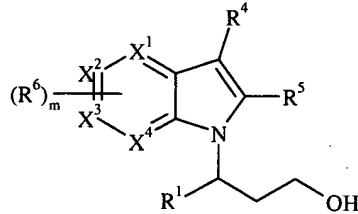
10

29. Método para a preparação de um composto da fórmula IV compreendendo reagir um azaindol kK;com um éster acrílico l

15

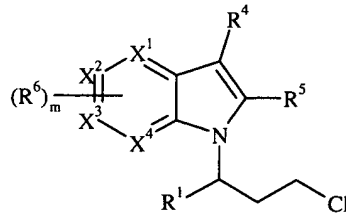
L;para formar um éster propiônico de azaindol mM;

reduzir o éster propiônico de azaindol m para produzir um indol propanol n



N;

5 tratar o azaindol propanol n com cloreto de metanossulfonila, seguido por cloreto de lítio, para fornecer um cloreto de propila de azaindol o

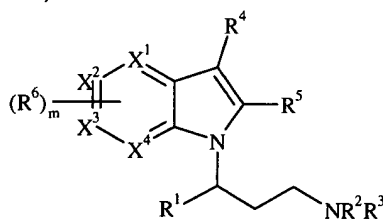


O;

10 e reagir o cloreto de propila de azaindol o com uma amina d HNR^2R^3

D;

opcionalmente na presença de iodeto de sódio, para produzir um composto da fórmula IV;



15 IV;

em que um ou dois (por exemplo, X^2 , e X^4) de X^1 , X^2 , X^3 , e X^4 são N e os outros são CH, e m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são como definidos na reivindicação 1.

20 30. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 27 e um portador farmacêuticamente aceitável.

31. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 27 para a preparação de um medicamento útil para tratar

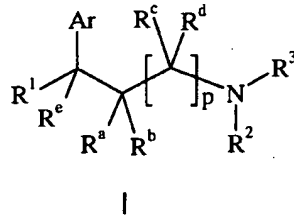
depressão, ansiedade, ou uma combinação destes mediada por neurotransmissão de serotonina ou norepinefrina ou uma combinação destes.

32. Invenção como descrito aqui acima.

RESUMO

Patente de Invenção: "3-AMINO-2-ARILPROPIL AZAINDÓIS E USOS DESTES".

A presente invenção fornece compostos da fórmula I:



5

ou sais, solvatos ou pró medicamentos farmaceuticamente aceitáveis deste,

em que p, Ar, R¹, R², R³, R^a, R^b, R^c, R^d e R^e são definidos aqui.

10: Também fornecidas são composições farmacêuticas, métodos de uso, e métodos de preparação dos compostos. Os compostos são úteis para o tratamento de doenças associadas com inibidores de recaptção de monoamina.