

(11) Número de Publicação: **PT 1877409 E**

(51) Classificação Internacional:  
**C07D 471/04** (2007.10) **A61K 31/437** (2007.10)  
**A61P 35/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2006.04.26**

(30) Prioridade(s): **2005.04.26 FR 0504173**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.01.16**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.06.17**  
**180/2009**

(73) Titular(es):

**AVENTIS PHARMA, S.A.**  
**20 AVENUE RAYMOND ARON 92160 ANTONY**  
**FR**

(72) Inventor(es):

**MICHEL TABART** **FR**  
**PASCAL DESMAZEAU** **FR**  
**BAPTISTE RONAN** **FR**  
**ERIC BACQUE** **FR**  
**FABRICE VIVIANI** **FR**

(74) Mandatário:

**ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO**  
**RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES CONTENDO-AS, PROCESSO DE FABRICO E UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

## DESCRIÇÃO

### "PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES CONTENDO-AS, PROCESSO DE FABRICO E UTILIZAÇÃO"

A presente invenção refere-se, nomeadamente, a novos compostos químicos, particularmente, pirrolopiridinas substituídas, a composições contendo-as e à sua utilização como medicamentos.

Mais particularmente e de acordo com um primeiro aspecto, a invenção refere-se a novas pirrolopiridinas substituídas específicas que apresentam uma actividade anticancerígena, via a modulação da actividade de proteínas, em particular, das cinases.

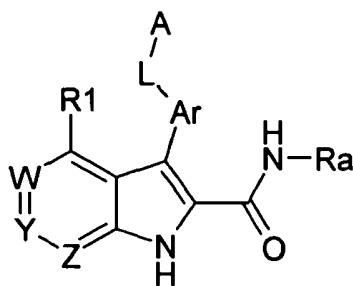
Até hoje, a maioria dos compostos comerciais utilizados em quimioterapia apresentam problemas importantes de efeitos secundários e de tolerância para os doentes. Esses efeitos poderiam ser limitados na medida em que os medicamentos utilizados actuassem selectivamente nas células cancerígenas, com exclusão das células saudáveis. Uma das soluções para limitar os efeitos indesejáveis de uma quimioterapia pode consistir, assim, na utilização de medicamentos que actuam em vias metabólicas ou elementos constituintes dessas vias, expressos maioritariamente nas células cancerígenas e que não seriam expressos, ou pouco, nas células saudáveis.

As proteínas cinases são uma família de enzimas que catalisam a fosforilação de grupos hidroxilo de resíduos

específicos de proteínas, tais como os resíduos tirosina, serina ou treonina. Tais fosforilações podem modificar amplamente a função das proteínas; assim, as proteínas cinases desempenham um papel importante na regulação de uma grande variedade de processos celulares, incluindo, nomeadamente, o metabolismo, a proliferação celular, a diferenciação celular, a migração celular ou a sobrevivência celular. De as diferentes funções celulares nas quais a actividade de uma proteína cinase está implicada, determinados processos representam alvos atractivos para tratar as doenças cancerígenas bem como outras doenças.

Assim, um dos objectivos da presente invenção é o de propor composições tendo uma actividade anticancerígena, actuando, em particular, perante cinases. De as cinases para as quais é procurada uma modulação da actividade, são preferidas KDR e Tie2.

Esses produtos respondem à fórmula (I) a seguir:



Fórmula (I)

na qual:

- 1) A e Ar são grupos fenilo substituídos;

2) L é NH-CO-NH;

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

4) R1, R5 e R6 são H;

5) Ra é H.

Combinações aceitáveis de substituintes incluem aquelas nas quais R1, R5 e R6 são H e um de Y e Z é seleccionado de N e NO.

De um modo vantajoso, A é substituído por um primeiro substituinte seleccionado do grupo constituído por alquilo(C1-C12), alquilo(C1-C12) halogenado, cicloalquilo(C3-C12), alquileno(C2-C12), alcinilo(C2-C12), arilo(C8-C14), heteroarilo(C1-C13), O-alquilo(C1-C3), O-Arilo(C6-C14), O-heteroarilo(C1-C13), S-alquilo(C1-C3), S-Arilo(C6-C14), S-heteroarilo(C1-C13), estando cada eventualmente substituído por um substituinte seleccionado de alquilo(C1-C3), halogéneo, O-alquilo(C1-C3), N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente seleccionados de H, alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH<sub>2</sub>, alquil(C1-C3)COOM, alquil(C1-C3)SO<sub>3</sub>M, no qual, quando R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem estar ligados para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N e S, no qual M é H ou um catião de metal alcalino seleccionado de Li, Na e K.

Além disso, A também é substituído, de um modo vantajoso, por um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, CON(R8)(R9),

N(R8)CO(R9), alquil(C1-C3)-OH, alquil(C1-C3)-N(R8)(R9), alquil(C1-C3)-(R10), alquil(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente seleccionados de H, alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquilo(C1-C3)NH<sub>2</sub>, alquil(C1-C3)COOM, alquil(C1-C3)SO<sub>3</sub>M; no qual, quando R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem estar ligados para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N e S; no qual M é H ou um catião de metal alcalino seleccionado de Li, Na e K; e no qual R10 é H ou um heterociclo não aromático eventualmente substituído, contendo 2 a 7 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

Quando A é dissustituído, os dois substituintes podem estar ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

De acordo com uma forma de realização preferida, A é fenilo substituído por, pelo menos, um grupo seleccionado de entre halogéneo, alquilo(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C4), S-alquilo(C1-C4), O-alquilo(C1-C4) halogenado, S-alquilo(C1-C4) halogenado, e na qual, quando A é dissustituído, os dois substituintes podem estar ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

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

- 1) não quirál, ou
- 2) racémica, ou
- 3) enriquecida num estereoisómero, ou
- 4) enriquecida num enantiómero;

alquil(C1-C3)COOM, alquil(C1-C3)SO<sub>3</sub>M; no qual, quando R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem estar ligados para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N e S, no qual M é H ou um catião de metal alcalino seleccionado de Li, Na e K.

Além disso, A também é substituído, de um modo vantajoso, por um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquilo(C1-C3)-OH, alquilo(C1-C3)-N(R8)(R9), alquilo(C1-C3)-(R10), alquilo(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente seleccionados de H, alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)OH, alquil(C1-C3) halogenado, alquil(C1-C3)NH<sub>2</sub>, alquil(C1-C3)COOM, alquil(C1-C3)SO<sub>3</sub>M; no qual, quando R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem estar ligados para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N e S; no qual M é H ou um catião de metal alcalino seleccionado de Li, Na e K; e no qual R10 é H ou um heterociclo não aromático eventualmente substituído, contendo 2 a 7 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

Quando A é dissustituído, os dois substituintes podem estar ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

De acordo com uma forma de realização preferida, A é fenilo, pirazolilo ou isoxazolilo substituído por, pelo menos, um grupo seleccionado de halogéneo, alquil(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquil(C1-C4), S-alquil(C1-C4), O-alquil(C1-C4) halogenado, S-alquil(C1-C4) halogenado, e na qual, quando A é dissustituído, os dois substituintes podem estar ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

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

- 1) não quirál, ou
- 2) racémica, ou
- 3) enriquecida num estereoisómero, ou
- 4) enriquecida num enantiómero;

e estarem, eventualmente, na forma de sal.

Um produto de acordo com a invenção poderá ser utilizado para o fabrico de um medicamento útil para tratar um estado patológico, em particular, um cancro.

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

De as composições sólidas podem referir-se os pós, as cápsulas, os comprimidos. De as formas orais também se podem incluir as formas sólidas protegidas do meio ácido do estômago. Os suportes utilizados para as formas sólidas são constituídos, nomeadamente, de suportes minerais, como os fosfatos, os carbonatos, ou de suportes orgânicos, como a lactose, as celulosas, o amido ou os polímeros. As formas líquidas são constituídas de soluções de suspensões ou de dispersões. Contêm, como suporte de dispersão, água ou um solvente orgânico (etanol, NMP ou outros) ou misturas de agentes tensoactivos e de solventes ou de agentes complexantes e de solventes.

As formas líquidas serão, de um modo preferido, injectáveis e, assim, terão uma formulação aceitável para uma tal utilização.

Vias de administração por injeção aceitáveis incluem as vias intravenosa, intra-peritoneal, intramuscular e subcutânea, sendo geralmente preferida a via intravenosa.

A dose administrada dos compostos da invenção será adaptada pelo médico, em função da via de administração ao doente e do estado deste último.



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

- os agentes alquilantes e, nomeadamente, a ciclofosfamida, o melfalano, a ifosfamida, o clorambucilo, o busulfano, o tiotepa, a prednimustina, a carmustina, a lomustina, a semustina, a estreptozotocina, a decarbazina, a temozolomida, a procarbazina e a hexametilmelamina
- os derivados da platina como, nomeadamente, a cisplatina, a carboplatina ou a oxaliplatina
- os agentes antibióticos como, nomeadamente, a bleomicina, a mitomicina, a dactinomicina
- os agentes antimicrotúbulos como, nomeadamente, a vimblastina, a vincristina, a vindesina, a vinorelbina, os taxóides (paclitaxel e docetaxel)
- as antraciclinas como, nomeadamente, a doxorubicina, a daunorubicina, a idarrubicina, a epirubicina, a mitoxantrona, a losoxantrona
- os inibidores de topoisomerasas dos grupos I e II, tais como o etoposido, o teniposido, a amsacrina, o irinotecano, o topotecano e o tomudex
- as fluoropirimidinas, tais como o 5-fluorouracilo, o UFT, a floxuridina

- os análogos de citidina, tais como a 5-azacitidina, a citarabina, a gemcitabina, a 6-mercaptomurina, a 6-tioguanina
- os análogos de adenosina, tais como a pentostatina, a citarabina ou o fosfato de fludarabina
- o metotrexato e o ácido folínico
- as enzimas e vários compostos, tais como a L-asparaginase, a hidroxureia, o ácido trans-retinóico, a suramina, o dexrazoxano, a amifostina, a herceptina, bem como as hormonas estrogénicas, androgénicas
- os agentes antivasculares, tais como os derivados da combretastatina, por exemplo, a CA4P, das calconas ou da colchicina, por exemplo, o ZD6126 e seus pró-fármacos.

Também é possível associar aos compostos da presente invenção um tratamento por radiações. Esses tratamentos podem ser administrados simultaneamente, separadamente, sequencialmente. O tratamento será adaptado pelo médico em função do doente a tratar.

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

As razões para as quais essas cinases são seleccionadas são apresentadas a seguir:

## **FAK**

A FAK é uma tirosina cinase citoplasmática que desempenha um papel importante na transdução do sinal transmitido pelas integrinas, família de receptores heterodiméricos da adesão celular. A FAK e as integrinas são colocadas em estruturas perimembranares designadas placas de aderência. Foi demonstrado, em vários tipos celulares, que a activação de FAK bem como a sua fosforilação em resíduos tirosina e, em particular, a sua autofosforilação na tirosina 397, eram dependentes da ligação das integrinas aos seus ligandos extracelulares e, assim, induzidas aquando da adesão celular [Kornberg L, *et al.* J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442. (1992)]. A autofosforilação na tirosina 397 de FAK representa um sítio de ligação para uma outra tirosina cinase, Src, via o seu domínio SH2 [Schaller *et al.* Mol. Cell. Biol. 14: 1680-1688. 1994; Xing *et al.*, Mol. Cell. Biol. 5: 413-421. 1994]. A Src pode, então, fosforilar FAK na tirosina 925, recrutando, assim, a proteína adaptadora Grb2 e induzindo, em determinadas células, a activação da via ras e MAP Cinase implicada no controlo da proliferação celular [Schlaepfer *et al.*, Nature; 372:786-791. 1994; Schlaepfer *et al.*, Prog. Biophys. Mol. Biol. 71:435-478. 1999; Schlaepfer e Hunter, J. Biol. Chem. 272:13189-13195. 1997]. A activação de FAK também pode induzir a via de sinalização cinase NH<sub>2</sub>-terminal do jun (JNK) e resultar na progressão das células para a fase G1 do ciclo celular [Oktay *et al.*, J. Cell. Biol. 145: 1461-1469. 1999]. A fosfatidilinositol-3-OH cinase (P13-cinase) também se liga à FAK na tirosina 397 e esta interacção poderia ser necessária à activação de P13-cinase [Chen e Guan, Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 91: 10148-10152. 1994; Ling *et al.*, J. Cell. Biochem. 73: 533-544. 1999]. O complexo FAK/Src fosforila

diferentes substratos como a paxilina e p130CAS nos fibroblastos [Vuori *et al.* Mol. Cell. Biol. 16: 2606-2613. 1996].

Os resultados de vários estudos suportam a hipótese de que os inibidores de FAK poderiam ser úteis no tratamento do cancro. Estudos sugeriram que FAK pudesse desempenhar um papel importante na proliferação e/ou na sobrevivência celular *in vitro*. Por exemplo, nas células CHO, determinados autores demonstraram que a sobre-expressão de p125FAK conduz a uma aceleração da transição G1 a S, sugerindo que p125FAK favorece a proliferação celular [Zhao J.-H *et al.*, J. Cell Biol. 143:1997-2008. 1998]. Outros autores mostraram que células tumorais tratadas com oligonucleótidos anti-sentido de FAK perdem a sua adesão e entram em apoptose (Xu *et al.*, Cell Growth Differ. 4:413-418. 1996). Também foi demonstrado que FAK promove a migração das células *in vitro*. Assim, fibroblastos deficientes para a expressão de FAK (murganho "knockout" para FAK) apresentam uma morfologia arredondada, deficiências de migração celular em resposta a sinais quimiotácticos e esses defeitos são suprimidos por uma re-expressão de FAK [DJ. Sieg *et al.*, J. Cell Science. 112:2677-91., 1999]. A sobre-expressão do domínio C-terminal de FAK (FRNK) bloqueia o estiramento das células aderentes e reduz a migração celular *in vitro* [Richardson A. e Parsons J.T. Nature. 380:538-540. 1996]. A sobre-expressão de FAK em células CHO, COS ou em células de astrocitoma humano favorece a migração das células. O envolvimento de FAK na promoção da proliferação e da migração das células em numerosos tipos celulares, *in vitro*, sugere o papel potencial de FAK nos processos neoplásicos. Um estudo recente demonstrou, efectivamente, o aumento da proliferação das células tumorais *in vivo* após indução da expressão de FAK em células de astrocitoma humano [Cary L.A. *et al.*, J. Cell Sci. 109:1787-94.

1996; Wang D *et al.* J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000]. Além disso, estudos imuno-histoquímicos de biopsias humanas demonstraram que FAK era sobre-expresso nos cancros da próstata, da mama, da tiróide, do cólon, do melanoma, do cérebro e do pulmão, estando o nível de expressão de FAK directamente correlacionado aos tumores que apresentam o fenótipo mais agressivo [Weiner TM, *et al.* Lancet. 342(8878):1024-1025. 1993; Owens *et al.*, Cancer Research. 55:2752-2755. 1995; Maung K. *et al.*, Oncogene. 18:6824-6828. 1999; Wang D *et al.*, J. Cell Sci. 113:4221-4230. 2000].

### **KDR**

KDR (Kinase insert Domain Receptor) também designada VEGF-R2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2), é unicamente expresso em células endoteliais. Esse receptor fixa-se ao factor de crescimento angiogénico VEGF e serve, assim, de mediador a um sinal transducional via a activação do seu domínio cinase intracelular. A inibição directa da actividade cinase de VEGF-R2 permite reduzir o fenómeno de angiogénese na presença de VEGF exógeno (Vascular Endothelial Growth Factor: factor de crescimento vascular endotelial) (Strawn *et al.*, Cancer Research, 1996, vol. 56, p.3540-3545). Esse processo foi demonstrado, nomeadamente, com o auxílio de mutantes VEGF-R2 (Millauer *et al.*, Cancer Research, 1996, vol. 56, p.1615-1620). O receptor VEGF-R2 parece não ter qualquer outra função no adulto do que aquela relacionada à actividade angiogénica do VEGF. Por conseguinte, um inibidor selectivo da actividade cinase do VEGF-R2 deveria demonstrar apenas pouca toxicidade.

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

## **Tie2**

Tie-2 (TEK) é um membro de uma família de receptores tirosina cinase, específico das células endoteliais. Tie2 é o primeiro receptor com actividade tirosina cinase em que se conhece tanto o agonista (angiopoietina 1 ou Ang1), que estimula a autofosforilação do receptor e a sinalização celular [S. Davis *et al.*, (1996) Cell 87, 1161-1169], como o antagonista (angiopoietina 2 ou Ang2) [P.C. Maisonpierre *et al.*, (1997) Science 277, 55-60]. A angiopoietina 1 pode ter um efeito sinérgico com o VEGF nas últimas fases da neo-angiogénese [Asahara T. *Circ. Res.* (1998) 233-240]. As experiências de *knock-out* e as manipulações transgénicas da expressão de Tie2 ou de Ang1 conduzem a animais que apresentam defeitos de vascularização [D.J. Dumont *et al.*, (1994) Genes Dev. 8, 1897-1909 e C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]. A ligação de Ang1 ao seu receptor conduz à autofosforilação do domínio cinase de Tie2 que é essencial para a neovascularização bem como para o recrutamento e a interacção dos vasos com os pericitos e as células musculares lisas; esses fenómenos contribuem à maturação e à estabilidade dos vasos novamente formados [P.C. Maisonpierre *et al.*, (1997) Science 277, 55-60]. Lin *et al* (1997) J. Clin. Invest. 100, 8:2072-2078 e Lin P. (1998) PNAS 95, 8829-8834, mostraram uma inibição do crescimento e da vascularização

tumoral, bem como uma diminuição das metástases de pulmão, aquando de infecções adenovirais ou de injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em modelos de xenoenxertos de tumor da mama e de melanoma.

Os inibidores de Tie2 podem ser utilizados nas situações em que uma neovascularização se faz de modo inapropriado (ou seja na retinopatia diabética, na inflamação crónica, na psoríase, no sarcoma de Kaposi, na neovascularização crónica devida à degenerescência macular, na artrite reumatóide, no hemoangioma infantil e nos cancros).

A progressão do ciclo celular é frequentemente gerada por cinases dependentes de ciclina (**CDK**) que são activadas por uma interacção com proteínas que pertencem à família das ciclinas, activação que se termina pela fosforilação de substratos e finalmente pela divisão celular. Além disso, os inibidores endógenos das CDK que são activadas (família dos INK4 e das KIP/CIP) regulam de modo negativo a actividade das CDK. O crescimento das células normais é devido a um balanço entre os activadores das CDK (as ciclinas) e os inibidores endógenos das CDK. Em vários tipos de cancros, a expressão ou a actividade aberrante de vários desses reguladores do ciclo celular foi descrita.

A ciclina E activa a cinase Cdk2 que actua, em seguida, para fosforilar a proteína pRb (proteína do retinoblastoma) resultando num compromisso na divisão celular irreversível e numa transição para a fase S (PL Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6); 487-498. A cinase CDK2 e, talvez, CDK3 são necessárias para a progressão na fase G1 e a entrada em fase S. Aquando da formação de complexo com a ciclina E, mantêm a

hiperfosforilação de pRb para ajudar a progressão da fase G1 em fase S. Nos complexos com a Ciclina A, a CDK2 desempenha um papel na inactivação de E2F e é necessária para a realização da fase S (TD. Davies et al., (2001) Structure 9, 389-3).

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

Existe um nível de regulação da actividade das CDK. Os activadores de cinases dependentes de ciclina (CAK) têm uma acção positiva de regulação das CDK. A CAK fosforila as CDK no resíduo treonina para tornar a enzima alvo totalmente activa.

A presença de defeitos nas moléculas que intervêm no ciclo celular levam à activação das CDK e à progressão do ciclo, é normal querer inibir a actividade das enzimas CDK para bloquear o crescimento celular das células cancerígenas.

Várias proteínas implicadas na segregação dos cromossomas e na junção do fuso foram identificadas na levedura e na drosófila. A desorganização dessas proteínas conduz à não segregação dos cromossomas e à dos fusos monopolares ou desorganizados. Dessas proteínas, determinadas cinases, como a **Aurora** e Ipl1, provenientes, respectivamente, de drosófila e de *S. cerevisiae*, são necessárias para a segregação dos cromossomas e a separação do centrossoma. Um análogo humano de Ipl1 de levedura foi recentemente clonado e caracterizado por diferentes laboratórios. Esta cinase, designada aurora2, STK15 ou BTAK



pertence à família das cinases serina/treonina. Bischoff *et al.*, mostraram que a Aurora2 é oncogénica e é ampliada nos cancros colo-rectais humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Isto também foi exemplificado em cancros que implicam tumores epiteliais, tal como o cancro do mama.

### **Definições**

O termo "halogéneo" faz referência a um elemento seleccionado de F, Cl, Br e I.

O termo "alquilo" faz referência a um substituinte hidrocarbonado saturado, linear ou ramificado, tendo de 1 a 12 átomos de carbono. Os substituintes metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-Dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-Dimetilpropilo, 1,2-Dimetilpropilo, 2,2-Dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3,3-Dimetilbutilo, heptilo, 1-etilpentilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo e dodecilo são exemplos de substituinte alquilo.

O termo "alquilenos" faz referência a um substituinte hidrocarbonado, linear ou ramificado, tendo uma ou várias insaturações, tendo de 2 a 12 átomos de carbono. Os substituintes etilenilo, 1-metiletilenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, Z-1-metilprop-1-enilo, E-1-metilprop-1-enilo, Z-1,2-Dimetil-prop-1-enilo, E-1,2-Dimetilprop-1-enilo, but-1,3-dienilo, 1-metilidenil-prop-2-enilo, Z-2-metilbut-1,3-dienilo, E-2-metilbut-1,3-dienilo, 2-metil-1-metilidenilprop-2-enilo,

undec-1-enilo e undec-10-enilo são exemplos de substituinte alquilenos.

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

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

O termo "heteroarilo" faz referência a um substituinte heteroaromático, mono- ou policíclico, tendo de 1 a 13 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos. Os substituintes pirrol-1-ilo; pirrol-2-ilo; pirrol-3-ilo; furilo; tienilo; imidazolilo; oxazolilo; tiazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; 1,2,4-triazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; tetrazolilo; piridilo; pirimidilo; pirazinilo; 1,3,5-triazinilo; indolilo; benzo[b]furilo; benzo[b]tienilo; indazolilo; benzimidazolilo; azaindolilo; quinoleilo; isoquinoleilo; carbazolilo; e acridilo são exemplos de substituinte heteroarilo.

O termo "heteroátomo" faz aqui referência a um átomo pelo menos divalente, diferente do carbono. N; O; S; e Se são exemplos de heteroátomo.

O termo "cicloalquilo" faz referência a um substituinte hidrocarbonado cíclico, saturado ou parcialmente insaturado, tendo de 3 a 12 átomos de carbono. Os substituintes ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclopentenilo; ciclopentadienilo; ciclo-hexilo; ciclo-hexenilo; ciclo-heptilo; biciclo[2.2.1]heptilo; ciclooctilo; biciclo[2.2.2]octilo; adamantilo; e per-hidronaftilo são exemplos de substituinte cicloalquilo.

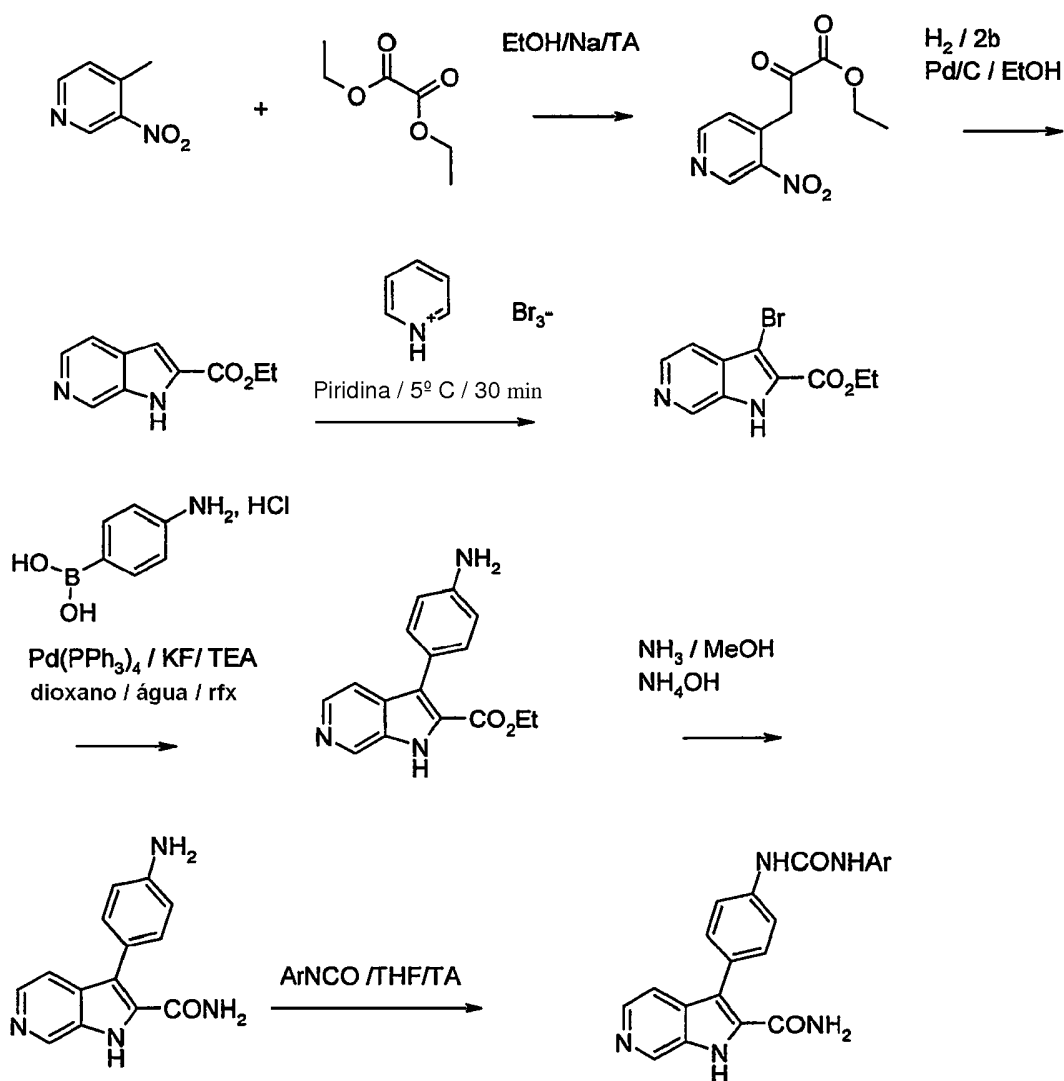
O termo "heterociclilo" faz referência a um substituinte hidrocarbonado cíclico, saturado ou parcialmente insaturado, tendo de 1 a 13 átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos. De um modo preferido, o substituinte hidrocarbonado cíclico, saturado ou parcialmente insaturado, será monocíclico e terá 4 ou 5 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos.

O termo "substituído" faz referência a um ou vários substituintes diferentes de H, por exemplo, halogéneo; alquilo; arilo; heteroarilo, cicloalquilo; heterociclilo; alquilenos; alcinilo; OH; O-alquilo; O-alquilenos; O-arilo; O-heteroarilo; NH<sub>2</sub>; NH-alquilo; NH-arilo; NH-heteroarilo; N-alquilo-alquilo'; SH; S-alquilo; S-arilo; S(O<sub>2</sub>)H; S(O<sub>2</sub>)-alquilo; S(O<sub>2</sub>)-arilo; SO<sub>3</sub>H; SO<sub>3</sub>-alquilo; SO<sub>3</sub>-arilo; CHO; C(O)-alquilo; C(O)-arilo; C(O)OH; C(O)O-alquilo; C(O)O-arilo; OC(O)-alquilo; OC(O)-arilo; C(O)NH<sub>2</sub>; C(O)NH-alquilo; C(O)NH-arilo; NHCHO; NHC(O)-alquilo; NHC(O)-arilo; NH-cicloalquilo; NH-heterociclilo.

Os produtos de acordo com a invenção podem ser preparados a partir de métodos convencionais de química orgânica. O esquema 1 a seguir é ilustrativo do método utilizado para a preparação do exemplo 1 referente a 6-aza-indóis substituídos. A esse título, não irá constituir uma limitação do âmbito da invenção,

no que se refere aos métodos de preparação dos compostos reivindicados. Preparação dos derivados de 6-aza-indole-2-carboxamida substituídos na posição 3:

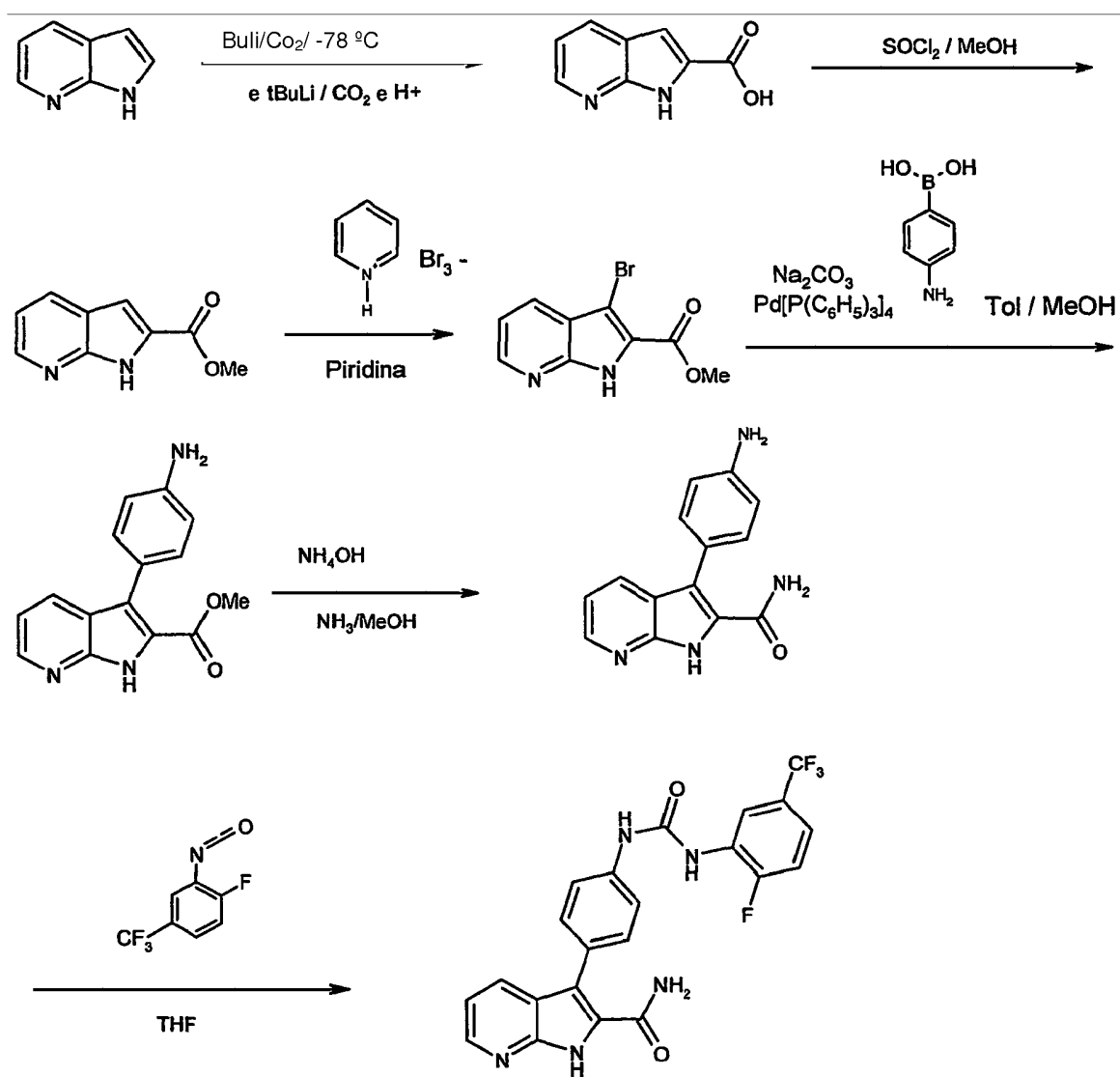
**Esquema 1**



O esquema 2, a seguir, é ilustrativo do método utilizado para a preparação dos exemplos referentes a 7-aza-indóis substituídos, em particular, o exemplo 7. A esse título, não irá constituir uma limitação do âmbito da invenção, no que se refere

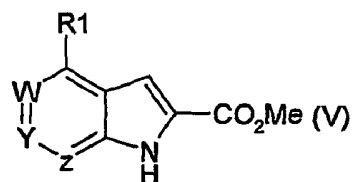
aos métodos de preparação dos compostos reivindicados. Preparação dos derivados de 7-aza-indole-2-carboxamida substituídos na posição 3:

### Esquema 2



Os produtos de fórmula geral (I), onde Ra é diferente de H, podem ser obtidos de acordo com os métodos convencionais conhecidos pelo perito na técnica, por exemplo, substituindo o amoníaco, na aminólise, pela alquilamina primária correspondente.

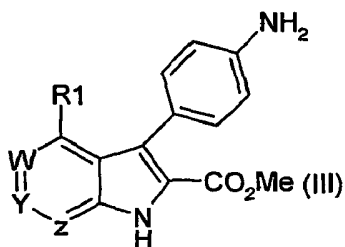
A presente invenção tem, ainda, por objectivo um processo de preparação dos produtos de fórmula (I), tal como definidos anteriormente, caracterizado em que um produto de fórmula geral (V) a seguir:



sofre os seguintes passos:

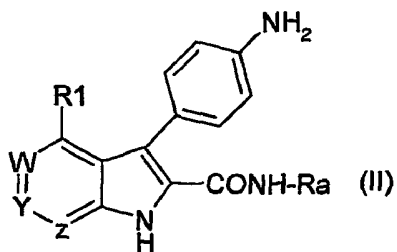
a) halogenação na posição 3, e

b) acoplamento de Suzuki na posição 3, para obter um produto de fórmula geral (III), a seguir:



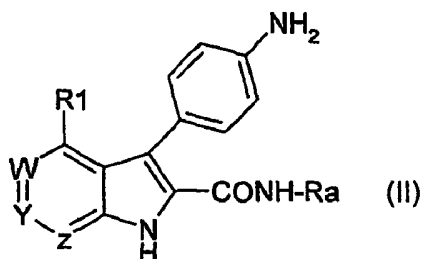
e

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



d) acetilação do grupo amino-fenilo na posição 3.

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



na qual Z, Y, W são tais como definidos anteriormente, para a preparação dos produtos de fórmula geral (I).

As análises LC/MS foram realizadas num aparelho Micromass modelo LCT ligado a um aparelho HP 1100. A abundância dos produtos foi medida com o auxílio de um detector com sistema de díodos HP G1315A numa gama de onda de 200-600 nm e um detector de dispersão de luz Sedex 65. A aquisição dos espectros de massas Mass spectra foi realizada numa gama de 180 a 800. Os dados foram analisados utilizando o software Micromass MassLynx.

A separação foi realizada numa coluna Hypersil BDS C18, 3  $\mu\text{m}$  (50 x 4,6 mm), eluindo com um gradiente linear de 5 a 90% de acetonitrilo contendo 0,05% (v/v) de ácido trifluoroacético (TFA) em água contendo 0,05% (v/v) de TFA, em 3,5 mn com um débito de 1 mL/mn. O tempo total de análise, incluindo um período de re-equilíbrio da coluna, é de 7 mn.

Os espectros MS foram realizados por electropulverização (ES<sup>+</sup>) num aparelho Platform II (Micromass). Os principais iões observados são descritos.

Os pontos de fusão foram medidos em capilar, num aparelho Mettler FP62, gama 30 °C a 300 °C, aumentando 2 °C por minuto.

#### Purificação por LC/MS:

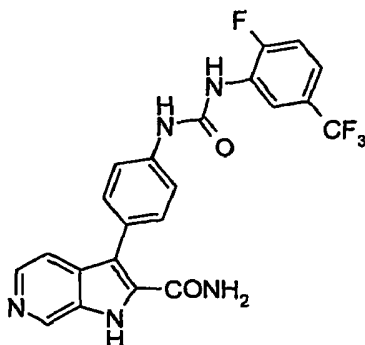
Os produtos podem ser purificados por LC/MS utilizando um sistema Waters FractionsLynx composto de uma bomba de gradiente Waters modelo 600, de uma bomba de regeneração Waters modelo 515, de uma bomba de diluição Waters Reagent Manager, de um auto-injector Waters modelo 2700, de duas válvulas Rheodyne modelo LabPro, de um detector com sistema de díodos Waters modelo 996, de um espectrómetro de massa Waters modelo ZMD e de um colector de fracções Gilson modelo 204. O sistema era controlado pelo software Waters FractionLynx. A separação foi realizada alternativamente em duas colunas Waters Symmetry (C<sub>18</sub>, 5  $\mu\text{M}$ , 19 x 50 mm, referência de catálogo 186000210), estando uma coluna em curso em regeneração com uma mistura de água/acetonitrilo 95/5 (v/v) contendo 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético, enquanto a outra coluna estava em curso de separação. A eluição das colunas foi realizada utilizando um



gradiente linear de 5 a 95% de acetonitrilo contendo 0,07% (v/v) de ácido trifluoroacético em água, com um débito de 10 mL/mn. À saída da coluna de separação, um milésimo do efluente é separado por um LC Packing Accurate, diluído em álcool metílico com um débito de 0,5 mL/mn e enviado para os detectores, à razão de 75% para o detector com sistema de díodos e os restantes 25% para o espectrómetro de massa. O efluente restante (999/1000) é enviado para o colector de fracções onde o fluxo é eliminado enquanto a massa do produto desejado não é detectada pelo software FractionLynx. As fórmulas moleculares dos produtos desejados são fornecidas ao software FractionLynx, o qual desencadeia a recolha do produto quando o sinal de massa detectado corresponde ao ião  $[M+H]^+$  e/ou ao  $[M+Na]^+$ . Nalguns casos, dependendo dos resultados de LC/MS analítica, quando um ião intenso correspondente a  $[M+2H]^{++}$  foi detectado, o valor correspondente à metade da massa molecular calculada ( $MW/2$ ) também é fornecido ao software FractionLynx. Nestas condições, a recolha também é desencadeada quando o sinal de massa do ião  $[M+2H]^{++}$  e/ou  $[M+Na+H]^{++}$  são detectados. Os produtos foram recolhidos em tubos de vidro tarados. Após recolha, os solventes são evaporados, num evaporador centrífugo Savant AES 2000 ou Genevac HT8 e as massas de produtos foram determinadas por pesagem dos tubos após evaporação dos solventes.

Um outro objecto da invenção refere-se aos produtos dos exemplos a seguir que ilustram, de modo não limitativo, a presente invenção.

**Exemplo 1: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



São adicionados, gota a gota, a uma solução de 90 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida em 5 mL de tetra-hidrofurano, 50  $\mu$ L de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato. A mistura reaccional é agitada durante 16, horas à temperatura ambiente, sob atmosfera de argon e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado e enxaguado. Após secagem sob vácuo, a 40 °C, são obtidos 115 mg de 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida cujas características são as seguintes:

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

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

Ponto de fusão: 286 °C (Köfler).

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida:

São adicionados, a uma solução de 600 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo em 62 mL de solução a 3 N de amoníaco em metanol, 11 mL de solução aquosa de amoníaco a 22%. A mistura reaccional é agitada durante 20 horas, num autoclave a 80 °C (12 bar) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é diluído em 100 mL de metanol, tratado com negro de carvão e aquecido ao refluxo durante 30 minutos. A mistura é filtrada a quente sobre celite e lavada com 2 x 10 mL de metanol. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar 490 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de merengue e cujas características são as seguintes:

Espectro de Massa (EI)  $m/z = 252 [M]^+$ ,  $m/z = 235 [M-NH_3]^+$

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

São adicionados, a uma solução de 1 g de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo em 100 mL de dioxano, 773 mg de cloridrato de ácido 4-aminofenil-borónico, 1,1 g de fluoreto de potássio em 9 mL de água. A mistura reaccional é agitada, sob atmosfera de argon, durante 15 minutos. São adicionados 425 mg de tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) e 630 µL de trietilamina. A mistura reaccional é agitada durante 17 horas, ao refluxo. Após tratamento com negro

de carvão e filtração sobre celite<sup>®</sup>, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia flash em coluna de sílica (60; 35-70  $\mu\text{M}$ ), eluindo com uma mistura de diclorometano, metanol e acetonitrilo (90/5/5 em volume). São obtidos 600 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo, cujas características são as seguintes:

Espectro de Massa (EI)  $m/z = 281$   $[\text{M}]^{+\circ}$   $m/z = 235$   $[\text{M-OEt}]^{+\circ}$

3-Bromo-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

A uma solução de 2,24 g de 1H-pirrólo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo em 150 mL de piridina, são adicionados, gota a gota, uma solução de 3,53 g de tribrometo de piridínio em 30 mL de piridina, a 5 °C. Em seguida, a mistura reaccional é agitada, durante 16 horas, a uma temperatura próxima de 20 °C e lavada com 500 mL de água gelada. A suspensão é filtrada. O sólido resultante é lavado com água e seco na estufa sob vácuo a 40 °C. São obtidos 1,97 g de 3-bromo-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo, cujas características são as seguintes:

Espectro de Massa (EI)  $m/z = 269$   $[\text{M}]^{+\circ}$ ,  $m/z = 189$   $[\text{M-Br}]^{+\circ}$ ,  $m/z = 144$   $[\text{M-OEt}]^{+\circ}$

1H-Pirrólo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

Carrega-se, num autoclave, 1,8 g de paládio em carbono a 10% e torna-se inerte com uma corrente de árgon. É adicionada uma solução de 6 g de 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato

de etilo em 72 mL de etanol absoluto. Em seguida, o meio reaccional é agitado 3 horas a 20 °C sob uma pressão de 2 bar de hidrogénio. A mistura é então filtrada sobre celite<sup>®</sup>. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, seco na estufa a 40 °C para dar 4 g de 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato de etilo cujas características são as seguintes:

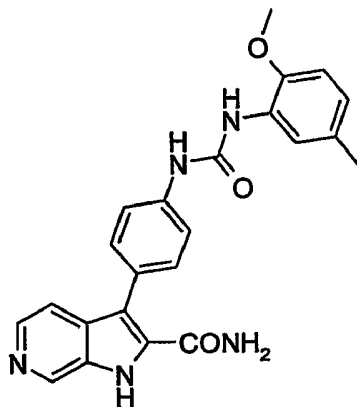
Espectro de Massa (EI)  $m/z = 190 [M^{+}]$ ,  $m/z = 144 [M-OEt]^{+}$

3-(3-Nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etilo:

São rapidamente adicionados, a uma solução de 930 mg de sódio em 50 mL de etanol absoluto, 26 mL de oxalato de dietilo. O meio reaccional é agitado 15 minutos a 20 °C. É então adicionada, gota a gota, em 1 hora, uma solução de 3,8 g de 4-metil-3-nitropiridina em 50 mL de etanol absoluto. A mistura reaccional é agitada durante 4 horas, a uma temperatura próxima de 20 °C e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é novamente tomado em 100 mL de éter etílico e filtrado. O sólido é agitado com 40 mL de ácido clorídrico a 5 N e filtrado, lavado com água e seco sob vácuo a 40 °C para dar 6,2 g de 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxo-propionato de etilo com as seguintes características:

Espectro de Massa (EI)  $m/z = 238 [M^{+}]$ .

**Exemplo 2: 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



São adicionados, gota a gota, a uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, em 5 mL de tetra-hidrofurano, 54,4 µL de 2-metoxi-5-metilfenilisocianato. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente sob atmosfera de argon e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e enxaguado. Após secagem sob vácuo, a 40 °C, são obtidos 40 mg de 3-{4-[3-(2-metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida cujas características são as seguintes:

IV (KBr), 3458; 3331; 1664; 1595; 1537; 1315; 1285; 1213; 1135; 1033 cm<sup>-1</sup>

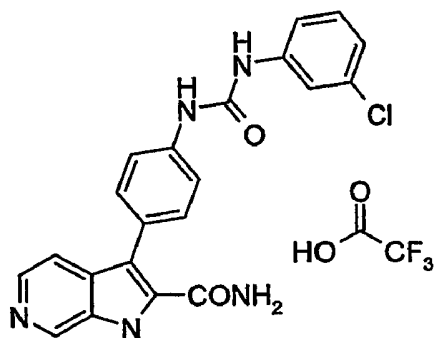
R.M.N. de <sup>1</sup>H: 2,24 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,75 (d largo, J = 8,5 Hz, 1H); de 6,85 a 6,95 (m, 2H); 7,43 (d largo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 7,58 (d largo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,73 (s largo, 1H); 8,02 (s largo, 1H); 8,16 (d, J = 5,5 Hz,

1H); 8,22 (s, 1H); 8,82 (s, 1H); 9,44 (s largo, 1H); 12,1 (s largo, 1H).

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

Ponto de fusão: 227 °C

**Exemplo 3: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida.**



São adicionados, gota a gota, a uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, em 5 mL de tetra-hidrofurano, 45,2 µL de 3-clorofenilisocianato. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e enxaguado. A purificação final é realizada por LC/MS preparativa para dar, após secagem sob vácuo a 40 °C, 70 mg de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato e cujas características são as seguintes:

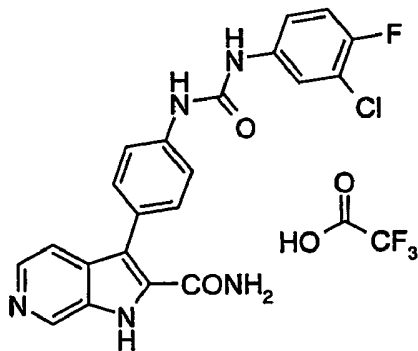
IV (KBr): 3390; 1672; 1592; 1537; 1483; 1203; 1138; 836; 722  $\text{cm}^{-1}$

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

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

Ponto de fusão: 221  $^{\circ}\text{C}$

**Exemplo 4: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluorofenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



São adicionados, gota a gota, a uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, em 5 mL de tetra-hidrofurano, 46,2  $\mu\text{L}$  de 3-cloro-4-fluorofenilisocianato. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argon e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e enxaguado. A purificação



final é realizada por LC/MS preparativa para dar, após secagem sob vácuo, a 40 °C, 105 mg de 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato e cujas características são as seguintes:

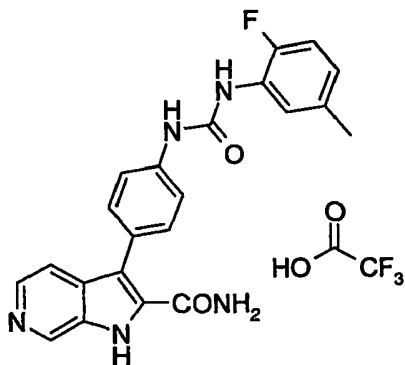
IV (KBr): 3452; 1673; 1601; 1544; 1500; 1208; 1143; 836; 803; 722  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N. de  $^1\text{H}$ : De 7,32 a 7,38 (m, 2H); de 7,44 a 7,54 (m, 3H); 7,64 (d largo,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,84 (d largo,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 8,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 8,09 (s largo, 1H); 8,32 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 9,10 (s largo, 2H); 9,16 (s, 1H); 13,4 (m alargado, 1H).

Espectro de Massa ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z = 424$  [ $\text{MH}^+$ ]

Ponto de fusão: 214 °C

**Exemplo 5: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



São adicionados, gota a gota, a uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, em 5 mL de tetra-hidrofurano, 48,3 µL de 2-fluoro-5-metilfenilisocianato. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argon e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e enxaguado. A purificação final é realizada por LC/MS preparativa para dar, após secagem sob vácuo, a 40 °C, 36 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato cujas características são as seguintes:

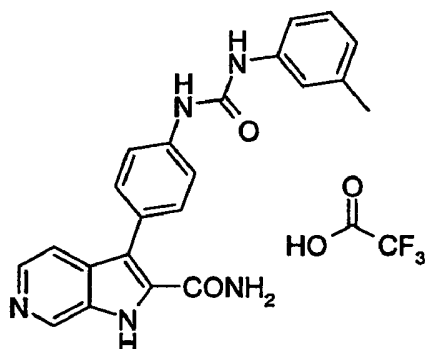
IV (KBr): 3452; 1675; 1603; 1544; 1314; 1202; 1144; 836; 805; 722 cm<sup>-1</sup>

R.M.N. de <sup>1</sup>H: 2,29 (s, 3H); 6,82 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 8,5 e 11,5 Hz, 1H); de 7,46 a 7,51 (m, 3H); 7,62 (d largo, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,97 a 8,03 (m, 2H); 8,08 (s largo, 1H); 8,32 (d, J = 6,5 Hz, 1H); 8,54 (d largo, J = 2,5 Hz, 1H); 9,15 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 13,4 (m alargado, 1H)

Espectro de Massa (ES<sup>+</sup>): m/z = 404 [MH<sup>+</sup>]

Ponto de fusão: 222 °C

**Exemplo 6: Trifluoroacetato de 3-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



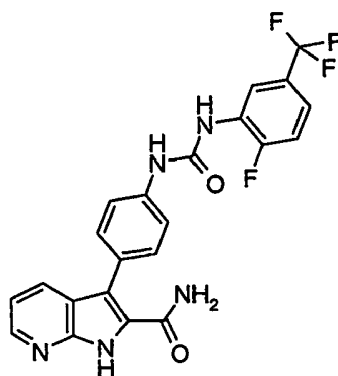
São adicionados, gota a gota, a uma solução de 100 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, em 5 mL de tetra-hidrofurano, 47,8 µL de m-tolilisocianato. A mistura reaccional é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argon e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é agitado durante 30 minutos em 2 mL de diclorometano. O sólido em suspensão é filtrado, lavado com água e enxaguado. A purificação final é realizada por LC/MS preparativa para dar, após secagem sob vácuo, a 40 °C, 40 mg de 3-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida sob a forma de sal de trifluoroacetato cujas características são as seguintes:

IV (KBr): 3408; 1699; 1595; 1526; 1203; 1138; 834; 797; 724 cm<sup>-1</sup>

R.M.N. de <sup>1</sup>H: 2,29 (s, 3H); 6,81 (d largo, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,25 (d largo, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (s largo, 1H); 7,44 (s largo, 1H); 7,47 (d largo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,62 (d largo, J = 8,5 Hz, 2H); 7,96 (m largo, 1H); 8,06 (s largo, 1H); 8,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 8,67 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 13,3 (m alargado, 1H).

Espectro de Massa ( $ES^+$ ):  $m/z = 386 [MH^+]$

**Exemplo 7: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



São adicionados, gota a gota, a uma solução de 130 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, em 5 mL de tetra-hidrofurano, 85  $\mu$ L de 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilisocianato. Em seguida, a mistura reaccional é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argon e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é submetido a cromatografia em coluna de sílica (eluente diclorometano-metanol 9-1 em volume). As fracções contendo o desejado são concentradas sob pressão reduzida. Obtém-se 237 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido branco cujas características são as seguintes:

IV (KBr): 1659; 1623; 1542; 1443; 1339; 1316; 1119  $cm^{-1}$

R.M.N. de  $^1\text{H}$ : 7,08 (m alargado, 1H); 7,14 (dd,  $J = 5,0$  e  $8,0$  Hz, 1H); 7,40 (m, 1H); 7,46 (d largo,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,57 (d largo,  $J = 8,5$  Hz, 2H); de 7,55 a 7,60 (m mascarado, 1H); 7,92 (d largo,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 8,38 (d largo,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 8,64 (d largo,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 9,01 (s largo, 1H); 9,36 (s largo, 1H); 12,1 (s largo, 1H).

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

Ponto de fusão:  $232$  °C (Köfler).

#### 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida:

São adicionados 5 mL de solução aquosa de amoníaco a 22% a uma solução de 260 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo em 30 mL de solução a 7 N de amoníaco em metanol. Em seguida, a mistura reaccional é agitada durante 20 horas num autoclave a  $80$  °C ( $12,6$  bar) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é submetido a cromatografia em coluna de sílica (eluente diclorometano-metanol 9-1 em volume). As fracções contendo o desejado são concentradas sob pressão reduzida. Obtém-se 140 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido amarelo claro cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão:  $139$  °C

3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo:

São adicionados, a uma solução de 0,64 g de 3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo, em 50 mL de tolueno e 50 mL de metanol, 1,08 g de cloridrato de ácido 4-aminofenil-borónico e 0,9 mL de trietilamina. Em seguida, a mistura reaccional é agitada, sob atmosfera de argon, durante 15 minutos. São adicionados, sucessivamente, 144 mg de tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0), 0,3 g de cloreto de lítio, 0,66 g de carbonato de sódio e 7,5 mL de água destilada. A mistura reaccional é agitada durante 8 horas, ao refluxo. Após filtração sobre celite<sup>®</sup>, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de acetato de etilo e ciclohexano (7-3 em volume). São obtidos 400 mg de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão: 236 °C

3-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo:

Adiciona-se, gota a gota, a 0 °C, sob atmosfera de argon, a uma solução de 3,2 g de cloridrato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo em 165 mL de piridina, uma solução de 5,04 g de tribrometo de piridínio em 35 mL de piridina. Em seguida, a mistura reaccional é agitada, a 0 °C, e vertida numa mistura de 250 g de gelo moído e 750 mL de água destilada. A suspensão é filtrada, o sólido é lavado 2 vezes com 25 mL de água destilada e seco ao ar livre. Obtém-se 0,87 g de 3-bromo-

1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

Espectro de Massa ( $ES^+$ ):  $m/z = 256 [M+H^+]$

Cloridrato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo:

Adiciona-se, gota a gota, à temperatura ambiente, 6 mL de cloreto de tionilo a uma solução de 4 g de cloridrato de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico em 100 mL de metanol. Em seguida, a mistura reaccional é agitada durante 5 horas, à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é triturado em 50 mL de éter etílico e seco sob vácuo a 40 °C. Obtém-se 3,22 g de cloridrato de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo sob a forma de um sólido amarelo claro utilizado tal e qual no passo seguinte.

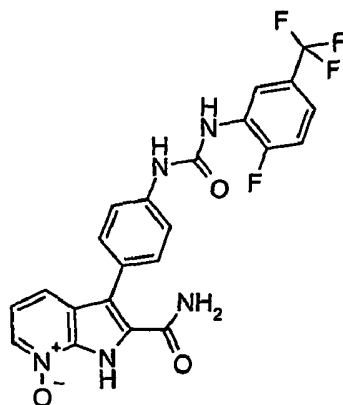
Cloridrato de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

Adiciona-se, gota a gota, a uma solução arrefecida a -70 °C de 6,03 g de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, em 75 mL de THF anidro, 33 mL de solução a 1,6 M de n-butil-lítio em hexano. Após 15 minutos de agitação a -70 °C, adiciona-se, à solução, 20 g de neve carbónica em pedaços. Em seguida, deixa-se voltar à temperatura ambiente e concentra-se sob pressão reduzida. Obtém-se 8,4 g de um sólido branco que é dissolvido em 175 mL de tetra-hidrofurano. Esta solução é arrefecida a -70 °C e adiciona-se, gota a gota, 35 mL de solução a 1,5 M de t-butil-lítio em hexano. Após 30 min de agitação a -70 °C,

adiciona-se 20 g de neve carbónica em pedaços na solução. Em seguida, deixa-se voltar à temperatura ambiente e arrefece-se esta mistura reaccional em 50 mL de água destilada arrefecida a 0 °C. O tetra-hidrofurano é evaporado sob pressão reduzida. A solução aquosa residual é diluída com 150 mL de água destilada, lavada duas vezes com 100 mL de diclorometano, acidificada a pH 1 por adição de 30 mL de uma solução aquosa a 5 N de ácido clorídrico e concentrada sob pressão reduzida. Obtém-se 10,01 g de sólido pastoso que se recristaliza em 50 mL de metanol. O sólido obtido é tratado com uma mistura de 50 mL de isopropanol clorídrico a 7 N e 50 mL de éter isopropílico. Após secagem ao ar, obtém-se 5,71 g de cloridrato de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico sob a forma de um sólido creme.

Espectro de Massa (EI):  $m/z = 162 [M^+]$

**Exemplo 8: 3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-oxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



Adiciona-se, gota a gota, a uma solução mantida a 0 °C de 50 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-



fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, em 2 mL de clorofórmio, 0,31 mL de uma solução a 0,7 M de ácido metacloroperbenzóico em clorofórmio. A solução é agitada, a 0 °C, durante 4 horas e à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional é diluída com 3 mL de diclorometano, filtrada sobre vidro sinterizado N° 4, o sólido obtido é lavado duas vezes com 3 mL de diclorometano e seco ao ar. Obtém-se 40 mg de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-oxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida sob a forma de um sólido amarelo claro cujas características são as seguintes:

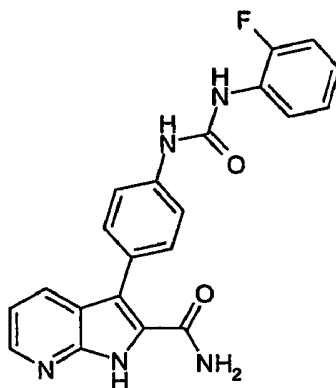
IV (KBr): 3352; 1671; 1609; 1545; 1442; 1340; 1315; 1239; 1119; 1069 e 885  $\text{cm}^{-1}$ .

R.M.N. de  $^1\text{H}$ : 7,16 (m, 1H); de 7,35 a 7,58 (m, 7H); 7,63 (m alargado, 1H); 7,77 (m alargado, 1H); 8,31 (d largo,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 8,65 (d largo,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 8,94 (s largo, 1H); 9,29 (s, 1H); de 12,5 a 13,2 (m muito alargado, 1H).

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

Ponto de fusão: 220 °C (Köfler).

**Exemplo 9: 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



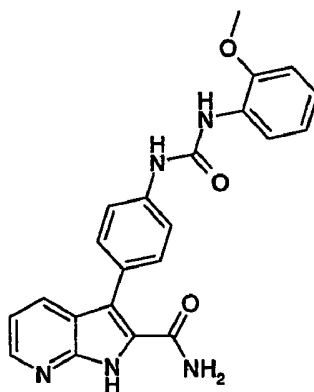
São preparados 66,6 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-Fluorofenilisocianato.

Ponto de fusão = 268,7 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,71

**Exemplo 10: 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



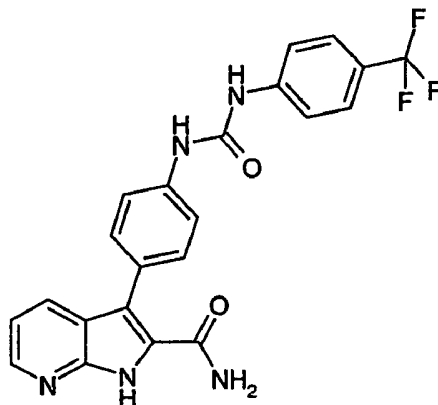
São preparados 83,6 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-Metoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 227,1 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,77

**Exemplo 11:** 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



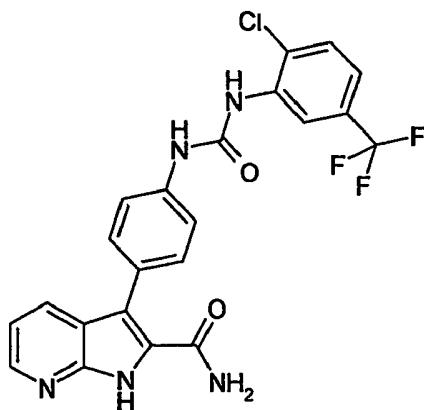
São preparados 77,6 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 296,2 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,24

**Exemplo 12:** 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.



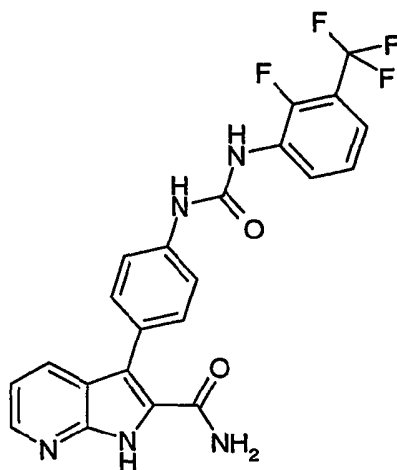
São preparados 40,56 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-Cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 188,3 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,51

**Exemplo 13:** 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.



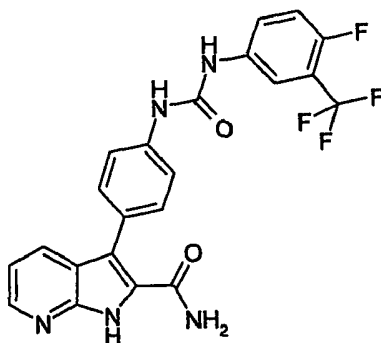
São preparados 79 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 265,4 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,24

**Exemplo 14:** 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.



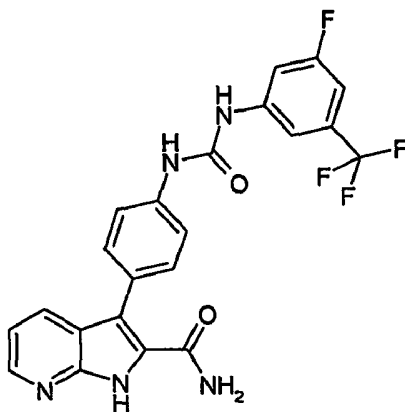
São preparados 76,5 mg de sólido castanho de 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 234,7 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,22

**Exemplo 15:** 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



São preparados 78,1 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

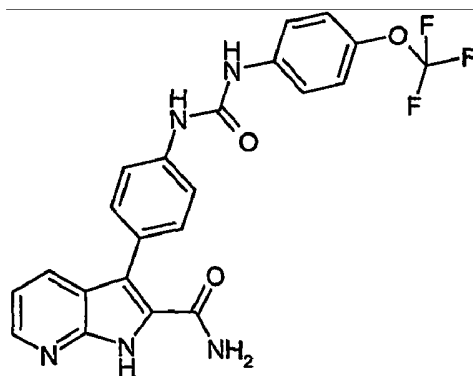
Ponto de fusão: 257,5 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,42



**Exemplo 16:** 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.



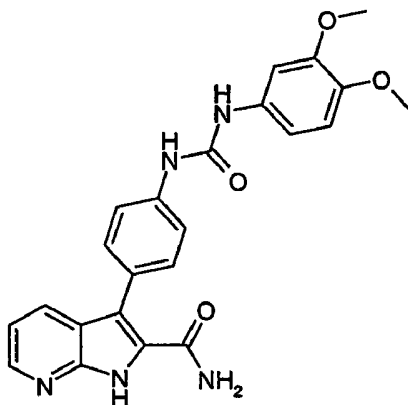
São preparados 92,3 mg de pó castanho de 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-Trifluorometoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 258,9 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,29

**Exemplo 17: 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



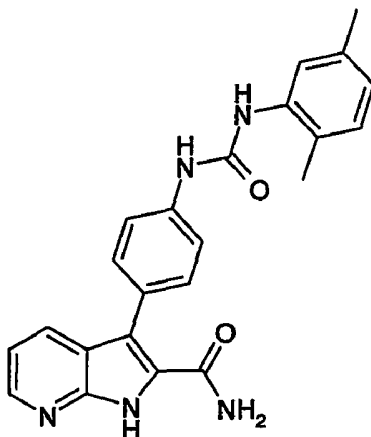
São preparados 79 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e 3,4-Dimetoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 223,7 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,27

**Exemplo 18: 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



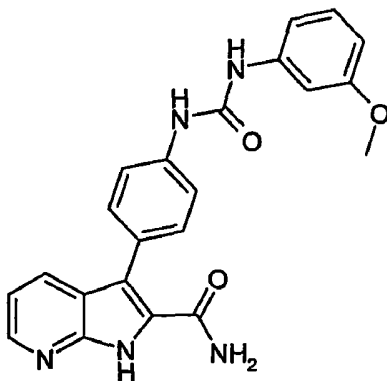
São preparados 75,9 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2,5-Dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 308,8 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,90

**Exemplo 19: 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



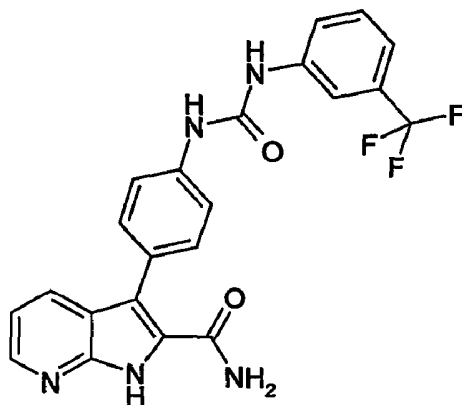
São preparados 55,5 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-Metoxifenilisocianato.

Ponto de fusão: 306,2 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,39

**Exemplo 20:** 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



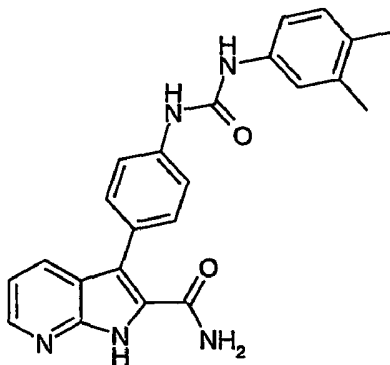
São preparados 56,5 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-Trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 263,6 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,95

**Exemplo 21: 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



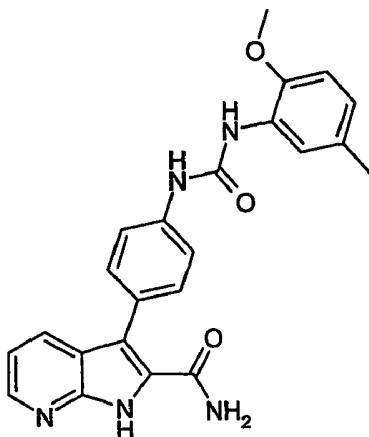
São preparados 45,2 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3,4-Dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 274,7 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,75

**Exemplo 22:** 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.



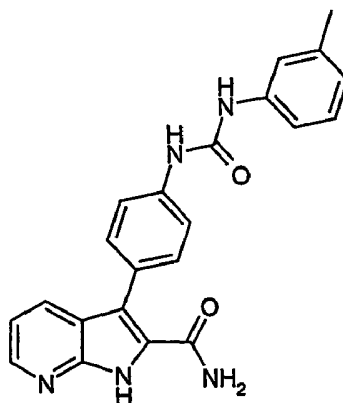
São preparados 44,9 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-Metoxi-5-metil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 327,7 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,76

**Exemplo 23: 3-[4-(3-m-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



São preparados 62,5 mg de sólido bege de 3-[4-(3-m-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de m-tolilisocianato.

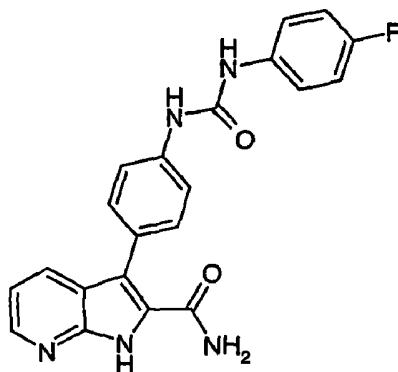
Ponto de fusão: 266 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,60



**Exemplo 24:** 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



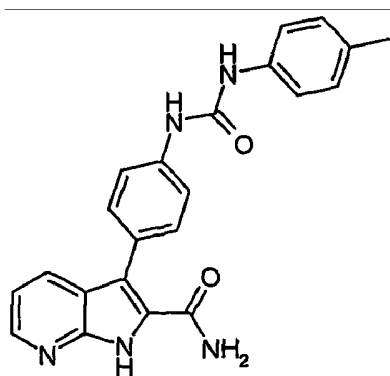
São preparados 49,7 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-Fluorofenilisocianato.

Ponto fusão: 299,9 °C (Buchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,45

**Exemplo 25: 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



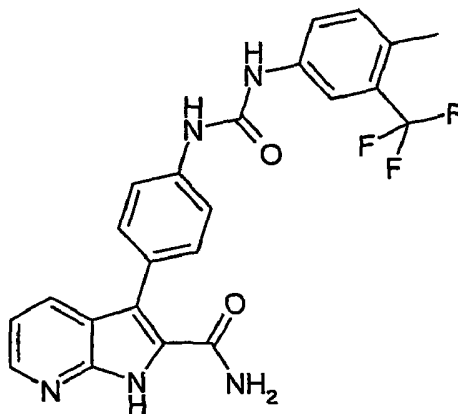
São preparados 68,4 mg de sólido bege de 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de p-tolilisocianato.

Ponto de fusão: 293 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,58

**Exemplo 26:** 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



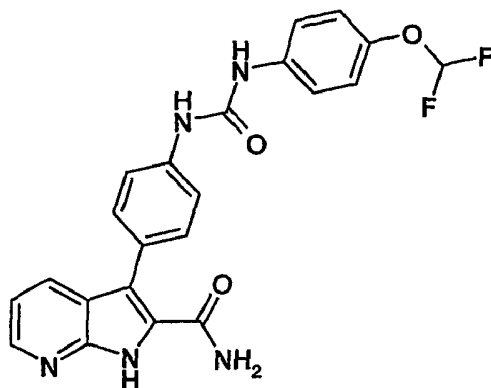
São preparados 47,1 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-Metil-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 285 °C

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

Tempo de retenção (min): 4,10

**Exemplo 27:** 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



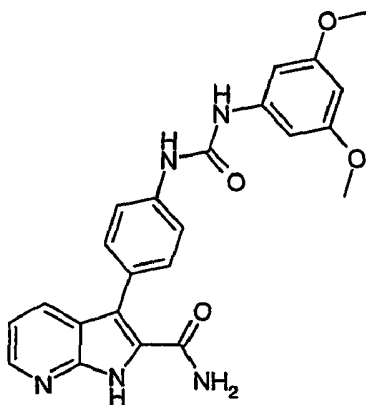
São preparados 47,5 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-Difluorometoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 283,5 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,64

**Exemplo 28: 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**



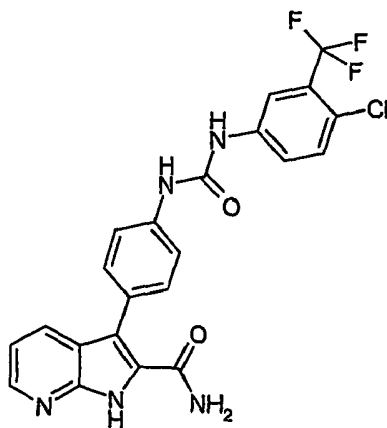
São preparados 59,2 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 266,5 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 3,45

**Exemplo 29:** 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida



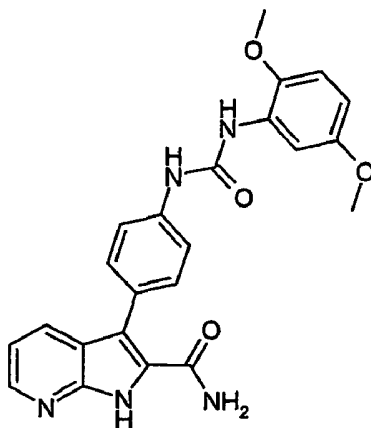
São preparados 29,8 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 4-Cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 311,1 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 4,22

**Exemplo 30: 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida**

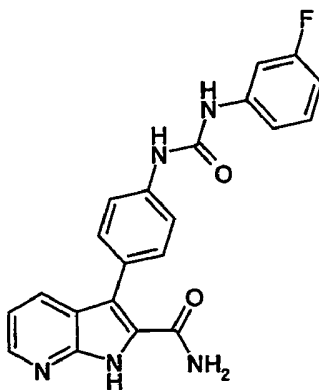


São preparados 33,1 mg de liofilizado amarelo de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

Espectro de massa: LC-MS-DAD-ELSD: 432 (+) = (M+H) (+); 430 (-) = (M-H) (-)

Tempo de retenção (min): 3,53

**Exemplo 31:** 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.



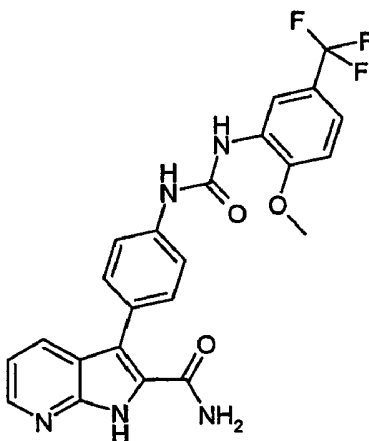
São preparados 31,5 mg de liofilizado branco de 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-Fluoro-fenilisocianato.

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

Tempo de retenção (min): 3,55



**Exemplo 32:** 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

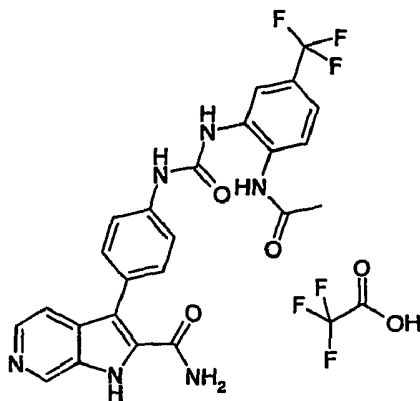


São preparados 50 mg de sólido bege de 3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 2-Metoxi-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 221 °C (sublimação de Köfler)

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

**Exemplo 33: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida.**

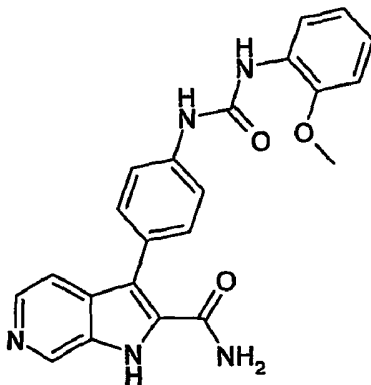


São preparados 12 mg de sólido amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Espectro de massa ( $ES^+$ ):  $[M+H]^+ = 497$

Tempo de retenção (min): 2,63

**Exemplo 34: 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



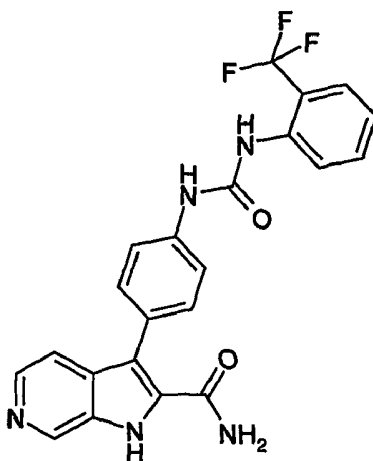
São preparados 25 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-Metoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 216 °C (Köfler)

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

Tempo de retenção (min): 3,06

**Exemplo 35:** 3-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida.



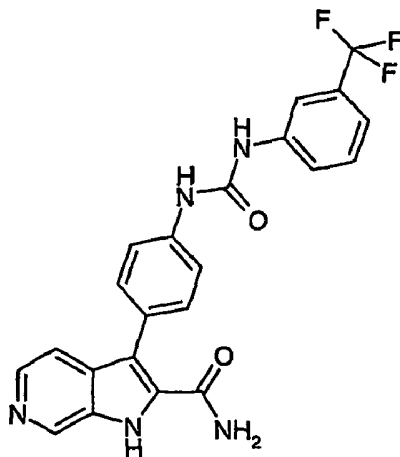
São preparados 80 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-Trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 228 °C (Köfler)

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

Tempo de retenção (min): 3,17

**Exemplo 36:** 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



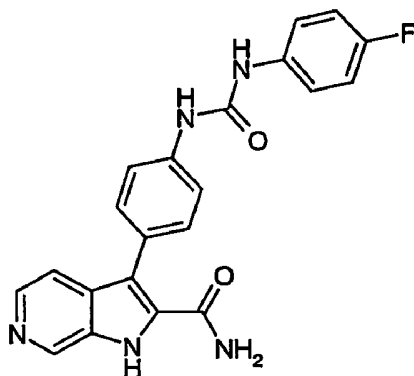
São preparados 77 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-Trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 256 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,48

**Exemplo 37: 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



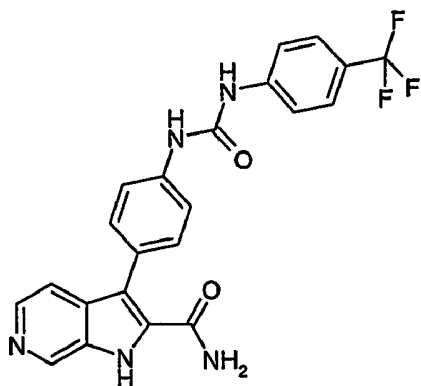
São preparados 73 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Fluoro-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 271 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,93

**Exemplo 38: 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



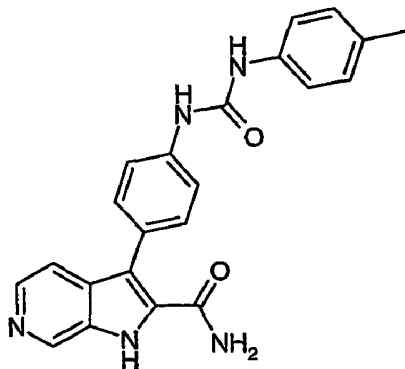
São preparados 91 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 289 °C

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

Tempo de retenção (min): 3,48

**Exemplo 39: 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



São preparados 76 mg de sólido amarelo de 3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de p-tolilisocianato.

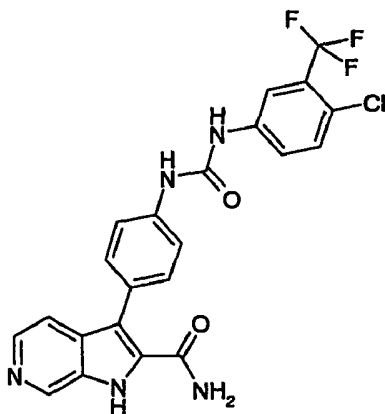
Ponto de fusão: 277 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,13



**Exemplo 40:** 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



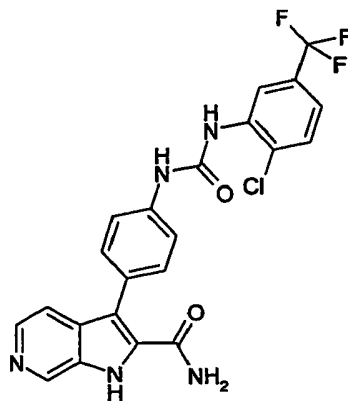
São preparados 103 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Cloro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 228 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,64

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



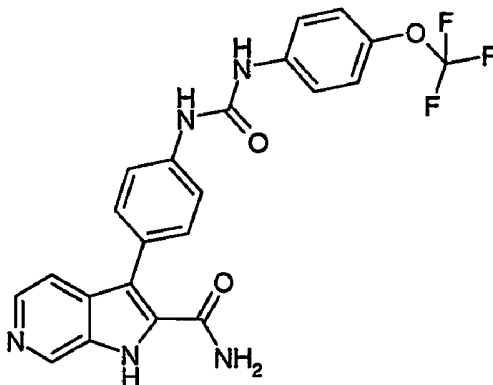
São preparados 76 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-Cloro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 243 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,56

**Exemplo 42:** 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



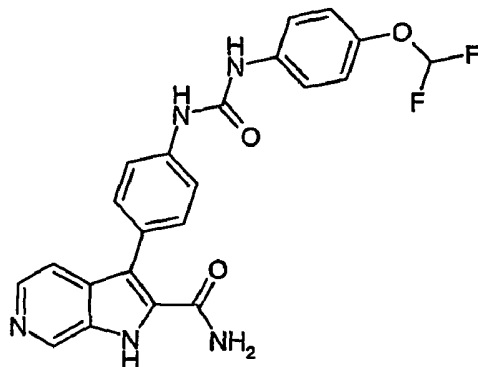
São preparados 94 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Trifluorometoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 276 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,63

**Exemplo 43:** 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



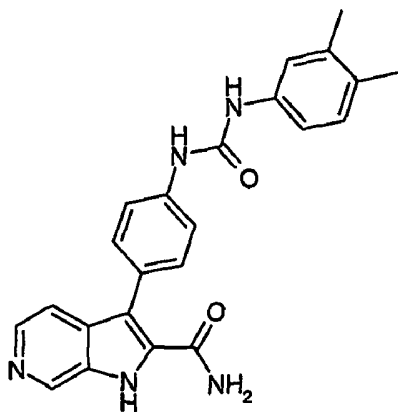
São preparados 87 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Difluorometoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 257 °C

Espectro de massa (ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 4,38

Tempo de retenção (min): 3,23

**Exemplo 44: 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



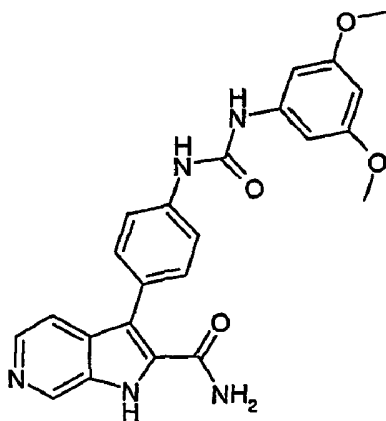
São preparados 82 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,4-Dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 230 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,32

**Exemplo 45: 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



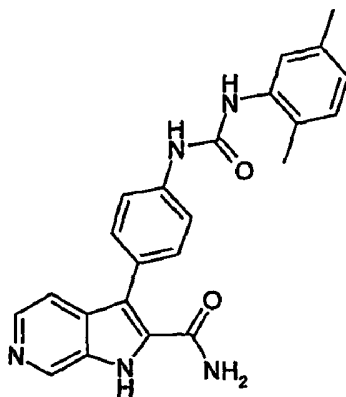
São preparados 87 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 225 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,07

**Exemplo 46: 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



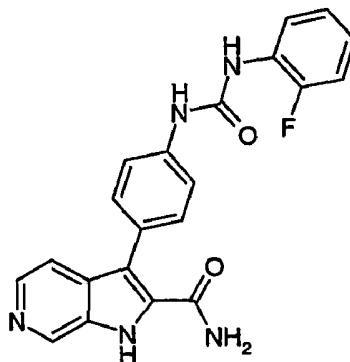
São preparados 87 mg de sólido amarelo de 3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2,5-Dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 261 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 3,25

**Exemplo 47:** 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



São preparados 59 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-Fluoro-fenilisocianato.

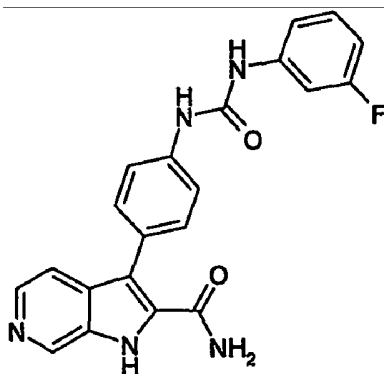
Ponto de fusão: 242 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,41



**Exemplo 48:** 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



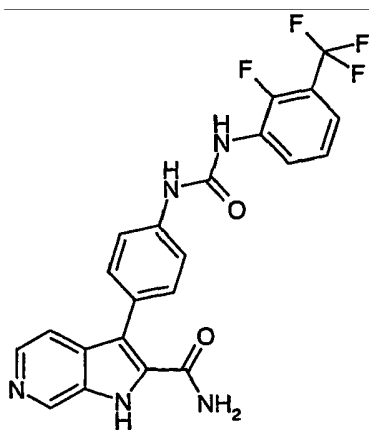
São preparados 63 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-Fluoro-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 252 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,55

**Exemplo 49:** 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



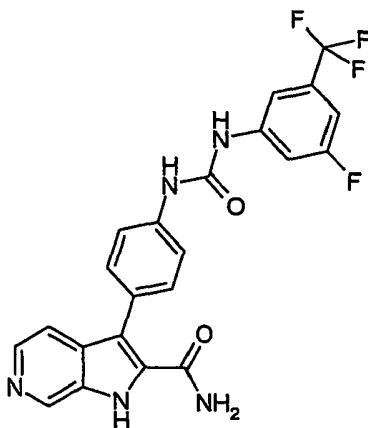
São preparados 69 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 240 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,75

**Exemplo 50:** 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



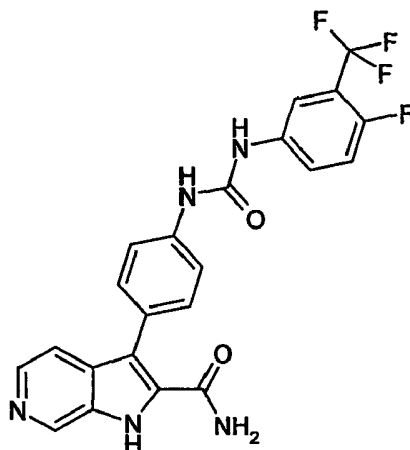
São preparados 69 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-Fluoro-5-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 261 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,88

**Exemplo 51:** 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



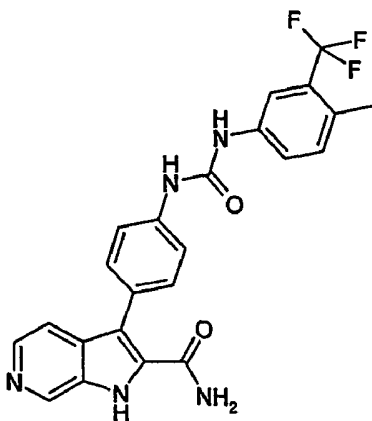
São preparados 56 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Fluoro-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 201 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,85

**Exemplo 52:** 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



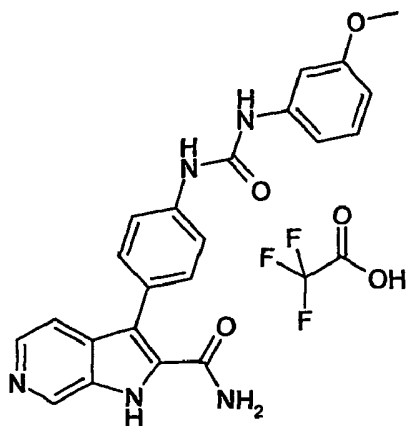
São preparados 61 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Metil-3-trifluorometil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 199 °C

Espectro de massa ( $ES^+$ ):  $[M+H]^+ = 454$

Tempo de retenção (min): 2,84

**Exemplo 53: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**

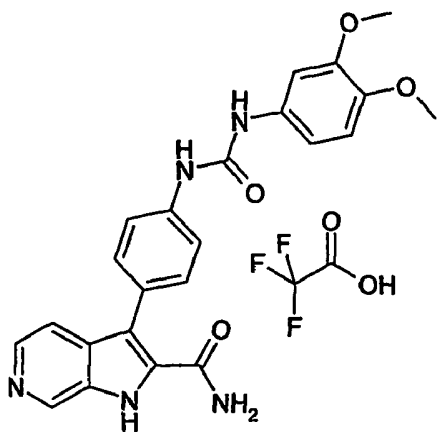


São preparados 33,3 mg de liofilizado amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-Metoxi-fenilisocianato.

Espectro de massa ( $ES^+$ ):  $[M+H]^+ = 402$

Tempo de retenção (min): 2,60

**Exemplo 54: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**

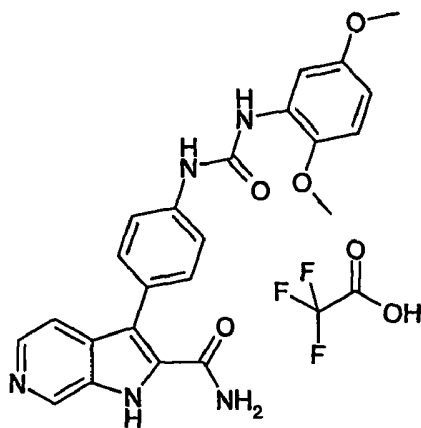


São preparados 80,5 mg de liofilizado amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,4-Dimetoxi-fenilisocianato.

Espectro de massa ( $ES^+$ ):  $[M+H]^+ = 432$

Tempo de retenção (min): 2,27

**Exemplo 55: Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



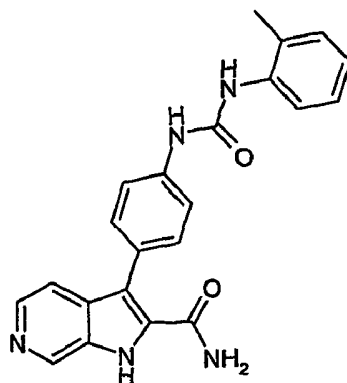
São preparados 90,7 mg de liofilizado amarelo de trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 2,5-Dimetoxi-fenilisocianato.

Espectro de massa ( $ES^+$ ):  $[M+H]^+ = 432$

Tempo de retenção (min): 2,62



**Exemplo 56: 3-[4-(3-o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



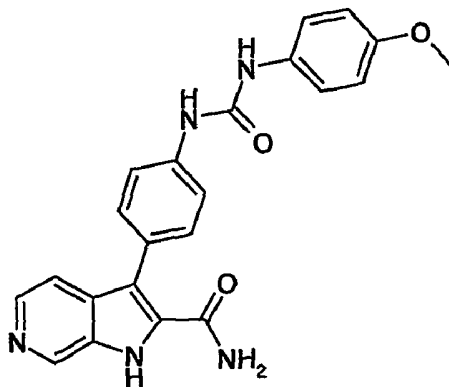
São preparados 75,3 mg de sólido amarelo claro de 3-[4-(3-o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de o-Tolilisocianato.

Ponto de fusão: 270 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,54

**Exemplo 57:** 3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



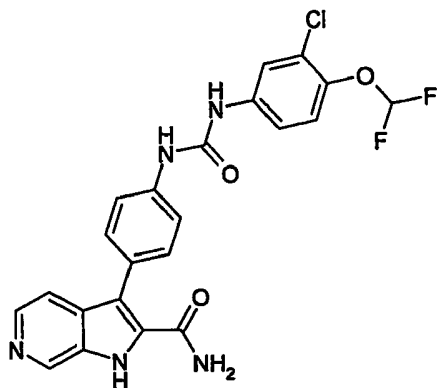
São preparados 51,1 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 4-Metoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 275 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,28

**Exemplo 58:** 3-{4-[3-(3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida



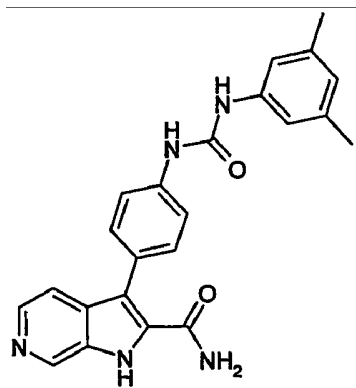
São preparados 93 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 267 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,90

**Exemplo 59: 3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida**



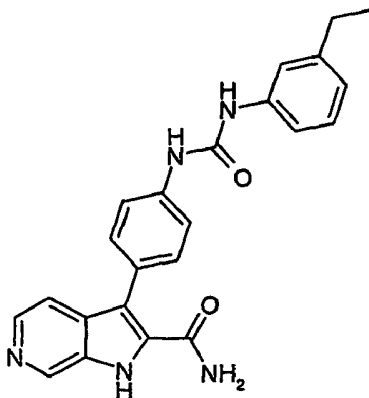
São preparados 61 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3,5-Dimetil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 188 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,68

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



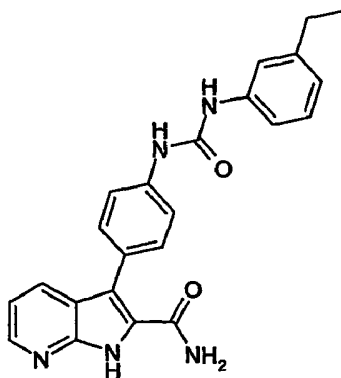
São preparados 61 mg de sólido amarelo claro de 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 1, a partir de 3-(4-aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida e de 3-etil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 257 °C (Büchi B-545)

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

Tempo de retenção (min): 2,97

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



São preparados 0,8 mg de sólido branco de 3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida, como descrito no exemplo 7, a partir de 3-(4-Aminofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida e de 3-metil-fenilisocianato.

Ponto de fusão: 254 °C (Büchi)

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

Tempo de retenção (min): 7,18

## **Determinação da actividade dos compostos - Protocolos experimentais**

### **1. FAK**

A actividade inibidora dos compostos em FAK é determinada por uma medida da inibição da autofosforilação da enzima utilizando um ensaio de fluorescência resolvido no tempo (HTRF).

O ADNc completo de FAK humano, cuja extremidade N-terminal foi marcada com histidina, foi clonado num vector de expressão baculovírus pFastBac HTc. A proteína foi expressa e purificada a cerca de 70% de homogeneidade.

A actividade cinase é determinada por incubação da enzima (6,6 µg/mL) com diferentes concentrações de composto a ensaiar num tampão Hepes a 50 mM, pH = 7,2, MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> a 100 µM, ATP a 15 µM, durante 1 hora, a 37 °C. A reacção enzimática é parada pela adição de tampão Hepes pH = 7,0 contendo KF a 0,4 mM, EDTA a 133 mM, BSA a 0,1% e a marcação é realizada, durante 1 a 2 horas à temperatura ambiente, pela adição, nesse tampão, de um anticorpo anti-Histidina marcado com XL665 e de um anticorpo monoclonal fosfoespecífico da tirosina, conjugado com criptato de európio (Eu-K). As características dos dois fluoróforos estão disponíveis em G. Mathis *et al.*, *Anticancer Research*, 1997, 17, páginas 3011-3014. A transferência de energia entre o criptato de európio excitado para o aceitador XL665 é proporcional ao grau de autofosforilação de FAK. O sinal de longa duração específico de XL-665 é medido num contador de placas Packard Discovery. Todos os ensaios são realizados em duplicado e a média dos dois

ensaios é calculada. A inibição da actividade de autofosforilação de FAK, com compostos da invenção, é expressa em percentagem de inibição em relação a um controlo cuja actividade é medida na ausência de composto de ensaio. Para o cálculo da % de inibição, é considerada a razão [sinal a 665 nm/sinal a 620 nm].

## 2. KDR

O efeito inibidor dos compostos é determinado num ensaio de fosforilação de substrato pela enzima KDR *in vitro* por uma técnica de cintilação (placa de 96 poços, NEN).

O domínio citoplasmático da enzima KDR humana foi clonada sob a forma de fusão GST no vector de expressão baculovírus pFastBac. A proteína foi expressa nas células SF21 e purificada a cerca de 60% de homogeneidade.

A actividade cinase de KDR é medida em MOPS a 20 mM, MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, MnCl<sub>2</sub> a 10 mM, DTT a 1 mM, EGTA a 2,5 mM, b-glicerofosfato a 10 mM, pH = 7,2, na presença de MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> a 100 µM, NaF a 1 mM. São adicionados 10 µL do composto a 70 µL de tampão cinase contendo 100 ng de enzima KDR a 4 °C. A reacção é lançada por adição de 20 µL de solução contendo 2 µg de substrato (fragmento SH2-SH3 da PLC $\alpha$  expressa sob a forma de proteína de fusão GST), <sup>33</sup>P[ATP] a 2 µCi e ATP frio a 2 µM. Após 1 hora de incubação a 37 °C, a reacção é parada por adição de 1 volume (100 µL) de EDTA a 200 mM. O tampão de incubação é retirado e os poços são lavados três vezes com 300 µL de PBS. A radioactividade é medida em cada poço utilizando um contador de radioactividade Top Count NXT (Packard).



O ruído de fundo é determinado pela medida da radioactividade em quatro poços diferentes contendo o ATP radioactivo e o substrato sozinho.

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

A inibição da actividade KDR com o composto da invenção é expressa em percentagem de inibição da actividade controlo, determinada na ausência de composto.

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

### **3. Tie2**

A sequência codificante de Tie2 humano correspondente aos aminoácidos do domínio intracelular 776-1124 foi gerada por PCR utilizando o cDNA isolado de placenta humana como modelo. Esta sequência foi introduzida num vector de expressão *baculovirus* pFastBacGT sob a forma de proteína de fusão GST.

O efeito inibidor das moléculas é determinado num ensaio de fosforilação de PLC com Tie2 na presença de GST-Tie2 purificada a cerca de 80% de homogeneidade. O substrato é composto dos fragmentos SH2-SH3 da PLC expressa sob a forma de proteína de fusão GST.

A actividade cinase de Tie2 é medida num tampão MOPS a 20 mM pH 7,2, contendo MgCl<sub>2</sub> a 10 mM, MnCl<sub>2</sub> a 10 mM, DTT a 1 mM, 10 mM de glicerofosfato. Numa placa de 96 poços FlashPlate mantida em gelo, deposita-se uma mistura reaccional composta de 70 µL de tampão cinase contendo 100 ng de enzima GST-Tie2 por poço. Em seguida, são adicionados 10 µL da molécula de ensaio diluída em DMSO a uma concentração máxima de 10%. Para uma determinada concentração, cada medida é realizada quatro vezes. A reacção é iniciada por adição de 20 µL de solução contendo 2 µg de GST-PLC, 2 µM de ATP frio e 1 µCi de <sup>33</sup>P[ATP]. Após 1 hora de incubação a 37 °C, a reacção é parada por adição de 1 volume (100 µL) de EDTA a 200 mM. Após eliminação do tampão de incubação, os poços são lavados três vezes com 300 µL de PBS. A radioactividade é medida num MicroBeta 1450 Wallac.

A inibição da actividade Tie2 é calculada e expressa em percentagem de inibição relativamente à actividade de controlo, determinada na ausência de composto.

#### **4. Auroral e Aurora2**

O efeito inibidor de compostos perante cinases Auroral e Aurora2 é determinado por um ensaio enzimático utilizando uma detecção de radioactividade.

A actividade cinase de Aurora 1 e Aurora 2 é avaliada pela fosforilação do substrato Numa-histidina, na presença de ATP radiomarcado ([<sup>33</sup>P]ATP), utilizando placas de 96 poços Flashplate, em que o quelato de níquel é fixo na superfície da microplaca. A quantidade de fosfato <sup>33</sup>P incorporado no substrato NuMA é proporcional à actividade da enzima Auroral ou Aurora2.

### Proteínas:

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

Aurora 1: complexo recombinante Aurora-B/INCENP-C3, purificado a cerca de 50% em que a extremidade N-terminal de Aurora-B foi marcada com histidina.

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

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

### Protocolo:

As microplacas utilizadas são placas Flash-Plate, 96 poços, quelato de níquel (Perkin Elmer, modelo SMP107).

Os produtos a avaliar são incubados num volume reaccional de 100  $\mu$ L por poço, na presença de 10 nM de Aurora 1 ou Aurora 2, 500 nM de substrato NuMA num tampão composto de 50 mM de Tris/HCl (pH 7,5), NaCl a 50 mM, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM (Aurora-B) ou MgCl<sub>2</sub> a 10 mM (Aurora-A) e 1 mM de DTT a 37 °C.

Em cada poço, são distribuídos 80  $\mu$ L do tampão de incubação enzima/substrato e 10  $\mu$ L do produto a avaliar, em concentrações

variáveis. A reacção é iniciada por adição de 1  $\mu\text{M}$  de ATP final contendo 0,2  $\mu\text{Ci}$  de [ $^{33}\text{P}$ ]ATP (10  $\mu\text{L}$ ). Após 30 minutos de incubação, a reacção é parada por simples eliminação do tampão reaccional e cada poço é lavado duas vezes com 300  $\mu\text{L}$  do tampão Tris/HCl. A radioactividade é então medida em cada poço com o auxílio de um aparelho de cintilação, modelo Packard, Top count.

A actividade enzimática de controlo de Aurora é expressa pelo número de contagens por minuto obtido em 30 minutos após dedução do ruído de fundo (mistura reaccional que não contém enzima). A avaliação dos vários produtos ensaiados é expressa em percentagem de inibição da actividade Aurora relativamente ao controlo.

## **5. CDK2/ciclina E:**

Purificação do complexo CDK2/CiclinaE-(His)<sub>6</sub> por IMAC (Immobilized Metal Affinity Chromatography):

Dois baculovírus recombinantes contendo as sequências humanas codificantes, respectivamente, para CDK2 e a ciclinaE (esta última contendo uma marcação hexa-histidina em C terminal) são utilizados para co-infectar células de insecto Sf21. Dois a três dias após o início da co-infecção, as células são recolhidas por centrifugação e conservadas a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  até à sua utilização. Após descongelação e lisado mecânico das células, o complexo presente no lisado sobrenadante é purificado por cromatografia de afinidade em Níquel (IMAC) e conservado a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### Ensaio Flashplate CDK2/CiclinaE em formato 96 poços.

Um formato em placas de 96 poços revestidas com estreptavidina é utilizado para testar a actividade dos compostos na actividade cinase de CDK2/Ciclina E.

Para realizar este ensaio, o substrato peptídico biotinilado, fragmento da proteína pRb, (biotinil-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPPKKKGSTTR-OH) é solubilizado à concentração de 1 mM no tampão cinase (HEPES/NaOH a 50 mM, NaCl a 1 mM, MgCl<sub>2</sub> a 5 mM, pH 7,5) de modo a constituir uma solução-lote conservada a -20 °C, sob a forma de alíquotas de 110 µL. No dia da experiência, uma alíquota desta solução é descongelada e diluída no tampão cinase contendo 1 mM de Ditiotreitól, adicionado extemporaneamente ao tampão, de modo a obter uma concentração de 14,3 µM. São adicionados 70 µL desta solução a cada poço da Flashplate de modo a obter uma concentração final em substrato de 10 µM aquando da reacção enzimática conduzida num volume final do meio reaccional de 100 µL (cf. a seguir).

As diluições intermediárias de inibidores (produtos da invenção) a diferentes concentrações são preparadas em DMSO a partir de soluções lote a 10 mM em tubos separados. Assim, realizam-se diluições a 1000 µM, 333,3 µM, 111,1 µM, 37,03 µM, 12,35 µM, 4,11 µM e 1,37 µM. Um µL de cada uma dessas soluções (ou 1 µL de DMSO para os controlos) é transferido para os poços da placa de ensaio.

Em seguida, são adicionados, a cada poço, 19 µL de uma solução de uma mistura de adenosinotrifosfato (ATP) e de ATPy<sup>33</sup>P no tampão cinase à concentração de 5,26 µM de ATP total e de

52,6  $\mu\text{Ci/mL}$  de  $^{33}\text{P}$ . A reacção enzimática é desencadeada por adição de 10  $\mu\text{L}$  por poço de uma solução de CDK2/Ciclina E a 200 nM no tampão cinase contendo 1 mM de ditioneitol (ou 10  $\mu\text{L}$  de tampão cinase contendo 1 mM de ditioneitol para os brancos reaccionais).

Após adição de cada um dos reagentes, o volume final de cada poço é de 100  $\mu\text{L}$ , a concentração final de substrato é de 10  $\mu\text{M}$ , as concentrações finais em inibidores são de 10  $\mu\text{M}$ , 3,33  $\mu\text{M}$ , 1,11  $\mu\text{M}$ , 0,37  $\mu\text{M}$ , 0,123  $\mu\text{M}$ , 0,041  $\mu\text{M}$  e 0,014  $\mu\text{M}$  (de acordo com a concentração da diluição intermediária), a concentração final em ATP é de 1  $\mu\text{M}$ , a quantidade final de  $^{33}\text{P}$  é de 1  $\mu\text{Ci/poço}$ , a concentração final de complexo CDK2/Ciclina E é de 20 nM.

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

Quando a incubação é terminada, a placa é lavada três vezes com 300  $\mu\text{L}$  por poço de PBS (Phosphate Buffered Saline, pH = 7,4 sem cálcio nem magnésio, referência 10010-015, Gibco BRL). A incorporação de  $^{33}\text{P}$  no péptido é quantificada por contagem de cintilação com um aparelho Packard Topcount.NXT. A actividade inibidora dos produtos da invenção é avaliada por medida da concentração de inibidor que permite uma diminuição da actividade enzimática de 50% (IC50).

**Resultados:**

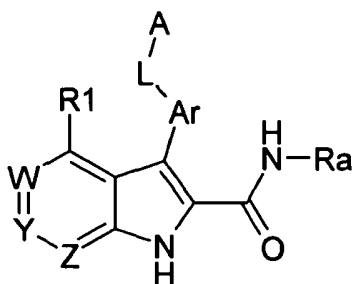
**Tabela 1:**

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

Lisboa, 10 de Setembro de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Produto que responde à fórmula (I) a seguir:



Fórmula (I)

na qual:

- 1) A e Ar são grupos fenilo substituídos;
  - 2) L é NH-CO-NH;
  - 3) W é C(R6), um de Y e Z é seleccionado de N e NO e o outro é C(R5) e;
  - 4) R1, R5 e R6 são H;
  - 5) Ra é H.
2. Produto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é N.
3. Produto de acordo com a reivindicação 3, em que Z é N.
4. Produto de acordo com a reivindicação 3, em que Y é NO.



5. Produto de acordo com a reivindicação 1, na qual A é substituído por um primeiro substituinte seleccionado do grupo constituído por alquil(C1-C12), alquilo(C1-C3) halogenado, cicloalquilo(C1-C3), alquilenos(C2-C12), alcinilo(C2-C12), arilo(C6-C14), heteroarilo(C1-C13) com 1 a 4 heteroátomos, O-alquilo(C1-C3), O-Arilo(C1-C13), O-heteroarilo(C1-C13), S-alquilo(C1-C3), S-Arilo(C6-C14), S-heteroarilo(C1-C13), estando cada eventualmente substituído por um substituinte seleccionado de alquil(C1-C12), halogéneo, O-alquilo(C1-C3), N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente seleccionados de H, alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)OH, alquilo(C1-C3) halogenado, alquil(C1-C3)NH<sub>2</sub>, alquil(C1-C3)COOM, alquil(C1-C3)SO<sub>3</sub>M; no qual, quando R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem estar ligados para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N e S, e no qual M é H ou um catião de metal alcalino seleccionado de Li, Na e K.
6. Produto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, na qual A é substituído por um segundo substituinte seleccionado do grupo constituído por F, Cl, Br, I, OH, SH, SO<sub>3</sub>M, COOM, CN, NO<sub>2</sub>, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), alquil(C1-C3)-OH, alquil(C1-C3)-N(R8)(R9), alquil(C1-C3)-(R10), alquil(C1-C3)-COOH, N(R8)(R9); no qual R8 e R9 são independentemente seleccionados de H, alquilo(C1-C3), alquil(C1-C3)OH, alquil(C1-C3) halogenado, alquil(C1-C3)NH<sub>2</sub>, alquil(C1-C3)COOM, alquil(C1-C3)SO<sub>3</sub>M; no qual, quando R8 e R9 são simultaneamente diferentes de H, podem estar ligados para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N e S;

no qual M é H ou um catião de metal alcalino seleccionado de Li, Na e K; e no qual R10 é H ou um heterociclo não aromático eventualmente substituído, contendo 2 a 7 átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

7. Produto de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, em que A é fenilo substituído por, pelo menos, um grupo seleccionado de halogéneo, alquil(C1-C4), alquilo(C1-C3) halogenado, O-alquilo(C1-C3), S-alquilo(C1-C3), O-alquilo(C1-C3) halogenado, S-alquilo(C1-C3) halogenado, e na qual, quando A é dissubstituído, os dois substituintes podem estar ligados entre si para formar um ciclo de 5 a 7 ligações, contendo de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O e S.

8. Produto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado em que está sob a forma:

não quirál, ou

racémica, ou

enriquecida num estereoisómero, ou

enriquecida num enantiómero;

e em que está, eventualmente, na forma de sal.

9. Produto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado em que se trata de:

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida

3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-TrifluoroMetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-m-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-  
b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-  
b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-  
fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.

10. Produto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado em que se trata de:

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-7-oxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxamida.

11. Produto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado em que se trata de:

3-{4-[3-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Metoxi-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-fluoro-5-Metil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-[4-(3-m-tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2-Acetilamino-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida

3-{4-[3-(2-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-p-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-TrifluoroMetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,4-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Fluoro-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(2-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

Trifluoroacetato de 3-{4-[3-(2,5-Dimetoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-[4-(3-o-Tolil-ureido)-fenil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-Cloro-4-Difluorometoxi-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,



3-{4-[3-(3,5-Dimetil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-  
pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxamida,

3-{4-[3-(3-etil-fenil)-ureido]-fenil}-1H-pirrolo[2,3-  
c]piridina-2-carboxamida.

12. Medicamento, caracterizado em que compreende um produto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal de adição desse composto a um ácido farmacologicamente aceitável ou, ainda, um hidrato ou um solvato do produto de fórmula (I).
13. Composição farmacêutica compreendendo um produto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em combinação com um excipiente farmacologicamente aceitável.
14. Utilização de um produto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, como agente inibidor de uma reacção catalisada por uma cinase.
15. Utilização de um produto de acordo com a reivindicação 14, na qual a cinase é seleccionada de FAK, KDR, Tie2, Aurora A, Aurora B e CDK2.
16. Utilização de acordo com a reivindicação 15, na qual a cinase é seleccionada de KDR e Tie2.
17. Utilização de um produto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, para o fabrico de um medicamento útil para tratar um estado patológico.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 17, caracterizado em que o estado patológico é o cancro.

Lisboa, 10 de Setembro de 2009

## RESUMO

### "PIRROLOPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS, COMPOSIÇÕES CONTENDO-AS, PROCESSO DE FABRICO E UTILIZAÇÃO"

Pirrolopiridinas substituídas, composições contendo-as, processo de fabrico e utilização. A presente invenção refere-se, nomeadamente, à preparação de pirrolopiridinas substituídas, composições contendo-as, seu processo de preparação e sua utilização como medicamento, em particular, como agentes anticancerígenos. Fórmula (I)

