

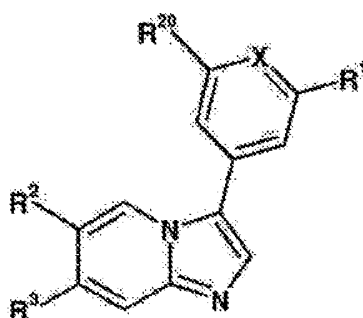
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.10.15	(73) Titular(es): NOVARTIS AG	
(30) Prioridade(s): 2007.10.17 EP 07118726 2008.02.12 EP 08151336	LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL	CH
(43) Data de publicação do pedido: 2010.08.04	(72) Inventor(es): CATHERINE LEBLANC	GB
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.15 228/2012	CATHY RITCHIE	GB
	DUNCAN SHAW	GB
	DIMITRIOS LIZOS	CH
	VIKKI FURMINGER	GB
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ALK**

(57) Resumo:

COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) NA FORMA LIVRE OU DE SAL OU DE SOLVATO, ONDE R1, R2, R3 E R20 TÊM OS SIGNIFICADOS CONFORME INDICADO NA DESCRIÇÃO, SÃO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS PELO RECETOR ALK-5 E/OU ALK-4. OS IÕES COMPÓSITOS FARMACÊUTICOS QUE CONTÊM OS COMPOSTOS E OS PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS SÃO TAMBÉM DESCRITOS.

RESUMO**"DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA ÚTEIS COMO INIBIDORES
DE ALK"**

Compostos de fórmula (I) na forma livre ou de sal ou de solvato, onde R^1 , R^2 , R^3 e R^{20} têm os significados conforme indicado na descrição, são úteis para o tratamento de doenças mediadas pelo recetor ALK-5 e/ou ALK-4. Os iões compósitos farmacêuticos que contêm os compostos e os processos para a preparação dos compostos são também descritos.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ALK"**

Esta invenção diz respeito a compostos orgânicos e ao seu uso como produtos farmacêuticos, em particular para o tratamento de doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias, tais como hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, fibrose do fígado, cancro, doenças musculares, tais como atrofia muscular e distrofias musculares, e desordens sistémicas esqueléticas tais como a osteoporose.

WO 04/013138 diz respeito a derivados de imidazopiridina que são inibidores do factor de transformação do crescimento, via de sinalização de ("TGF")- β , a métodos para a sua preparação e sua utilização em medicina.

Num aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula I:

3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

3-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-
-benzamida;

7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il)-
-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-3-il]-benzamida;

7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-
-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-
-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-nicotinonitrilo;

3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-benzaldeído;

éster de etilo do ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico;

éster de etilo do ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico;

éster de etilo do ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico;

3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-N-metil-benzamida;

N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida;

N-metil-3-[3-(2-*m*-tolil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida;

3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-fenilamina;

3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-benzaldeído;

3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina;

N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida;

3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-4-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
-benzamida;

2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-
-il)-fenol;

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

7-[3-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(3-
-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[4-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(3-
-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[3-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(2-
-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-propano-1,3-diamina;

N,N-dimetil-N'-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-etano-1,2-diamina;

7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-
-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

N'-(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina;

N,N-dimetil-N'-{4-[3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-propano-1,3-diamina;

N,N-dimetil-N'-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-propano-1,3-diamina;

[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-{3-[3-(2-fenil-
-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-amina;

[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-{4-[3-(3-pirazol-1-
-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-amina;

{3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-etilamina;

N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

N-(2-dimetilamino-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

(4-metil-piperazina-1-il)-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-metanona;

N-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-nicotinamida;

5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-nicotinamida;

[4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol;

[4-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol;

4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol;

4-(3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol;

4-(3-(2-furanil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol;

4-{3-[2-(1H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol;

[4-[3-(2-etoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol;

[2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol;

3,6-bis-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina;

3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-6-il-N-metilbenzamida;

3-(2-fur-EPan-3-il-piridin-4-il)-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

6-furan-3-il-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(3-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-il]-fenil}-acetamida;

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-il]-N-metil-benzamida;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-il]-fenil}-metanossulfonamida;

(1RS,3RS-3-[3-(2-cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol; e

(1RS,3RS-3-[3-(2-*terc*-butilamino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol.

Ao longo de toda esta descrição e nas reivindicações que se seguem, a menos que o contexto exija de outra forma, a palavra "compreender", ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo", deve ser entendida como implicando a inclusão de um inteiro ou passo ou grupo de inteiros ou passos declarado, mas não a exclusão de qualquer outro inteiro ou passo ou grupo de inteiros ou passos.

Os compostos de fórmula I que contêm um centro

básico são capazes de formar sais de adição de ácido, particularmente sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I incluem aqueles de ácidos inorgânicos, por exemplo, ácidos halídricos tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, o ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; e ácidos orgânicos, por exemplo os ácidos monocarboxílicos alifáticos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico e ácido butírico, ácido caprílico, ácido dicloroacético, ácido hipúrico, hidroxíácidos alifáticos tais como o ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido málico, ácido glucônico, ácido mandélico, ácidos dicarboxílicos tais como ácido maleico ou ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido fumárico, ácido glutâmico, ácido malônico, ácido sebácico, ácidos carboxílicos aromáticos tais como ácido benzóico, ácido *p*-cloro-benzóico, ácido nicotínico, ácido difenilacético ou ácido trifenilacético, hidroxíácidos aromáticos tais como ácido *o*-hidroxibenzóico, ácido *p*-hidroxibenzóico, ácido 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico ou ácido 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metanossulfônico ou ácido benzenossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido (+)-canfor-10-sulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico ou ácido *p*-toluenossulfônico. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I por procedimentos de formação de sal conhecidos.

Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis são geralmente hidratos.

Os compostos de fórmula I que contêm grupos acídicos, por exemplo carboxilo, são também capazes de formar sais com bases, em particular bases farmaceuticamente aceitáveis, tais como aquelas que são bem conhecidas na técnica; tais sais adequados incluem sais de metal, particularmente sais de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, tais como sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais com amoníaco ou aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis ou bases heterocíclicas tais como a etanolamina, benzilaminas ou piridina, arginina, benetamina, benzatina, dietanolamina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, N-metil-glutamina, piperazina, trietanolamina ou trometamina. Estes sais podem ser preparados a partir de compostos de fórmula I por procedimentos de formação de sal bem conhecidos. Os compostos de fórmula I que contêm grupos acídicos, por exemplo carboxilo, também podem existir como iões dipolares (ou zwitteriões) com o centro de amónio quaternário.

Os compostos de fórmula I na forma livre podem ser convertidos na forma de sal, e vice-versa, de uma maneira convencional. Os compostos na forma livre ou de sal podem ser obtidos na forma de hidratos ou solvatos contendo um solvente utilizado para a cristalização. Os compostos de fórmula I podem ser recuperados a partir de misturas reacionais e purificados de um modo convencional. Isóme-

ros, tais como enantiómeros, podem ser obtidos de uma maneira convencional, por exemplo por cristalização fracionada ou síntese assimétrica a partir dos materiais de partida correspondentemente assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos.

Alguns compostos da invenção contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico e, por conseguinte, existem em formas isoméricas individuais opticamente ativas ou como suas misturas, por exemplo, na forma de misturas racêmicas. Nos casos em que existem centros assimétricos adicionais, a presente invenção também engloba ambos os isômeros opticamente ativos individuais bem como as suas misturas, por exemplo, misturas diastereoméricas.

A invenção inclui todas estas formas, em particular as formas isoméricas puras. As diferentes formas isoméricas podem ser separadas ou resolvidas uma da outra por métodos convencionais, ou qualquer isômero dado pode ser obtido por métodos sintéticos convencionais ou por síntese estereoespecífica ou assimétrica. Uma vez que os compostos da invenção são destinados ao uso em composições farmacêuticas, será facilmente compreendido que são, cada um deles, preferivelmente proporcionados em forma substancialmente pura, por exemplo pelo menos 60% pura, mais adequadamente pelo menos 75% pura e preferivelmente pelo menos 85%, especialmente pelo menos 98% pura (as % estão numa base ponderal *m/m*). As preparações impuras dos compostos podem ser utilizadas para a preparação de formas

mais puras utilizadas nas composições farmacêuticas; estas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1%, mais adequadamente pelo menos 5% e preferivelmente de 10 a 59% de um composto da invenção.

A invenção inclui todos os compostos isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis de fórmula I em que um ou mais átomos são trocados por átomos tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa habitualmente encontrados na natureza. Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogénio, por exemplo ^2H e ^3H , de carbono, por exemplo ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , de cloro, por exemplo ^{36}Cl , de flúor, por exemplo ^{18}F , de iodo, por exemplo ^{123}I e ^{125}I , de azoto, por exemplo ^{13}N e ^{15}N , de oxigénio, por exemplo ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , e de enxofre, por exemplo ^{35}S .

Certos compostos de fórmula 1 marcados isotopicamente, por exemplo aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de fármaco em substrato e/ou tecido. Os isótopos radioativos de trítio (^3H) e de carbono-14 (^{14}C) são particularmente úteis para esta finalidade, tendo em conta a sua facilidade de incorporação e meios rápidos de detecção. A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério (^2H) pode proporcionar certas vantagens terapêuticas que resultam de maior estabilidade metabólica, por exemplo semi-vida aumentada *in vivo* ou requisitos de dosagem reduzida e, portanto, podem

ser preferidos em algumas circunstâncias. A substituição com isótopos emissores de positrões, tais como o ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil em estudos de tomografia por emissão de positrões (PET) para examinar a ocupação do recetor de substrato.

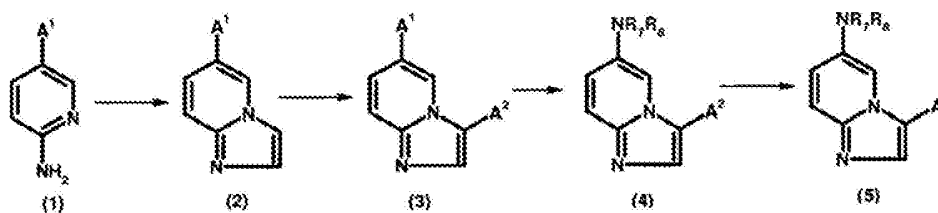
Os compostos isotopicamente marcados de fórmula I podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas dos peritos na técnica ou por processos análogos aos descritos nos exemplos acompanhantes, utilizando um reagente adequado isotopicamente marcado em vez do reagente não marcado anteriormente utilizado.

Os solvatos farmacologicamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo D_2O , d_6 -acetona ou d_6 -DMSO.

SÍNTESE

Os compostos da invenção podem ser sintetizados pelas vias sintéticas gerais abaixo, exemplos específicos das quais são descritos com mais detalhe nos Exemplos.

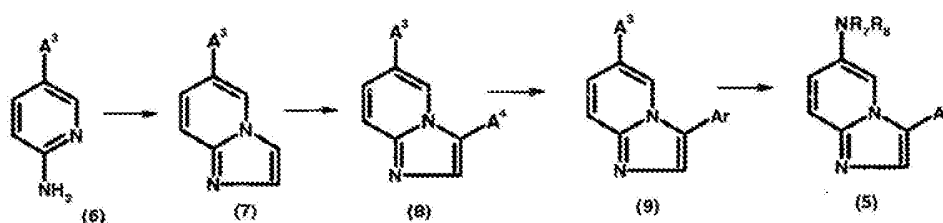
Esquema 1



em que A^1 e A^2 são átomos de halogéneo diferentes, R^7 e R^8

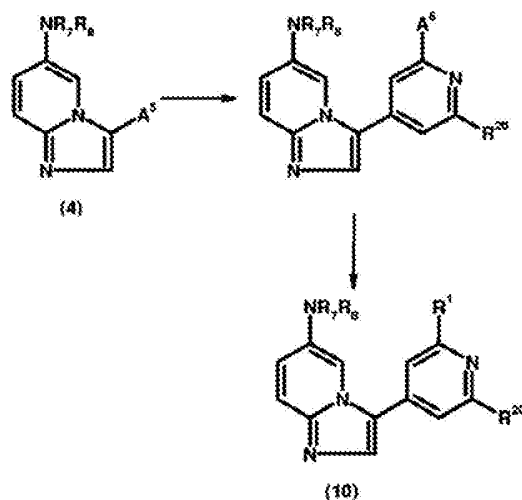
são definidos como acima, Ar é o anel aromático de 6 membros substituído de acordo com a Fórmula I e os compostos de Fórmula (5) são compostos de Fórmula I nos quais R^2 é NR^7R^8 e R^3 é H. Os compostos específicos desejados podem ser preparados através da selecção dos materiais de partida, reagentes e condições de reacção apropriados.

Esquema 2

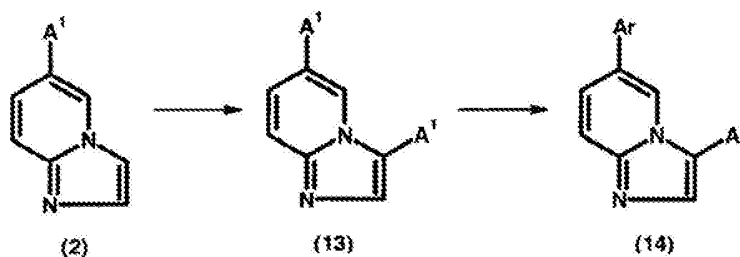


em que A^3 e A^4 são átomos de halogéneo diferentes, e R^7 , R^8 e Ar são conforme acima definidos. Mais uma vez, os compostos específicos desejados podem ser preparados através da selecção dos materiais de partida, reagentes e condições de reacção apropriados.

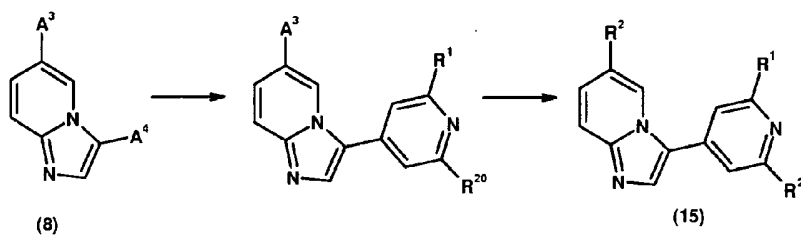
Esquema 3



Os compostos de Fórmula (10), que são compostos de acordo com a Fórmula I em que R^2 é NR^7R^8 , R^3 é H e X é N, podem ser formados a partir de compostos de Fórmula (4) de acordo com o Esquema 3. Neste esquema, A^5 e A^6 são cada um independentemente átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes e R^1 , R^7 , R^8 e R^{20} são conforme acima definidos.

Esquema 4

Os compostos de Fórmula (14), que são compostos de Fórmula I em que R^2 é o mesmo grupo que Ar definido acima e R^3 é H, podem ser formados a partir de compostos de Fórmula (2) de acordo com o Esquema 4. Neste esquema, A^1 e Ar são conforme acima definidos.

Esquema 5

Os compostos de Fórmula (15), que são compostos de Fórmula I em que X é N e R^3 é H, podem ser formados a partir de compostos de Fórmula (8) de acordo com o Esquema 5. Neste esquema, A^3 , A^4 , R^1 , R^2 e R^{20} são conforme acima definidos.

Os esquemas acima mostram a síntese de compostos de Fórmula I em que R^2 é outro que não H e R^3 é H. Contudo, o perito na técnica apreciará que os compostos de Fórmula I onde R^3 é diferente de H podem ser sintetizados utilizando vias sintéticas análogas pela utilização do material de partida, reagentes e condições de reacção apropriados. De modo semelhante, os compostos de Fórmula I em que X é CR^4 podem ser sintetizados utilizando vias sintéticas análogas pela utilização do reagente de fenilo apropriado em vez do reagente de piridinilo.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados, por exemplo, usando as reacções e técnicas descritas em detalhe nos Exemplos ou suas modificações. As reacções podem ser realizadas num solvente apropriado para os reagentes e materiais empregues e adequado para as transformações a serem efetuadas. Será entendido pelos especialistas na técnica da síntese orgânica que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto irá por vezes requerer um juízo para modificar a ordem dos passos de síntese ou para seleccionar um esquema de processo particular em detrimento de outro, de maneira a obter-se um composto da invenção desejado.

Os vários substituintes nos intermediários sintéticos e produtos finais mostrados nos esquemas de reacção anteriores podem estar presentes nas suas formas

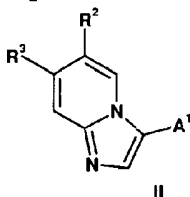
completamente elaboradas, com grupos de proteção adequados, sempre que necessário, conforme entendido por um perito na técnica, ou em formas precursoras que podem mais tarde ser elaborados em as suas formas finais por métodos conhecidos de um perito na técnica. Os substituintes podem também ser adicionados em várias fases ao longo da sequência sintética ou após o completamento da sequência de síntese. Em muitos casos, podem ser usadas manipulações de grupo funcional frequentemente usadas para transformar um intermediário num outro intermediário, ou um composto de fórmula (I) num outro composto de fórmula (I). Exemplos de tais manipulações são a conversão de um éster ou uma cetona a um álcool; a conversão de um éster a uma cetona; interconversões de ésteres, ácidos e amidas; alquilação, acilação e sulfonilação de álcoois e aminas; e muitos outros. Podem também ser adicionados substituintes usando reações comuns, tais como alquilação, acilação, halogenação ou oxidação. Essas manipulações são bem conhecidas na técnica, e muitos trabalhos de referência resumem os procedimentos e métodos para tais manipulações. Alguns trabalhos de referência que dão exemplos e referências para a literatura primária de síntese orgânica para muitas manipulações de grupos funcionais, bem como outras transformações comumente usadas na técnica da síntese orgânica, são *March's Organic Chemistry*, 5ª Edição, Wiley and Chichester, Eds. (2001); *Comprehensive Organic Transformations*, Larock, Ed., VCH (1989); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, Katritzky et al. (Editores da série), Pergamon (1995); e *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost e

Fleming (editores da série), Pergamon (1991). Também será reconhecido que uma outra consideração principal no planeamento de qualquer via sintética neste campo é a escolha judiciosa do grupo de proteção utilizado para a proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nesta invenção. Grupos de proteção múltiplos na mesma molécula podem ser escolhidos de tal forma que cada um destes grupos de proteção pode ou ser removido sem a remoção de outros grupos de proteção na mesma molécula, ou vários grupos de proteção podem ser removidos usando o mesmo passo de reação, dependendo do resultado desejado. Um contributo de autoridade descrevendo muitas alternativas para o profissional treinado é Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley and Sons (1999).

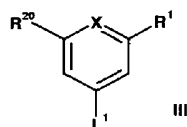
Como um aspecto adicional da presente invenção, é também proporcionado um processo para a preparação de compostos de fórmula I na forma livre ou de sal ou de solvato.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, é proporcionado um processo de preparação de um composto de fórmula I que compreende o passo de:

(a) reação de um composto de Fórmula II

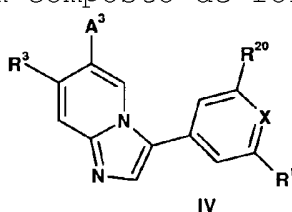


onde R^2 e R^3 são conforme acima definidos e em qualquer lugar A^1 é um átomo de halogéneo, com um composto de Fórmula III



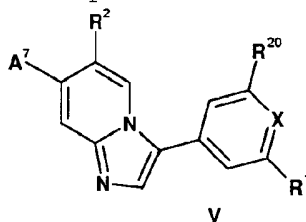
onde X, R^1 e R^{20} são conforme acima definidos e em qualquer lugar e L^1 é um ácido borónico ou um grupo anidrido bórico, ou

(b) reação de um composto de fórmula IV



onde X, R^1 , R^3 e R^{20} são conforme acima e em qualquer lugar definidos e A^3 é um átomo de halogéneo, com um composto tendo a fórmula R^2L^2 , onde R^2 é como definido acima e em qualquer lugar e L^2 é um ácido borónico ou um grupo anidrido bórico, ou

(c) reação de um composto de Fórmula V



onde X, R^1 , R^2 e R^{20} são conforme acima e em qualquer lugar definidos e A^7 é um átomo de halogéneo, com um composto tendo a fórmula R^3L^3 , Onde R^3 é conforme definido acima e em qualquer lugar e L^3 é um ácido borónico ou um grupo anidrido bórico.

Os agentes da invenção atuam como inibidores de ativina semelhante a cinase ("ALK")-5. Pelo menos muitos destes compostos também atuam como inibidores de ALK-4 também.

TGF- β 1 é o membro prototípico de uma família de citocinas incluindo os TGF- β s, ativinas, inibinas, proteínas morfogenéticas ósseas e substância inibidora mülleriana, que sinalizam através de uma família de recetores transmembranares individuais de serina/treonina-cinase. Estes recetores podem ser divididos em duas classes, o tipo I ou recetores de ativina semelhante a cinase (ALK) e recetores de tipo II. Os recetores ALK são distintos dos recetores do tipo II, porque os recetores ALK (a) têm falta da cauda intracelular rica em serina/-treonina, (b) possuem domínios de serina/treonina-cinase que são muito homólogos entre os recetores do tipo I, e (c) partilham um motivo de sequência comum denominado domínio GS, consistindo de uma região rica em resíduos de glicina e serina. O domínio GS está na extremidade do amino-terminal do domínio da cinase intracelular e é essencial para a ativação pelo recetor de tipo II. Vários estudos têm mostrado que a sinalização de TGF- β requer não só recetores ALK mas também de tipo II. Especificamente, o recetor tipo II fosforila o domínio GS do recetor tipo I para TGF- β , ALK5, na presença de TGF- β . O ALK5, por sua vez, fosforila as proteínas citoplasmáticas Smad2 e Smad3 em duas serinas carboxi-terminais. As proteínas Smad fosforiladas deslocam-

se para o núcleo e ativam genes que contribuem para a produção de matriz extracelular. Por conseguinte, os compostos preferidos desta invenção são selectivos pelo facto de inibirem o recetor tipo I.

As ativinas fazem a transdução de sinais de uma forma semelhante ao TGF- β . As ativinas ligam-se a serina/treonina-cinase, o recetor de ativina tipo II (ActRIIB), e o recetor tipo II ativado hiperfosforila resíduos de serina/treonina na região GS do ALK4. O ALK4 ativado, por sua vez fosforila Smad2 e Smad3. A consequente formação de um complexo hetero-Smad com Smad4 resulta na regulação induzida por ativina da transcrição do gene.

A ativação do eixo TGF- β 1 e expansão da matriz extracelular são contribuintes precoces e persistentes para o desenvolvimento e progressão da doença renal crónica e doença vascular. W. A. Border *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **331(19)** (1994) 1286-92. Além disso, o TGF- β 1 desempenha um papel na formação de fibronectina e inibidor de ativador de plasminogénio-1, os componentes de depósitos escleróticos, através da acção da fosforilação de Smad3 pelo recetor ALK5 de TGF- β 1. Y. Zhang *et al.*, *Nature*, **394**(6696) (1998) 909-13; T. Usui *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **39(11)** (1998) 1981-9.

A fibrose progressiva nos rins e sistema cardiovascular é uma causa maior de sofrimento e de morte e um importante contribuinte para o custo dos cuidados de saúde.

TGF- β 1 tem sido implicada em muitas doenças fibróticas renais. W. A. Border *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **331(19)** (1994) 1286-92. TGF- β 1 é elevado na glomerulonefrite aguda e crônica, K. Yoshioka *et al.*, *Lab. Invest.*, **68(2)** (1993) 154-63, nefropatia diabética, T. Yamamoto *et al.*, *PNAS*, **90** (1993) 1814-1818, rejeição de enxerto, nefropatia de HIV e nefropatia induzida por angiotensina, W. A. Border *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **331(19)** (1994) 1286-92. Nestas doenças os níveis de expressão de TGF- β 1 coincidem com a produção de matriz extracelular. Três linhas de evidência sugerem uma relação causal entre o TGF- β 1 e da produção de matriz. Primeiro, os glomérulos normais, células mesangiais e células não renais podem ser induzidas a produzir a proteína da matriz extracelular, e a inibir a atividade de protease por TGF- β 1 exógeno *in vitro*. Em segundo lugar, a neutralização de anti-corpos contra TGF- β 1 pode impedir a acumulação de matriz extracelular em ratos nefríticos. Em terceiro lugar, ratinhos transgênicos de TGF- β 1 ou com transfeção *in vivo* do gene de TGF- β 1 em rins de ratos normais resultou no rápido desenvolvimento de glomerulosclerose. J. B. Kopp *et al.*, *Lab. Invest.*, **74(6)** (1996) 991-1003. Assim, a inibição da atividade de TGF- β 1 é indicada como uma intervenção terapêutica na doença renal crônica.

TGF- β 1 e seus recetores são aumentados em vasos sanguíneos lesionados e são indicados na formação da neoíntima após angioplastia de balão, J. Saltis *et al.*, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **23(3)** (1996) 3193-200. Além disso, TGF- β 1 é um potente estimulador da migração da

célula do músculo liso ("CML") *in vitro* e migração da CML na parede arterial é um factor que contribui para a patogénese de aterosclerose e restenose. Além disso, na análise multivariada dos produtos de células endoteliais contra o colesterol total, o recetor ALK5 de TGF- β correlacionado com os níveis de colesterol total ($P < 0,001$), A. D. Blann, *et al.*, *Atherosclerosis*, **120(1-2)** (1996) 221-6. Além disso, o derivado de CML de lesões ateroscleróticas humanas têm uma razão ALK5/recetor TGF- β tipo II aumentada. Porque TGF- β 1 é sobre-expresso em lesões vasculares fibroproliferativas, as células variantes do recetor I seriam deixadas crescer de uma maneira lenta, mas não controlada, ainda que sobreproduzindo os componentes da matriz extracelular, T. A. McCaffrey Jr. *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **96(6)** (1995) 2667-75. TGF- β 1 foi imunolocalizado para macrófagos não espumantes em lesões ateroscleróticas onde ocorre a síntese de matriz ativa, sugerindo que macrófagos não espumantes podem participar na modulação da expressão do gene da matriz na remodelação aterosclerótica via um mecanismo dependente de TGF- β . Por conseguinte, a inibição da acção do TGF- β 1 sobre ALK5 está também indicada na aterosclerose e restenose.

A fibrose do fígado é o resultado de uma resposta de cicatrização desequilibrada para a lesão crónica do fígado desencadeada por numerosos agentes, tais como vírus da hepatite B e vírus da hepatite C, álcool ou drogas, e as doenças autoimunes. Por último, a fibrose hepática pode levar a cirrose e cancro de fígado com risco de vida (ver

artigo de revisão por Gressner *et al.*, *J. Cell. Mol. Med.*, **10**(1) (2006) 176-99.

Várias vias de sinalização celulares são conhecidos por serem alteradas mediante lesão crônica do fígado. A sinalização de TGF β , seus recetores e proteínas de sinalização Smad associadas estão bem documentados por estarem presentes em tipos de células envolvidas na fibrogénese. Os níveis de circulação de TGF β têm sido encontrados como sendo elevados em numerosos modelos animais de doenças fibróticas, incluindo fibrose hepática. Ratinhos transgênicos com sobre-expressão de TGF β 1, desenvolvem fibrose em múltiplos órgãos, incluindo fígado, rim, pulmão e coração. É evidente que uma sinalização de TGF β elevado está envolvida em todos os tipos de doenças fibróticas, incluindo fibrose hepática. Essa noção foi ainda validada em diversos estudos que usam inibidores de TGF β em modelos de fibrose. TGF β medeia o sinal pela ligação a dois recetores de ser/thr-cinase, TGF β RII e ALK5. A expressão de um TGF β RII negativo dominante mostrou efeitos benéficos num modelo de rato de fibrose hepática induzida por dimetilnitrosamina (ver Qi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96** (1999) 2345-9 e Nakamura *et al.*, *Hepatology*, **32** (2000) 247-55. A inibição da expressão de TGF usando uma abordagem antissentido também reduziu a fibrose hepática induzida por ligação do ducto biliar (ver Arias *et al.*, *BMC Gastroenterol.*, **3** (2003) 29). Recentemente, um inibidor de molécula pequena de ALK5, GW6604, quando administrado terapêuticamente a ratos, teve um efeito significativo no

tratamento da fibrose hepática induzida por dimetilnitrosamina. É bastante notável que GW6604 preveniu 40% da taxa de mortalidade e inibiu a deposição de matriz extracelular em 60%, uma medida-chave para a fibrose. É importante fazer ressaltar que nenhuns efeitos secundários óbvios foram observados durante o tratamento de 3 semanas com GW6604 (ver De Gouville *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, **145** (2005) 166-77. Em conjunto, estes estudos sugerem que a inibição da sinalização de TGF β pode ser um tratamento eficaz para doenças fibróticas do fígado.

TGF- β 1 está também indicado na reparação de feridas. Anticorpos neutralizantes para TGF- β 1 têm sido utilizados em numerosos modelos para ilustrar que a inibição da sinalização de TGF- β 1 é benéfica no restabelecimento da função após a lesão por limitação da formação excessiva de cicatriz durante o processo de cura. Por exemplo, a neutralização de anticorpos para TGF- β 1 e TGF- β 2 reduziu a formação de cicatriz e melhorou a citoarquitetura da neoderme pela redução do número de monócitos e macrófagos, bem como diminuiu a deposição de fibronectina e colagénio dérmica em ratos M. Shah, *J. Cell. Sci.*, **108** (1995) 985-1002. Além disso, os anticorpos de TGF- β também melhoram a cicatrização de feridas da córnea em coelhos T. Moller-Pedersen, *Curr. Eye Res.*, **17** (1998) 736-747, e acelera a cicatrização de feridas das úlceras gástricas em ratos, H. Ernst H., *Gut*, **39** (1996) 172-175. Estes dados sugerem fortemente que a limitação da atividade de TGF- β seria benéfica em muitos tecidos e sugerem que qualquer

doença com elevação crónica de TGF- β beneficiaria com a inibição das as vias de sinalização de Smad2 e Smad3.

TGF- β está também implicado nas aderências peritoneais, G. M. Sand *et al.*, *Wound Repair Regeneration*, **7** (1999) 6504-510. Por conseguinte, os inibidores de ALK5 serão benéficos na prevenção de aderências fibróticas peritoneais e subdérmicas a seguir a procedimentos cirúrgicos.

TGF- β está também implicado no fotoenvelhecimento da pele (ver G. J. Fisher, S. W. Kang, J. Varani, Z. Bata-Csorgo, Y. S. Wan, S. Data, J. J. Voorhees, "Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing" in *Archives of Dermatology*, **138(11)** (nov. 2002) 1462-1470, e E. Schwartz, A. N. Sapadin, L. H. Kligman, "Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin- modulation by 25 topical tretinoin" in *Archives of Dermatological Research*, **290(3)** (mar. 1998) 137-144)

A sinalização de TGF- β está também implicada no desenvolvimento de doenças pulmonares, em especial hipertensão pulmonar e fibrose pulmonar (ver N. W. Morrell, X. Yang, P. D. Upton, K. B. Jourdan, N. Morgan, K. K. Sheares, R. C. Trembath, "Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins" in

Circulation, **104** (14 ago 2001) 7790-5, N. Bhatt, C. P. Baran, J. Allen, C. Magro, C. B. Marsh, "Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis" in *Curr. Opin. Pharmacol.*, 28 abr 2006).

Os níveis de TGF- β 1 estão aumentados em modelos animais de hipertensão pulmonar (E. Mata-Greenwood, B. Meyrick, R. H. Steinhorn, J. R. Fineman, S. M. Preto, "Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension" in *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **285(1)** (jul 2003) L209-21. Outros estudos têm sugerido que TGF- β 1 derivado de células endoteliais pulmonares pode estimular o crescimento de células musculares lisas vasculares pulmonares que podem ser a base da muscularização aumentada observada na vasculatura pulmonar de indivíduos com hipertensão pulmonar (S. Saka, L. Taraseviciene-Stewart, K. Wood, C. D. Cool, V. F. Norbert, "Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth" in *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 14 abr 2006). Por conseguinte, a inibição da acção do TGF- β 1 sobre ALK5 está indicada como uma intervenção terapêutica no tratamento da hipertensão pulmonar.

Adicionalmente, a sinalização de TGF- β desregulada também tem sido implicada no desenvolvimento de fibrose pulmonar idiopática. A ativação de ALK5 resulta na ativação de Smad3 e modulação a jusante da expressão de genes envolvidos no processo fibrótico tal como o inibidor

de ativador de plasminogênio 1, pró-colagênio 3A1, e fator de crescimento do tecido conjuntivo. Os níveis de TGF- β 1 e os seus mediadores pró-fibróticos a jusante têm demonstrado ser sobre-regulados na lavagem interna broncoalveolar tida em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (N. Hiwatari, S. Shimura, K. Yamauchi, M. Nara, W. Hida, K. Shirato, "Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients" in *Tohoku J. Exp. Med.*, **181(2)** (fev. 1997) 285-95) e em modelos animais de fibrose pulmonar idiopática (G. Westergren-Thorsson, J. Hernnas, B. Sarnstrand, A. Oldberg, D. Heinegard, A. Malmstrom, "Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats" in *J. Clin. Invest.*, **92(2)** (ago 1993) 2632-7).

A sobre-expressão transiente de TGF- β 1 em pulmões de murino, utilizando a transferência de gene mediada por vetor adenoviral, resultou em fibrose pulmonar progressiva em ratinhos de tipo selvagem, ao passo que não foi observada a fibrose nos pulmões de ratinhos nocaute com Smad3 até 28 dias após o desafio de TGF- β 1 (N. Khalil, T. V. Parekh, R. N. O'Connor, L. I. Gold, "Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis" in *Exp. Lung. Res.*, **28(3)** (abr-mai 2002) 233-50 LI. Assim, a inibição da ativação de TGF- β 1 de ALK5 está também indicada para a fibrose pulmonar.

TGF-beta 1 pode também estar envolvido em tumores e, portanto, os agentes da invenção podem ser úteis no tratamento de cancro, incluindo cancro da próstata, cancro da mama, cancro gástrico, angiogénese, metástases, tumores, por exemplo, no tratamento e/ou prevenção de progressão tumoral.

A sinalização de ativina e a sobre-expressão de ativina está ligada a desordens patológicas que envolvem a acumulação de matriz extracelular e fibrose (por exemplo, T. Matsuse et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **13** (1995) 17-24; S. Inoue et al., *Biochem. Biophys. Res. Comn.*, **205** (1994) 441-448; T. Matsuse et al., *Am. J. Pathol.*, **148** (1996) 707-713; De Bleser et al., *Hepatology*, **26** (1997) 905-912; J. E. Pawlowski et al., *J. Clin. Invest.*, **100** (1997) 639-648; M. Sugiyama et al., *Gastroenterology*, **114** (1998), 550-558; B. Munz et al., *EMBO J.*, **18** (1999) 5205-5215); respostas inflamatórias (por exemplo, A. Rosendahl et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **25** (2001) 60-68); caquexia ou debilitação (M. M. Matzuk et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91** (1994) 8817-8821; K. A. Coerver et al., *Mol. Endocrinol.*, **10** (1996) 531-543; S. C. Cipriano et al., *Endocrinology*, **141** (2000) 2319-2327), doenças ou respostas patológicas do sistema nervoso central (por exemplo, A. Logan et al., *Eur. J. Neurosci.*, **11** (1999) 2367-2374; A. Logan et al., *Exp. Neurol.*, **159** (1999) 504-510; E. Masliah et al., *Neurochem. Int.*, **39** (2001) 393-400; C. J. A. De Groot et al., *J.*

Neuropathol. Exp. Neural., **58** (1999) 174-187; G. R. John *et al.*, *Nat. Med.*, **8** (2002) 1115-1121) e hipertensão (por exemplo, A. J. Dahly *et al.*, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **283** (2002) R757-767). Estudos têm mostrado que o TGF- β e ativina podem atuar sinergicamente para induzir a produção de matriz extracelular (por exemplo, M. Sugiyama *et al.*, *Gastroenterology*, **114** (1998) 550-558).

Segue-se, portanto, que a inibição da fosforilação de ALK5 e/ou ALK4 por Smad2 e Smad3 pelos agentes da invenção pode ser útil para o tratamento e prevenção de distúrbios que envolvem estas vias de sinalização.

A sinalização de ativina está também implicada no desenvolvimento de doenças pulmonares, em particular a hipertensão pulmonar e fibrose pulmonar. Por exemplo, a expressão de ativina A em amostras de pulmão de pacientes com fibrose pulmonar intersticial demonstraram forte expressão de ativina A no epitélio metaplásico, hiperplasia das células musculares lisas, células descamadas e macrófagos alveolares. As artérias pulmonares de pacientes com hipertensão pulmonar primária ou secundária mostraram abundante ativina A imunorreativa em células musculares lisas. Estes achados sugerem um papel potencial para este fator de crescimento, ativina A, na patogénese da remodelação do tecido pulmonar associada com fibrose pulmonar intersticial e hipertensão pulmonar (T. Matsuse, A. Ikegami, E. Ohga, T. Hosoi, T. Oka, K. Kida, M. Fukayama, S. Inoue, T. Nagase, Y. Ouchi, Y. Fukuchi,

"Expression of immunoreactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis" in *Am. J. Pathol.*, **148(3)** (mar 1996) 707-13). Um aumento nos fibroblastos e tecido conjuntivo associado é uma característica de fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar. Tem sido demonstrado que a ativina A modula a atividade dos fibroblastos de pulmão humano (HFL1), particularmente no que diz respeito à proliferação e sua diferenciação em miofibroblastos, por conseguinte a ativina A tem efeitos potenciais sobre a proliferação de fibroblastos de pulmão e sua diferenciação em miofibroblastos, e pode contribuir para a remodelação estrutural observada na fibrose pulmonar e hipertensão (E. Ohga, T. Matsuse, S. Teramoto, H. Katayama, T. Nagase, Y. Fukuchi, Y. Ouchi, "Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts" in *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **228(2)** (nov 1996) 391-6). A indução de fibrose pulmonar mediada por desafio de bleomicina em ratos resulta na expressão regulada em alta de ativina A em macrófagos infiltrados no pulmão, e foi detectada em fibroblastos acumulados na área fibrótica. A administração de folistatina, um antagonista de sinalização da ativina para ratos tratados com bleomicina reduziu significativamente o número de macrófagos e neutrófilos na lavagem broncoalveolar e reduziu o teor de proteína. A folistatina reduziu marcadamente o número de células que se infiltram, melhorou a destruição da arquitetura pulmonar, e atenuou a fibrose pulmonar (F. Aoki, M. Kurabayashi, Y. Hasegawa, I. Kojima, "Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by

follistatin" in *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172(6)** (15 set 2005) 713-20).

Por conseguinte, inibindo a sinalização da ativina via inibição de ALK4 também pode ser benéfico para o tratamento de fibrose pulmonar e hipertensão pulmonar.

Foi demonstrado recentemente que a redução na sinalização de TGF- β , através do seu Smad3 efector, melhora as propriedades mecânicas e a concentração de mineral da matriz óssea, bem como a massa óssea, permitindo que o osso resista melhor à rotura. Estes resultados sugerem que a redução da sinalização de TGF- β pode ser considerada como um alvo terapêutico para o tratamento de desordens ósseas (G. Balooch *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102(52)** (27 dez 2005) 18813-8). Assim, a inibição da ativação de TGF- β 1 de ALK5 também está indicada para aumentar a densidade mineral e o conteúdo de osso pode ser utilizada para tratar uma grande variedade de condições, incluindo, por exemplo, osteopenia, osteoporose, fraturas e outros distúrbios nos quais a baixa densidade mineral óssea são uma marca distintiva da doença.

Tendo em conta a sua inibição de recetores ALK-5 e/ou ALK-4, os agentes da invenção são úteis no tratamento de condições mediadas pelos recetores ALK-5 e/ou 4-ALK. O tratamento de acordo com a invenção pode ser sintomático ou profilático.

Por conseguinte, de acordo com um aspecto adicional, a invenção proporciona a utilização de agentes da invenção na preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou condição mediada por inibição de ALK-5 ou ALK-4.

As doenças ou condições mediadas por inibição de ALK-5 ou inibição de ALK-4 incluem glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefrite lúpica, nefropatia induzida por hipertensão, fibrose intersticial renal, fibrose renal resultante de complicações de exposição a fármaco, nefropatia associada ao VIH, necropatia de transplante, fibrose hepática devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuíveis a infecções, hepatite induzida por álcool, desordens das vias biliares, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, lesão pulmonar aguda, síndrome da angústia respiratória do adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença pulmonar devido a agentes infecciosos ou tóxicos, fibrose cardíaca pós-enfarte, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, miocardite, estenose vascular, restenose, aterosclerose, cicatrizes oculares, cicatrizes da córnea, vitreorretinopatia proliferativa, cicatriz excessiva ou hipertrófica ou formação de quelóide na derme ocorrendo durante a cicatrização de feridas resultantes de trauma ou feridas cirúrgicas, aderência peritoneal e subdérmica, esclerodermia, fibrosclerose, esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite, polimiosite, artrite, úlceras, função neurológica alterada, disfunção erétil

masculina, doença de Alzheimer, síndrome de Raynaud, câncros fibróticos, crescimento de metástases de tumor, fibrose induzida por radiação, trombose, e condições ósseas tais como osteopenia e osteoporose, que estão associadas com a depleção ou reabsorção aumentada de cálcio ou em que a estimulação da formação de osso e a fixação de cálcio no osso é desejável.

As doenças ou condições mediadas pela inibição de ALK-5 em particular incluem doença renal crônica, doença renal aguda, cicatrização de feridas, artrite, osteoporose, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva, doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias, hipertensão pulmonar, úlceras (incluindo úlceras diabéticas, úlceras crônicas, úlceras gástricas e úlceras duodenais), perturbações oculares, feridas na córnea, nefropatia diabética, função neurológica enfraquecida, doença de Alzheimer, aterosclerose, aderência peritoneal e subdérmica, qualquer doença em que a fibrose é uma componente principal, incluindo, mas sem constituir limitação, fibrose renal, fibrose pulmonar e fibrose hepática, por exemplo, vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), hepatite induzida por álcool, hemocromatose, cirrose biliar primária, restenose, fibrose retroperitoneal, fibrose mesentérica, endometriose, quelóides, cancro, função anormal do osso, distúrbios inflamatórios, cicatrização e fotoenvelhecimento da pele.

As doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias

respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem asma de qualquer tipo ou gênese incluindo não só a asma intrínseca (não alérgica) mas também a asma extrínseca (alérgica). O tratamento da asma é também para ser entendido como abrangendo o tratamento de indivíduos, por exemplo de menos de 4 ou 5 anos de idade, apresentando sintomas sibilantes e diagnosticados ou diagnosticáveis como "crianças sibilantes", uma categoria de paciente estabelecida de preocupação médica principal e agora muitas vezes identificados como asmáticos incipientes ou de fase precoce (por conveniência, esta condição asmática particular é referida como "síndrome da criança sibilante").

A eficácia profilática no tratamento da asma será evidenciada pela reduzida frequência ou severidade do ataque sintomático, por exemplo de ataque asmático ou broncoconstritor agudo, melhoramento da função pulmonar ou hiperreatividade das vias respiratórias melhorada. Pode ainda ser evidenciada por necessidade reduzida de outra terapia sintomática, isto é, terapia para ou pretendida para restringir ou abortar o ataque sintomático quando ele ocorre, por exemplo anti-inflamatório (por exemplo, corticosteroide) ou broncodilatador. O benefício profilático na asma pode em particular ser evidente em indivíduos propensos a "dispneia durante a madrugada". A "dispneia durante a madrugada" é uma síndrome asmática reconhecida, comum a uma percentagem substancial de asmáticos e caracterizada por ataque de asma, por exemplo entre as 4 e as 6 horas da manhã, ou seja, num momento

normalmente substancialmente distante de qualquer terapia de asma sintomática previamente administrada.

Outras doenças e condições inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem síndrome da angústia respiratória do adulto/aguda (SARA), doença pulmonar ou das vias respiratórias obstrutiva crónica (DPOC ou DVROC), incluindo bronquite crónica ou dispneia com ela associada, enfisema, bem como a exacerbação da hiperreatividade das vias respiratórias consequente a outra terapia com fármaco, em particular outra terapia de fármaco inalado. A invenção é também aplicável ao tratamento de bronquite de qualquer tipo ou génese, incluindo, por exemplo, bronquite aguda, araquídica, crupe catarral, crónica ou asmática. Outras doenças inflamatórias ou obstrutivas das vias respiratórias às quais a presente invenção é aplicável incluem pneumoconiose (uma doença dos pulmões, inflamatória, comumente ocupacional, frequentemente acompanhada por obstrução das vias respiratórias, quer crónica quer aguda, e ocasionada por inalação repetida de poeiras) de qualquer tipo ou génese, incluindo, por exemplo, aluminose, antracose, asbestose, calicose, ptilose, siderose, silicose, tabacose e bissinose.

Preferivelmente, a doença ou condição mediada por inibição de ALK-5 ou inibição de ALK-4 é hipertensão pulmonar, fibrose pulmonar, fibrose hepática, doenças musculares, cancro ou osteoporose.

A hipertensão pulmonar a ser tratada de acordo com a invenção inclui a hipertensão pulmonar primária (PPH), hipertensão pulmonar secundária (HPS), familiar PPH, esporádica PPH, hipertensão pulmonar pré-capilar, hipertensão arterial pulmonar (HAP), hipertensão arterial pulmonar, hipertensão pulmonar idiopática, arteriopatia pulmonar trombótica (TPA), arteriopatia pulmonar plexogénica; hipertensão pulmonar das classes funcionais I a IV; e hipertensão pulmonar associada, relacionada ou secundária a disfunção ventricular esquerda, doença valvular mitral, pericardite constrictiva, estenose aórtica, cardiomiopatia, fibrose mediastinal, drenagem venosa pulmonar anómala, doença veno-oclusiva pulmonar, doença vascular do colagénio, doença cardíaca congénita, infecção pelo vírus VIH, fármacos e toxinas tais como fenfluraminas, doença cardíaca congénita, hipertensão venosa pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença intersticial pulmonar, distúrbios respiratórios do sono, desordem de hipoventilação alveolar, exposição crónica à altitude elevada, doença pulmonar neonatal, displasia alvéolo-capilar, doença drepanocitária (da célula falciforme), outros distúrbios de coagulação, tromboembolos crónicos, doenças do tecido conjuntivo, lúpus, esquistossomíase, sarcoidose ou hemangiomatose pulmonar capilar.

A hipertensão pulmonar a ser tratada de acordo com a invenção é mais particularmente a hipertensão pulmonar associada com doenças do aparelho respiratório

e/ou hipoxemia, incluindo doença pulmonar obstrutiva crónica, doença pulmonar intersticial, distúrbios obstrutivos do sono, distúrbios da hipoventilação alveolar, exposição crónica a altitude elevada, doença pulmonar neonatal e displasia alvéolo-capilar, mas especialmente doença pulmonar obstrutiva crónica.

A fibrose pulmonar inclui a fibrose pulmonar idiopática em particular.

Os compostos da presente invenção também podem ser utilizados para tratar doenças musculares, incluindo atrofias musculares (por exemplo, desuso), distrofias musculares (por exemplo distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular das cinturas e membros (LGMD), distrofia facio-escapular-umeral), sarcopenia e caquexia.

O tratamento de doenças musculares, tais como atrofias e distrofias musculares é uma necessidade médica não satisfeita em grande parte. Existem apenas poucos compostos aprovados para o uso em desordens musculares variadas, principalmente na área da perda de massa muscular ou caquexia induzida por cancro e VIH, e alguns mais fármacos são usados sem marca para estas indicações. Além disso, a maior parte destes fármacos apenas se dirigem à perda de peso e não afetam especificamente o crescimento e função musculares. Existe, portanto, uma necessidade de terapias eficazes para o tratamento de deficiências funcionais associados com doenças musculares relacionadas

com caquexia (por exemplo, no cancro, VIH e DPOC), atrofia por desuso, sarcopenia e distrofia.

A miostatina, um membro da família do factor de transformação do crescimento β (TGF β), é um regulador negativo chave da massa muscular esquelética. Em gado de músculo duplo e num corpo humano com hipertrofia do músculo esquelético, diferentes mutações no gene da miostatina foram detectadas (McPherron *et al.*, *Nature*, **387** (1997) 83-90; Schuelke *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **350** (2004) 2682-2688). O importante papel da miostatina para o crescimento e distúrbios do músculo esquelético foi confirmado numa ampla variedade de estudos *in vivo* e *in vitro*. Por exemplo, a sobre-expressão músculo-específica de miostatina em ratinhos provoca a perda de massa muscular (Reisz-Porszasz *et al.*, *AJP- Endo.*, **285** (2003) 876-888), enquanto ratinhos nulos em miostatina aumentaram a massa muscular esquelética e reduziram a gordura corporal (Lin *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **291** (2002) 701-706). De acordo com isto, a administração sistémica de miostatina induz caquexia (Zimmers *et al.*, *Science*, **296** (2002) 1486-1488), enquanto a inibição da miostatina por, por exemplo, o anticorpo JA16 neutralizante de miostatina aumenta a massa muscular e a força em ratinhos mdx de tipo selvagem e distróficos (Bogdanovich *et al.*, *Nature*, **420** (2002) 418-421; Wagner *et al.*, *Ann. Neurol.*, **52** (2002) 832-836; Wolfman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **100(26)** (2003) 15842-15846). Além disso, níveis elevados de miostatina foram observados em atrofia muscular, tanto experi-

mentais como clínicas, tais como em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (VIH), cancro ou cirrose do fígado, bem como em sarcopenia da velhice e sob tratamento com glucocorticoides (Ma et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **285** (2003) E363-371; Gonzales-Cadavid et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **95** (1998) 14938-14943; ver também Reisz-Porszasz et al., *AJP- Endo.*, **285** (2003) 876-888, e Jespersen et al., *Scand. J. Med. Sci. Sports.*, **16** (2006) 74-82). Esses resultados mostram o alto potencial dos inibidores da miostatina como tratamentos para atrofia e distrofias musculares.

O modo de ação da miostatina ainda está sob investigação. Está relativamente bem estabelecido que os sinais de miostatina através de Smad2/3 (S. J. Lee, *Ann. Rev. Dev. Biol.*, **20** (2004) 61-86). Além disso, a miostatina madura foi mostrado a atuar via ativina tipo IIb e recetores de ativina tipo cinase (ALK) em adipócitos (Rebbarpragada et al., *Mol. Cell. Biol.*, **23** (2003) 7230-7242). No entanto, os respetivos resultados em células do músculo esquelético não estão descritos. Acredita-se que a miostatina inibe a diferenciação e causa atrofia via sinalização de ALK. Além disso, a inibição da sinalização de ALK promove a diferenciação de células do músculo esquelético e causa a hipertrofia de células do músculo esquelético.

A osteoporose é uma doença esquelética sistémica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração micro-

arquitetural do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas. A síndrome osteoporótica é multifacetada, englobando desordens primárias tais como osteoporose pós-menopáusica ou relacionada com a idade, e as condições secundárias que acompanham os estados de doença ou as medicações. As propriedades mecânicas e a composição da matriz óssea, juntamente com a massa e arquitetura óssea, constituem fatores determinantes críticos de uma capacidade do osso para resistir à rotura.

Assim, num aspecto adicional, a invenção inclui um agente da invenção para utilização como um produto farmacêutico.

Num ainda outro aspecto, a invenção inclui um método para a prevenção ou tratamento de condições ósseas que estejam associadas com a depleção ou reabsorção de cálcio aumentada ou em que a estimulação da formação de osso e a fixação de cálcio no osso é desejável, em que uma quantidade eficaz de um agente da invenção, ou um seu éster clivável ou sal de adição farmacêuticamente aceitável, é administrado a um paciente com necessidade de tal tratamento.

Num ainda outro aspecto, a invenção inclui uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de condições ósseas que estejam associadas com a depleção ou reabsorção de cálcio aumentada ou em que a estimulação da formação óssea e a fixação de cálcio no osso é desejável,

que compreende um agente da invenção, ou um seu éster clivável ou sal de adição farmacêuticamente aceitável, em mistura com um excipiente, diluente ou agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

Num ainda outro aspecto, a invenção inclui a utilização de um agente da invenção no fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma condição óssea.

Os compostos de todos os exemplos aqui a seguir têm valores CI_{50} abaixo de 10 μM , tipicamente inferiores a 1 μM . Por exemplo, os exemplos que se seguem têm os valores CI_{50} indicados.

Exemplo	IC_{50} (UM)
1,1	0,004
1,5	0,008
1,9	0,086
1,13	0,055
1,17	0,076
1,23	0,077
1,30	0,047
1,46	0,052
2,2	0,108
2,7	0,281
2,12	0,147
2,18	0,057
2,20	0,097

A atividade de cinase de ALK5 é avaliada por medição da incorporação de fosfato marcado radioativamente [^{33}P] no substrato genérico, a caseína. O domínio de cinase de ALK5 humano (aminoácidos 200-503) é fundido a uma etiqueta de histidina N-terminal. A atividade de cinase de ALK5 é tornada constitutiva via mutação pontual no aminoácido 204 (modificação treonina para aspartato, ALK5 T204D) e o construto de cinase está concebido para ser expresso a partir de um construto de expressão de baculovírus em células de insetos. A proteína ALK5 T204D marcada com histidina expressa de modo recombinante, purificada, é dissolvida a 5,4 mg/mL em Tris 50 mM-HCl pH 8,0, NaCl 150 mM, DTT 5 mM. ALK5 T204D é dissolvido a 2,5 µg/mL em tampão de ensaio (tampão de ensaio: Tris 20 mM-HCl pH 7,4, MgCl_2 10 mM, MnCl_2 2 mM) no dia da utilização.

Os compostos de teste e os compostos de referência foram dissolvidos em tampão de ensaio sem DTT contendo 5% (v/v) de DMSO. As soluções em «stock» de teste e os compostos de referência são diluídos em tampão de ensaio com DTT (1,25 mM) contendo 4,5% (v/v) de DMSO. 10 µL de composto de teste ou de referência são adicionados às cavidades apropriadas da placa de 96 cavidades de fundo em U. A atividade enzimática total é determinada através da medição da atividade de ALK5 T204D na ausência de compostos de referência inibidores de cinase ALK5. A ligação não específica (NSB) é determinada por medição da atividade de

ALK5 T204D, na presença de compostos de referência inibidores da cinase ALK5. 10 µL de uma solução de stock de caseína desfosforilada (a caseína desfosforilada é dissolvida em ddH₂O a 20 mg/mL) são adicionados por cavidade (concentração de ensaio final de 200 µg/cavidade). 20 µL de ALK5 T204D (solução a 2,5 µg/mL) são adicionados por cavidade (concentração de ensaio final de 50 ng/cavidade). As placas são deixadas a incubar à temperatura ambiente durante 10 minutos.

10 µL de mistura de ATP são adicionados à cavidade para iniciar a reação ([³³P]ATP 0,66 nM/ATP não marcado 1 µM/cavidade concentração de ensaio final). A mistura de ATP é preparada como se segue: ATP não marcado (3 mM) é dissolvido em ddH₂O e o pH ajustado para 7,4. A concentração stock de [³³P]ATP é de 10 µCi/µL. O volume apropriado de [³³P]ATP é adicionado a uma solução de ATP não marcado de tal modo que a concentração de ensaio final é de 0,1 µCi por cavidade. Após a adição da mistura de ATP, as placas são incubadas à temperatura ambiente durante 50 minutos. A reação da cinase é terminada pela adição de 50 µL de tampão de paragem (Tris 20 mM-HCl pH 7,4, EDTA 10 mM).

75 µL/cavidade a partir da placa de reação são transferidos para uma placa MultiScreen-IP (placas MultiScreen-IP são preparadas por adição de 50 µL de etanol 70% (v/v) por cavidade e incubados durante 5 minutos à

temperatura ambiente. O etanol é removido por aspiração através de uma unidade de MultiScreen HTS Vacuum Manifold (Millipore, Cat. n°: MSVMHT500). As placas são lavadas duas vezes por adição de 200 µL ddH₂O/cavidade). A placa MultiScreen-IP é incubada à temperatura ambiente durante 30 minutos para permitir a ligação de caseína à placa. As placas MultiScreen IP são lavadas três vezes por adição a 200 µL/cavidade de uma solução 100 mM de ácido fosfórico e a junta de vedação é cuidadosamente removida da parte de trás da placa MultiScreen-IP e a placa é seca no forno durante 30 minutos. A placa MultiScreen-IP é de novo vedada na parte de trás, 50 µL de Microscint™ 20 são adicionados, em seguida as placas são vedadas em cima e a caseína marcadas com radioisótopos é detetada e quantificada num leitor de placas TopCount™ usando o protocolo de cintilação de ³³P.

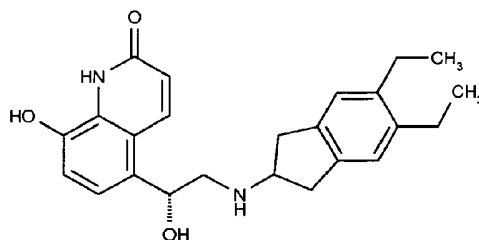
Os agentes da invenção são também úteis como coagentes terapêuticos para utilização em combinação com outros fármacos, tais como anti-inflamatórios, broncodilatadores, anti-histamínicos, descongestionantes ou fármacos antitússicos, em particular no tratamento de doenças obstrutivas ou inflamatórias das vias respiratórias, tais como aquelas aqui anteriormente mencionadas, por exemplo como potenciadores da atividade terapêutica de tais fármacos ou como um meio de reduzir a dosagem requerida ou efeitos secundários potenciais de tais fármacos. Um agente da invenção pode ser misturado com um ou mais outras

substâncias fármacos numa composição farmacêutica fixa ou pode ser administrado separadamente, antes, simultaneamente ou após o outro fármaco(s).

Tais fármacos anti-inflamatórios incluem esteroides, em particular os glucocorticosteroides tais como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona, ou os esteroides descritos em WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 [Novartis] (especialmente os dos Exemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 e 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 e WO 04/66920; agonistas do recetor glucocorticóide não esteroide, tais como os descritos em DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935, WO 04/26248 e WO 05/05452; antagonistas de LTB₄, tais como BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ etanolamida, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 e os descritos em US 5451700 e WO 04/108720; antagonistas de LTD₄ tais como montelukaste, pranlucaste, zafirlucaste, acolato, SR2640, Wy-48, 252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 e L-648051; agonistas do recetor da dopamina tais como cabergolina, bromocriptina, ropinirol e 4-hidroxi-7-[2-[[2-[[3-(2-fenil-etoxi)-propil]-sulfonil]etil]amino]etil]-2(3H)-benzotiazolona e seus sais farmaceuticamente aceitáveis (o hidrocloreto de sendo Viozan®-AstraZeneca), inibidores de PDE₄, tais como

cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID (TM) CC-10004 (Celgene), VM554/-UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark), WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 04/000814, WO 04/000839 e WO 04/005258 (Merck), WO 04018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607, WO 04/037805, WO 04/063197, WO 04/103998, WO 04/111044, WO 05012252, WO 05012253, WO 05/013995, WO 05/030212, WO 05/030725, WO 05/087744, WO 05/087745, WO 05/087749 e WO 05/090345 assim como os descritos em WO 98/18796 e WO 03/39544. Agonistas A2a tais como os descritos em EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 e WO 04/046083; e antagonistas A2b tais como os descritos em WO 02/42298 e WO 03/042214.

Tais fármacos broncodilatadores incluem agonistas adrenérgicos beta-2. Os agonistas de adrenocetores beta-2 adequados incluem albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol, fenoterol, procaterol e, especialmente, formoterol, carmoterol, GSK159797 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e compostos (na forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula I de WO 0075114, documento este que é aqui incorporado por referência, preferencialmente compostos dos seus Exemplos, especialmente um composto de fórmula



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, bem como os compostos (na forma livre ou de sal ou solvato) de fórmula I da WO 04/16601 ou de fórmula I de WO 04/087142. Agonistas de adrenorreceptor β -2 adequados adicionais incluem compostos, tais como os descritos e também compostos de EP 147719, EP 1440966, EP 1460064, EP 1477167, EP 1574501, JP 05025045, JP 2005187357, US 2002/0055651, US 2004/0242622, US 2004/0229904, US 2005/0133417, US 2005/5159448, US 2005/5159448, US 2005/171147, US 2005/182091, US 2005/182092, US 2005/209227, US 2005/256115, US 2005/277632, US 2005/272769, US 2005/239778, US 2005/215542, US 2005/215590, US 2006/19991, US 2006/58530, WO 93/18007, WO 99/64035, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490,

WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618 WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/087142, WO 04/89892, WO 04/108675, WO 04/108676, WO 05/33121, WO 05/40103, WO 05/44787, WO 05/58867, WO 05/65650, WO 05/66140, WO 05/70908, WO 05/74924, WO 05/77361, WO 05/90288, WO 05/92860, WO 05/92887, WO 05/90287, WO 05/95328, WO 05/102350, WO 06/56471, WO 06/74897 ou WO 06/8173.

Tais fármacos broncodilatadores também incluem outros agentes anticolinérgicos ou antimuscarínicos, em particular brometo de ipratrópio, brometo de oxitrópio, sais de tiotrópio, glicopirrolato, CHF 4226 (Chiesi) e SVT-40776, mas também aqueles descritos em EP 424021, US 3714357, US 5171744, US 2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/18422, WO 04/05285, WO 04/96800, WO 05/77361 e WO 06/48225.

Fármacos anti-inflamatórios e broncodilatadores duais adequados incluem agonista do adrenorreceptor beta-2/-antagonistas muscarínicos duais tais como aqueles revelados em US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, US 2005/256114, US 2006/35933, WO 04/74246, WO 04/74812, WO 04/89892 e WO 06/23475.

Substâncias fármacos anti-histamina adequadas incluem hidrocloreto de cetirizina, levocetirizina, acetaminofeno, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenidramina e hidrocloreto de fexofenadina, activastina, astemizole, azelastina, dimetindeno, ebastina, epinastina, levocabastina, mizolastina e tefenadina bem como aquelas reveladas em WO 03/099807, WO 04/026841 e JP 2004107299.

De acordo com uma outra incorporação da invenção, os agentes da invenção podem ser empregues como adjuntos ou adjuvantes de outras terapias, por exemplo uma terapia usando um inibidor da reabsorção óssea, por exemplo em terapia de osteoporose, em particular uma terapia empregando cálcio, uma calcitonina ou um seu análogo ou derivado, por exemplo calcitonina de salmão, de enguia ou humana, uma hormona esteroide, por exemplo um estrogénio, um agonista de estrogénio parcial ou combinação estrogénio-gestagénio, um SERM (Modulador do Recetor de Estrogénio Seletivo - MRES) por exemplo raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial A), vitamina D ou um seu análogo ou PTH, um fragmento de PTH ou um derivado de PTH por exemplo PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31) NH₂ ou PTS 893.

De acordo com o precedente, a presente invenção também proporciona um método para o tratamento duma doença inflamatória ou obstrutiva das vias respiratórias que compreende a administração a um indivíduo, particularmente

um indivíduo humano, com necessidade dele, de um agente da invenção, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, conforme anteriormente descrito. Num outro aspecto, a invenção proporciona um agente da invenção, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, conforme anteriormente descrito para utilização na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença inflamatória ou obstrutiva das vias respiratórias.

Os agentes da invenção podem ser administrados por qualquer via apropriada, por exemplo oralmente, por exemplo na forma de um comprimido ou cápsula; parenteralmente, por exemplo intravenosamente; topicamente à pele, por exemplo no tratamento de psoríase; intranasalmente, por exemplo no tratamento de febre dos fenos; ou, preferivelmente, por inalação, particularmente no tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias respiratórias. Em particular, os agentes da invenção podem ser entregues na forma duma formulação inalável para o tratamento de DPOC e asma.

Num aspecto adicional, a invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um agente da invenção em forma livre ou na forma de um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, facultativamente em conjunto com um seu diluente ou agente de suporte farmacêuticamente aceitável. Tais composições podem ser preparadas usando diluentes ou excipientes convencionais e técnicas convencionais conhecidas na técnica galénica.

Assim, as formas de dosagem oral podem incluir comprimidos e cápsulas. As formulações para administração tópica podem tomar a forma de cremes, pomadas géis ou sistemas de entrega transdérmica, por exemplo emplastros. As composições para inalação podem compreender aerossol ou outras formulações atomizáveis ou formulações em pó seco.

Onde a forma inalável do ingrediente ativo é uma composição de aerossol, o dispositivo de inalação pode ser um frasco de aerossol equipado com uma válvula adaptada para entregar uma dose medida, tal como 10 a 100 μL , por exemplo 25 a 50 μL , da composição, isto é um dispositivo conhecido como um inalador de dose medida. Tais frascos de aerossol e procedimentos adequados para conter dentro deles as composições de aerossol sob pressão são bem conhecidos do perito na técnica de terapia de inalação. Por exemplo, uma composição de aerossol pode ser administrada a partir dum recipiente de lata revestido, por exemplo conforme descrito em EP-A-0642992. Onde a forma inalável do ingrediente ativo é uma dispersão aquosa, orgânica ou aquosa/orgânica nebulizável, o dispositivo de inalação pode ser um nebulizador conhecido, por exemplo um nebulizador pneumático convencional tal como um nebulizador de jato de ar, ou um nebulizador ultrassónico, o qual pode conter, por exemplo, desde 1 a 50 mL, comumente de 1 a 10 mL, da dispersão; ou um nebulizador manual, algumas vezes referido como um inalador de nevoeiro suave ou de spray suave, por exemplo um dispositivo controlado eletronicamente tal como um AERx (Aradigm, US) ou Aerodose (Aerogen), ou um

dispositivo mecânico tal como um nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) o qual permite volumes mais pequenos de nebulizado, por exemplo 10 a 100 µL, do que os nebulizadores convencionais. Onde a forma inalável do ingrediente ativo é a forma particulada finamente dividida, o dispositivo de inalação pode ser, por exemplo, um dispositivo de inalação de pó seco adaptado para entregar pó seco a partir duma cápsula ou ampola contendo um pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou (B) ou um dispositivo de inalação de pó seco em multidosagem (MDPI) adaptado para entregar, por exemplo, 3-25 mg de pó seco compreendendo uma unidade de dosagem de (A) e/ou (B) por atuação. A composição de pó seco preferivelmente contém um diluente ou agente de suporte, tal como lactose, e um composto que ajuda a proteger contra a deterioração do desempenho do produto devido a humidade por exemplo estearato de magnésio. Tais dispositivos de inalação de pó seco adequados incluem os dispositivos revelados em US 3991761 (incluindo o dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluindo o dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (incluindo o dispositivo TWISTHALER™) e WO 05/37353 (incluindo o dispositivo GYROHALER™).

A invenção também inclui (A) um agente da invenção em forma livre, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em forma inalável; (B) um medicamento inalável compreendendo um tal composto em forma inalável em conjunto com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável em forma inalável; (C) um produto farmacêutico

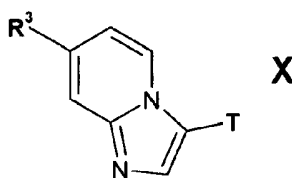
compreendendo um tal composto em forma inalável em associação com um dispositivo de inalação; e (D) um dispositivo de inalação contendo um tal composto em forma inalável.

As dosagens de agentes da invenção empregues na prática da presente invenção certamente variará dependendo, por exemplo, da condição particular a ser tratada, do efeito desejado e do modo de administração. Em geral, as dosagens diárias adequadas para administração por inalação são da ordem de 0,0001 a 30 mg/kg, tipicamente 0,01 a 10 mg por paciente, enquanto para administração oral as doses diárias adequadas são da ordem de 0,01 a 100 mg/kg.

A invenção é ilustrada pelos Exemplos seguintes.

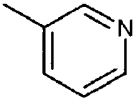
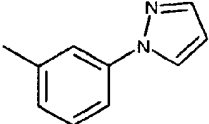
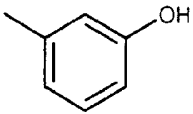
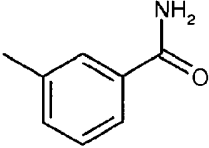
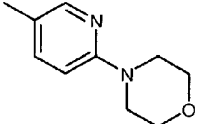
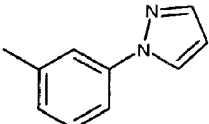
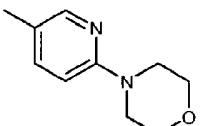
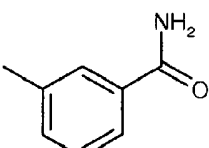
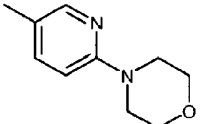
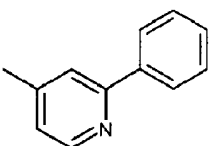
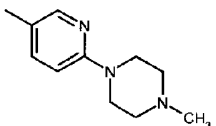
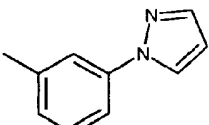
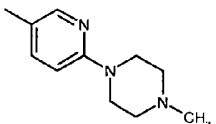
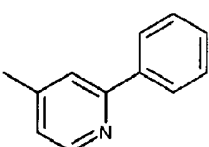
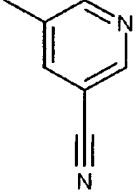
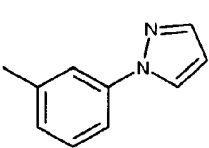
EXEMPLOS

Os compostos exemplos da presente invenção incluem compostos de fórmula X

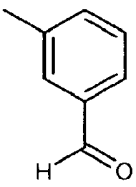
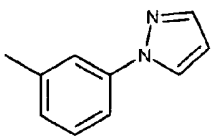
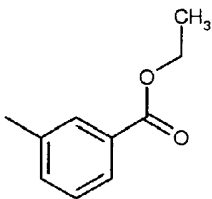
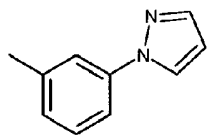
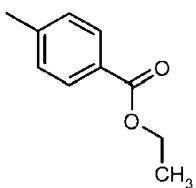
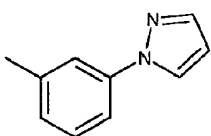
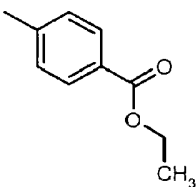
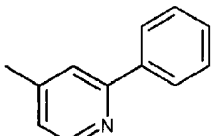
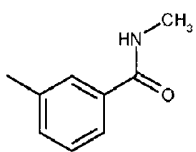
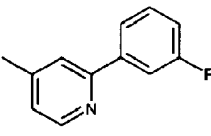
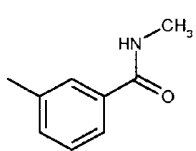
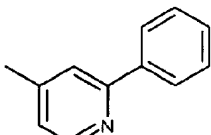


onde R³ e T são conforme mostrado no Quadro I abaixo. O método de preparação vai ser descrito daqui em diante. Os compostos dos Exemplos 1.22-1.104, 1.123-1.146, 1.148, 1.153-1.155, 1.158-1.207 são exemplos de referência.

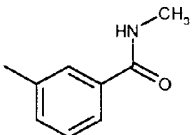
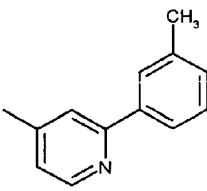
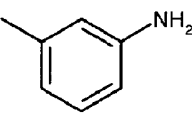
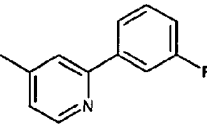
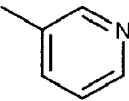
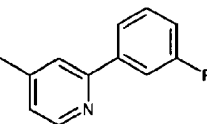
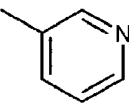
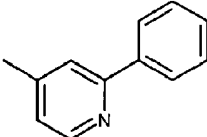
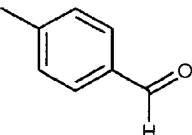
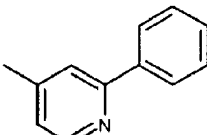
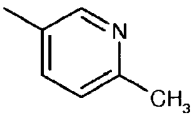
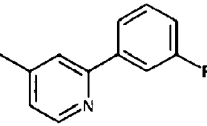
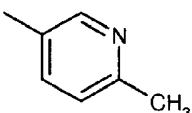
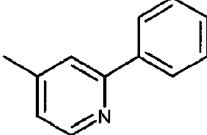
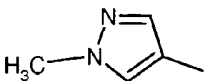
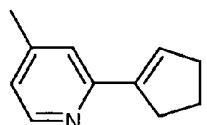
QUADRO 1

Ex.	R ³	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.1			338	A
1.2			330	A
1.3			350	A
1.4			400	A
1.5			434	A
1.6			436	A
1.7			447	A
1.8			362	A

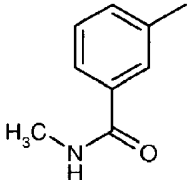
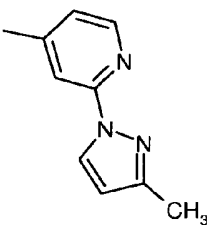
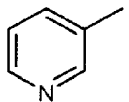
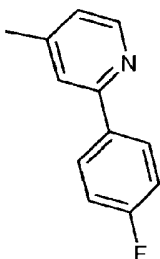
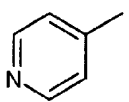
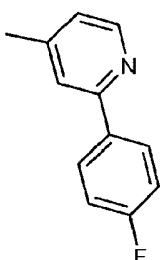
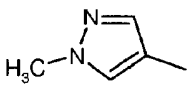
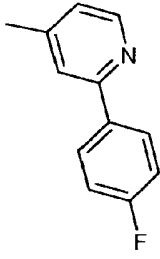
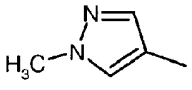
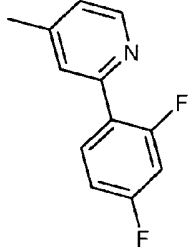
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.9			365	A
1.10			409	A
1.11			409	A
1.12			420	A
1.13			423	A
1.14			405	A

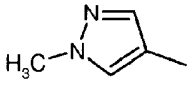
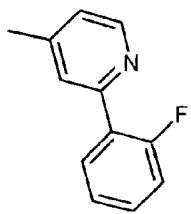
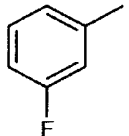
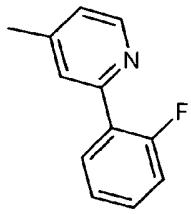
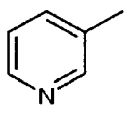
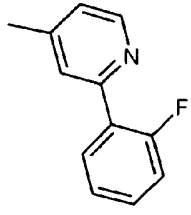
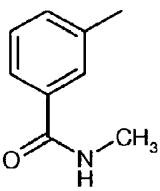
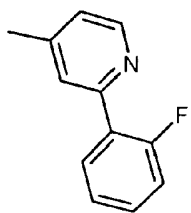
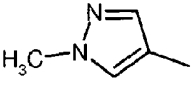
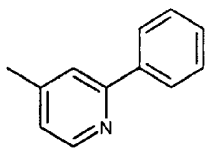
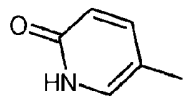
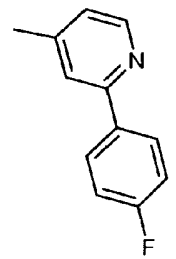
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.15			419	A
1.16			381	A
1.17			367	A
1.18			349	A
1.19			376	A
1.20			381	A
1.21			363	A
1.22			342	A

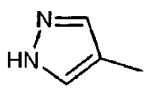
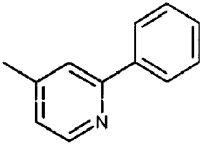
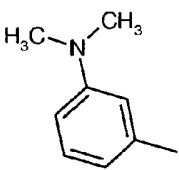
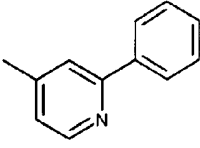
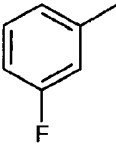
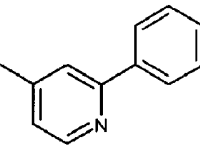
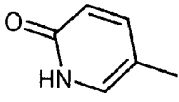
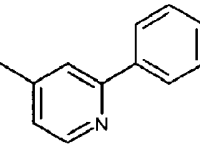
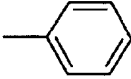
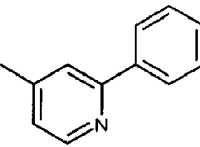
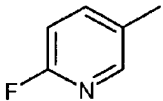
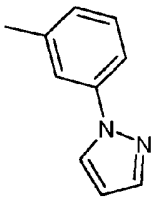
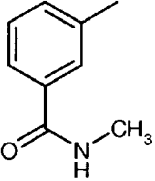
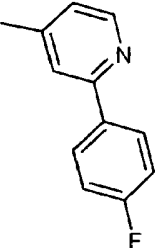
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.23			409	A
1.24			367	A
1.25			367	A
1.26			370	A
1.27			388	A

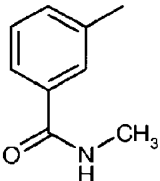
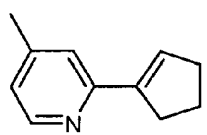
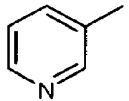
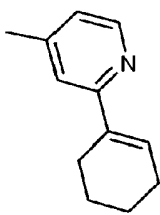
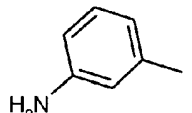
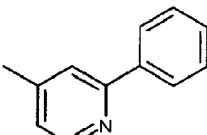
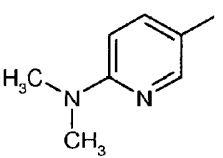
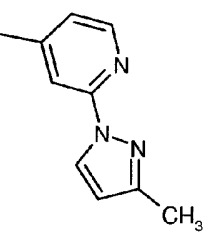
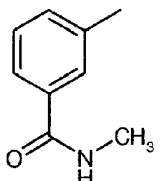
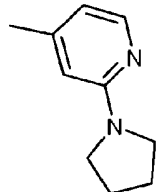
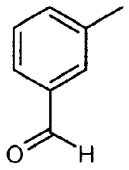
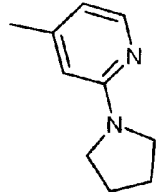
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.28			370	A
1.29			384	A
1.30			367	A
1.31			423	A
1.32			352	A
1.33			383	A

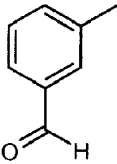
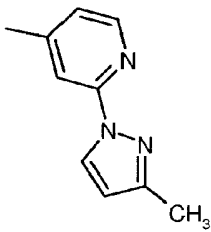
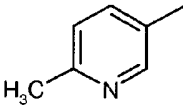
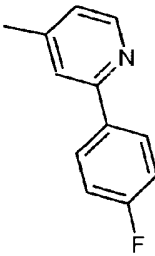
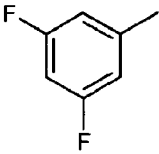
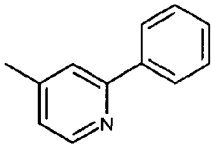
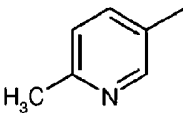
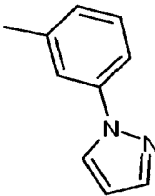
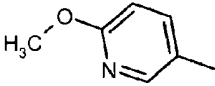
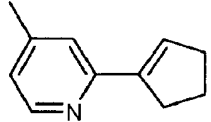
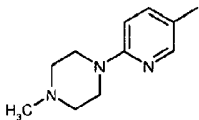
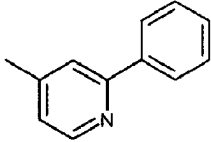
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.34			338	A
1.35			391	A
1.36			366	A
1.37			365	A
1.38			348	A
1.39			356	A
1.40			423	A

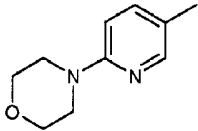
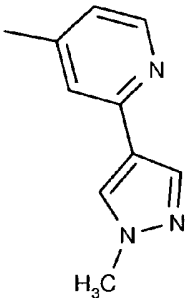
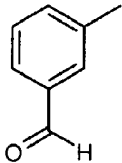
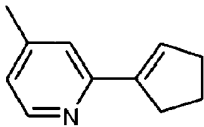
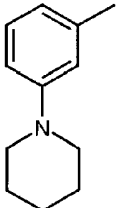
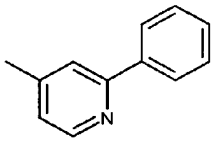
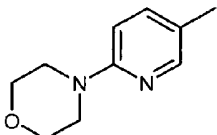
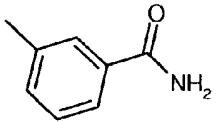
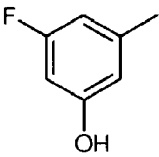
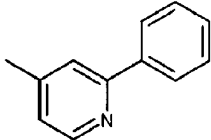
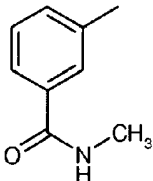
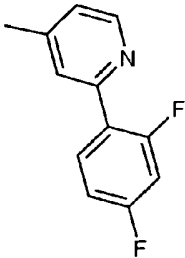
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.41			395	A
1.42			353	A
1.43			363	A
1.44			396	A
1.45			398	A
1.46			369	A

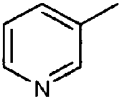
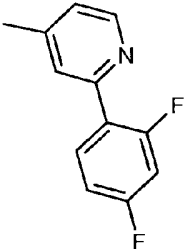
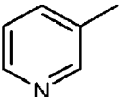
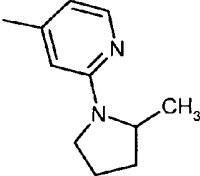
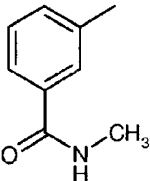
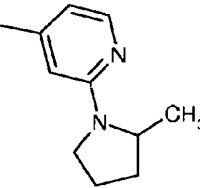
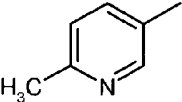
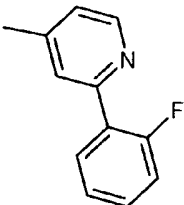
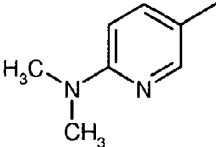
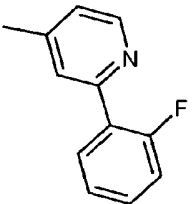
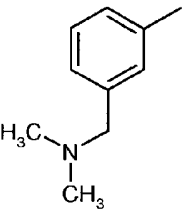
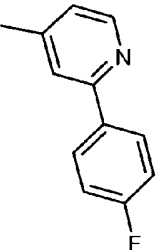
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.47			380	A
1.48			381	A
1.49			384	A
1.50			352	A
1.51			369	A
1.52			447	A

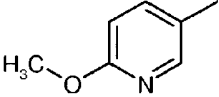
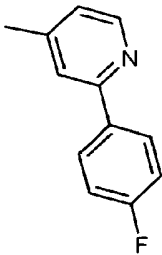
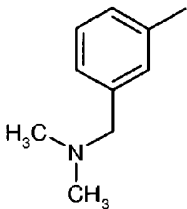
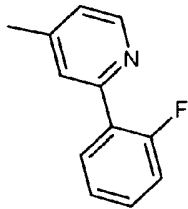
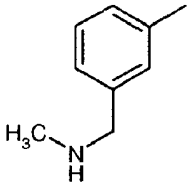
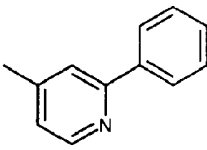
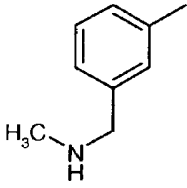
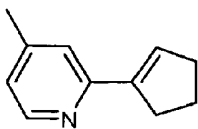
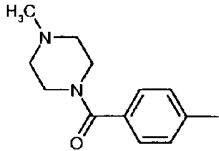
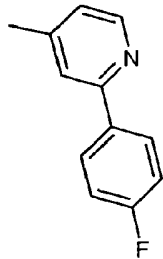
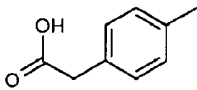
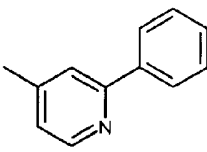
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.53			438	A
1.54			366	A
1.55			431	A
1.56			400	A
1.57			382	A
1.58			441	A

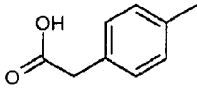
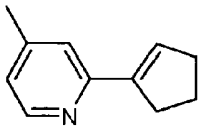
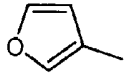
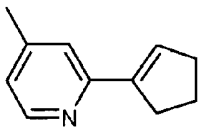
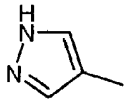
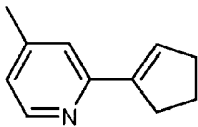
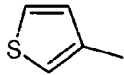
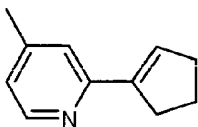
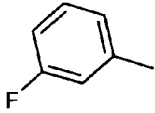
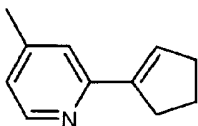
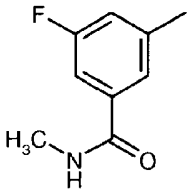
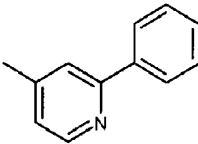
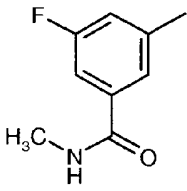
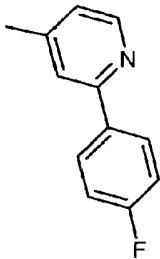
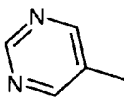
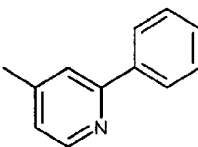
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.59			385	A
1.60			356	A
1.61			412	A
1.62			381	A
1.63			410	A
1.64			423	A

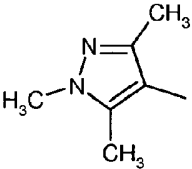
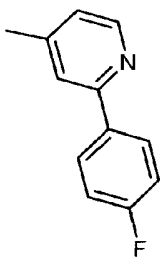
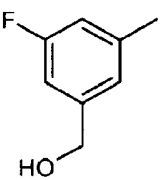
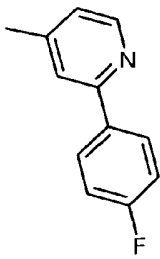
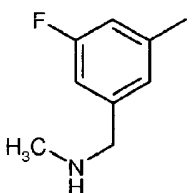
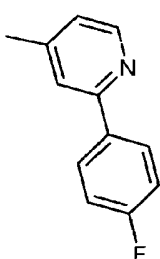
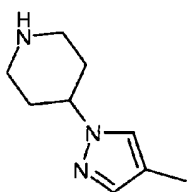
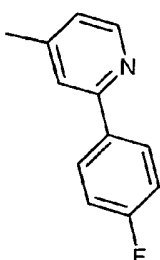
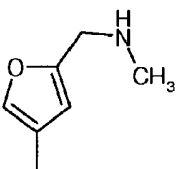
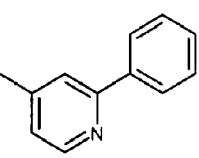
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.65			397	A
1.66			423	A
1.67			391	A
1.68			381	A
1.69			492	A
1.70			406	A

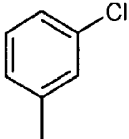
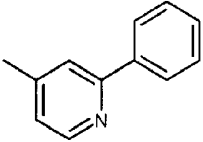
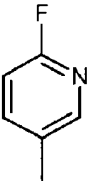
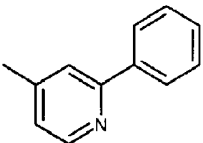
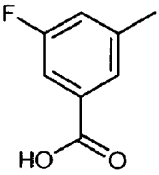
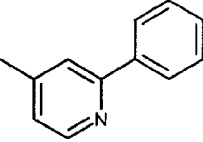
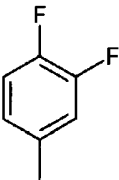
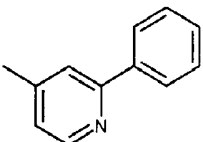
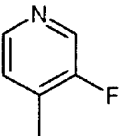
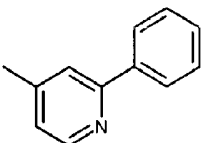
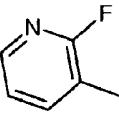
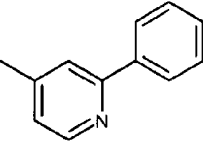
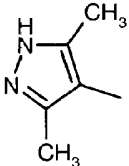
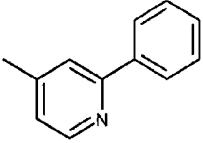
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.71			396	A
1.72			328	A
1.73			328	A
1.74			344	A
1.75			356	A
1.76			423	A
1.77			441	A
1.78			350	A

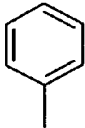
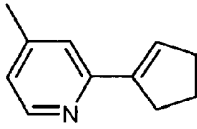
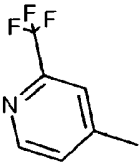
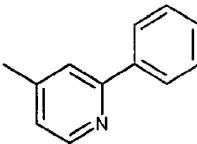
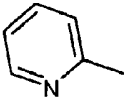
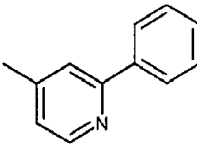
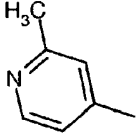
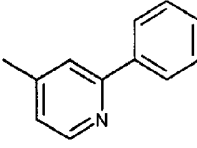
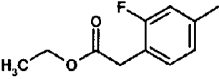
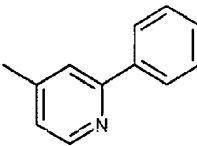
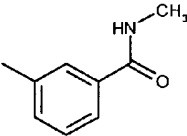
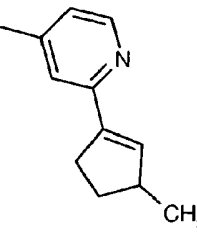
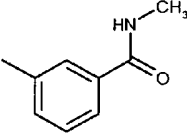
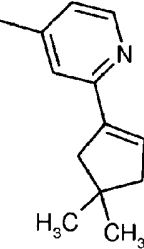
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.79			398	A
1.80			414	A
1.81			427	A
1.82			439	A
1.83			381	A

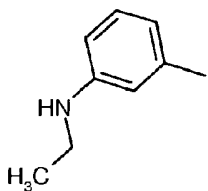
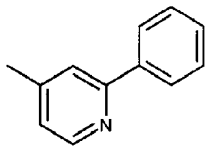
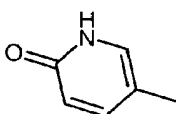
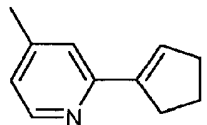
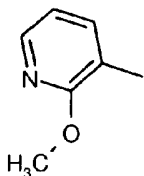
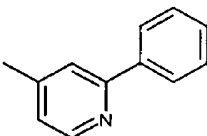
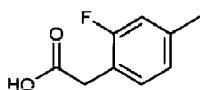
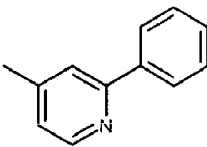
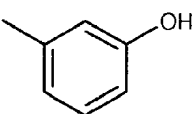
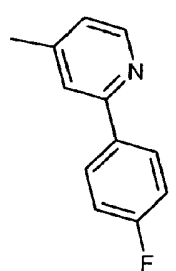
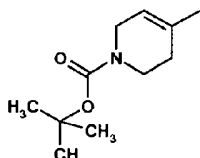
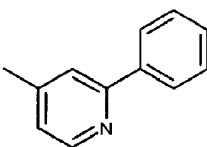
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.84			382	A
1.85			367	A
1.86			410	A
1.87			384	A
1.88			367	A
1.89			367	A
1.90			366	A

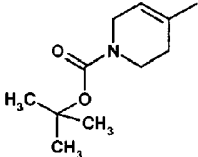
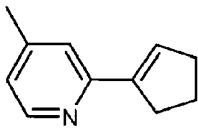
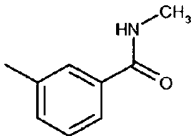
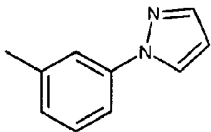
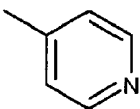
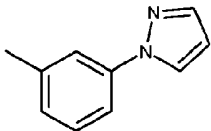
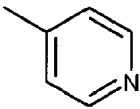
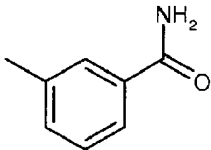
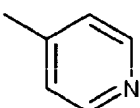
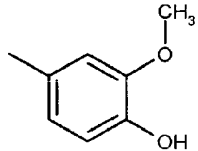
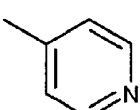
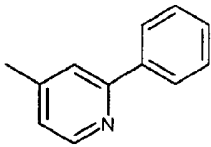
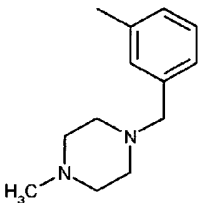
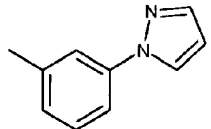
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.91			338	A
1.92			417	A
1.93			349	A
1.94			363	A
1.95			452	A
1.96			409	A
1.97			423	A

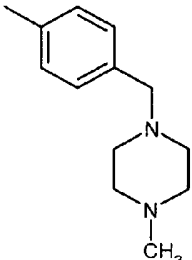
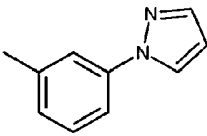
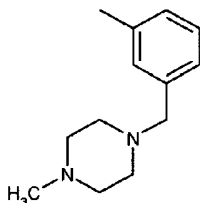
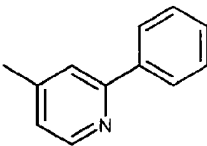
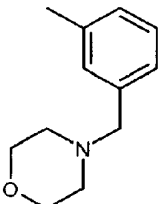
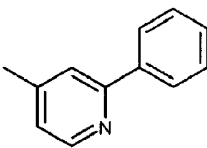
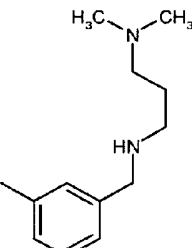
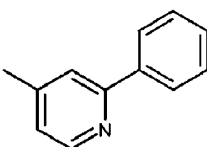
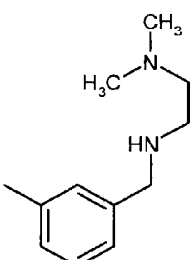
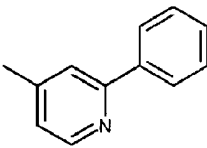
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.98			391	A
1.99			355	A
1.100			379	A
1.101			424	A
1.102			382	A
1.103			453	A

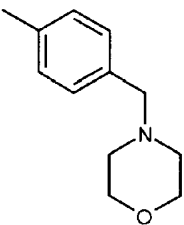
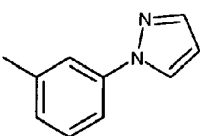
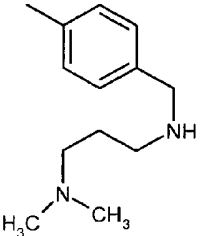
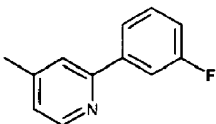
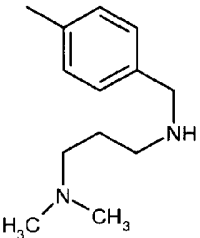
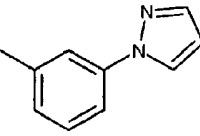
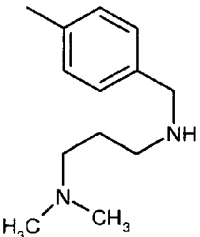
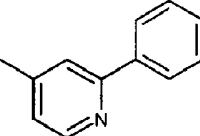
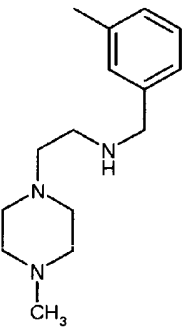
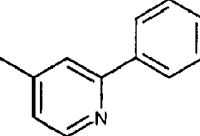
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.104			443	A
1.105			394	B
1.106			338	B
1.107			315	B
1.108			318	B
1.109			349	B
1.110			449	C

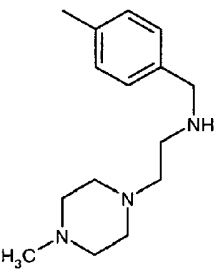
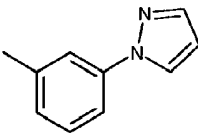
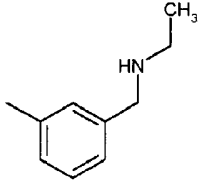
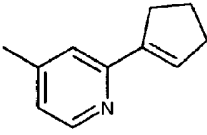
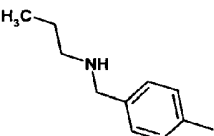
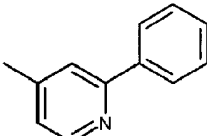
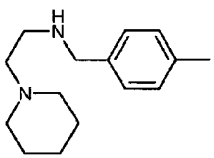
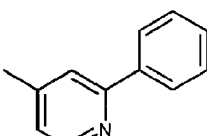
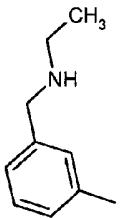
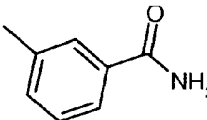
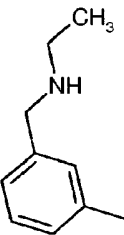
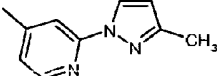
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.111			449	C
1.112			460	C
1.113			447	C
1.114			462	C
1.115			448	C

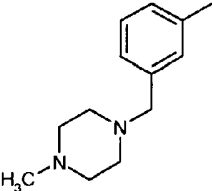
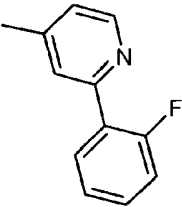
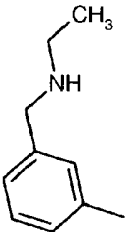
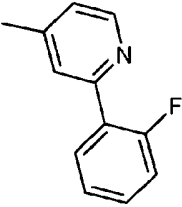
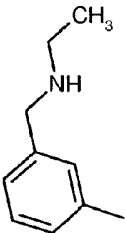
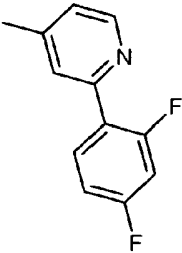
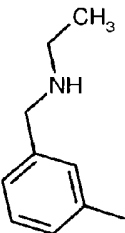
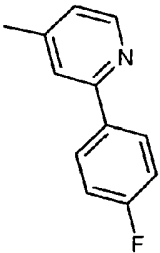
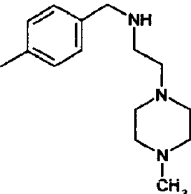
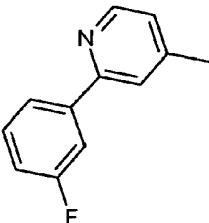
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.116			436	C
1.117			480	C
1.118			451	C
1.119			462	C
1.120			503	C

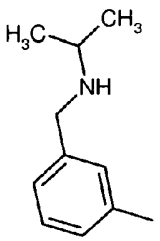
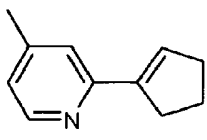
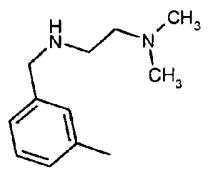
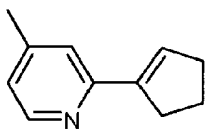
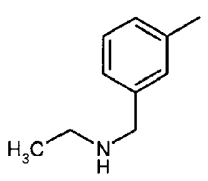
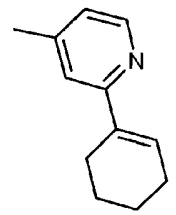
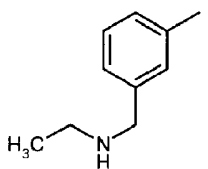
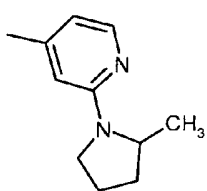
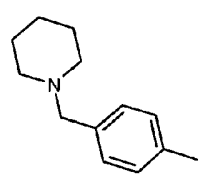
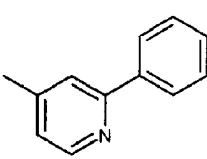
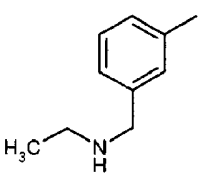
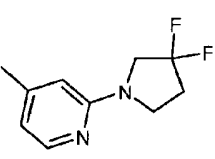
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.121			492	C
1.122			395	C
1.123			419	C
1.124			488	C
1.125			371	C
1.126			409	C

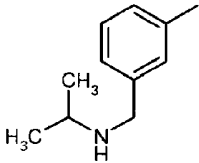
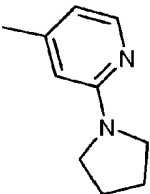
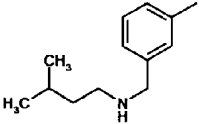
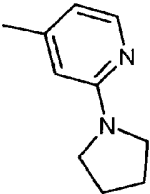
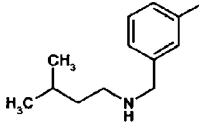
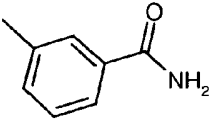
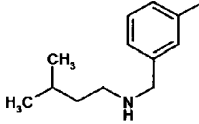
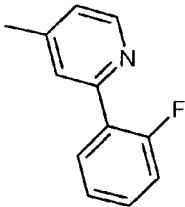
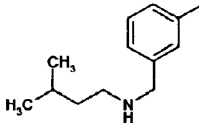
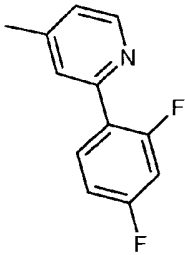
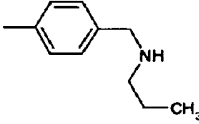
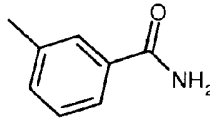
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.127			478	C
1.128			423	C
1.129			441	C
1.130			423	C
1.131			521	C

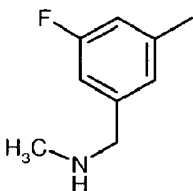
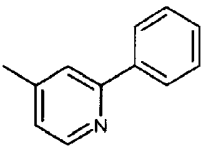
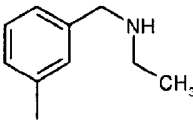
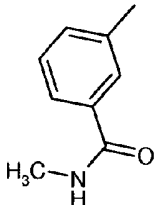
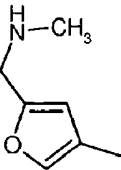
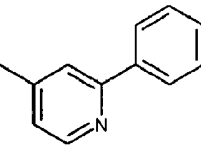
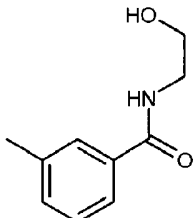
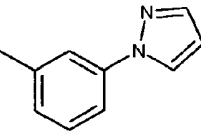
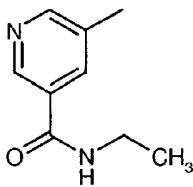
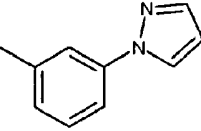
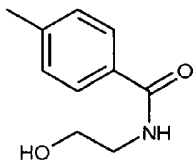
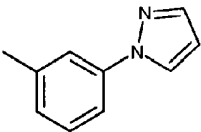
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.132			409	C
1.133			438	C
1.134			409	C
1.135			412	C
1.136			445	C
1.137			434	C

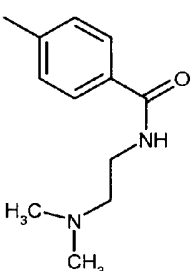
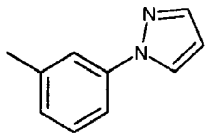
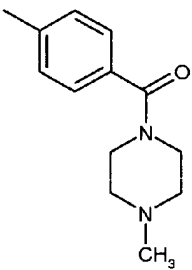
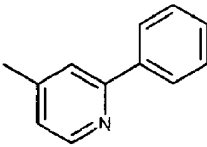
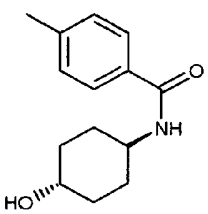
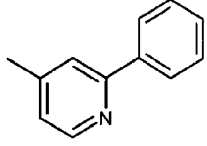
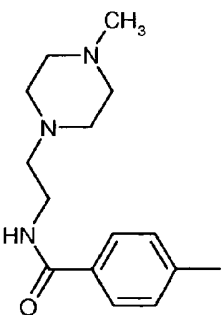
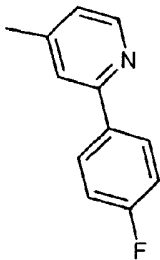
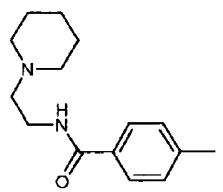
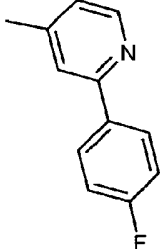
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.138			412	C
1.139			440	C
1.140			413	C
1.141			465	C
1.142			484	C
1.143			385	C

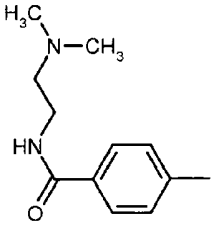
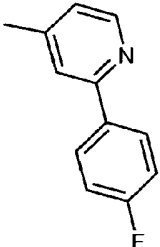
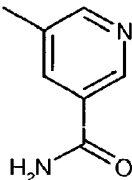
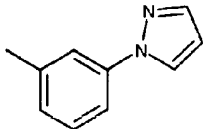
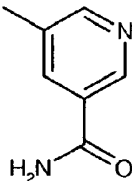
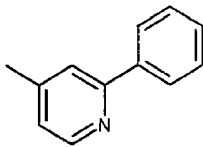
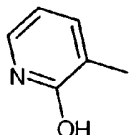
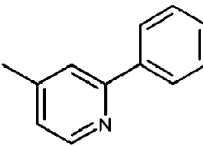
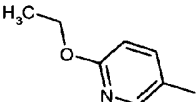
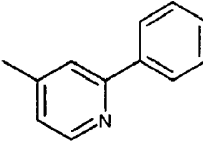
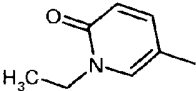
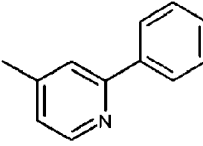
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.144			409	C
1.145			385	C
1.146			395	C
1.147			424	D
1.148			409	D
1.149			424	E

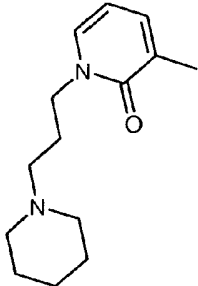
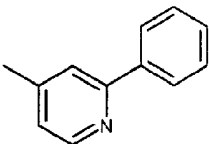
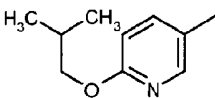
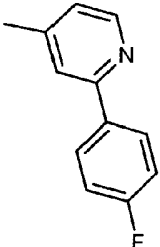
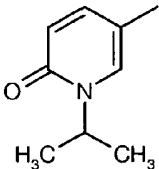
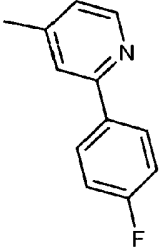
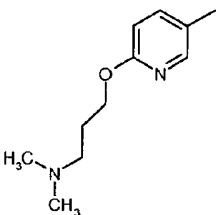
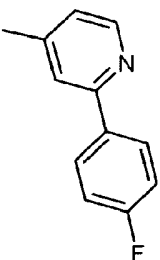
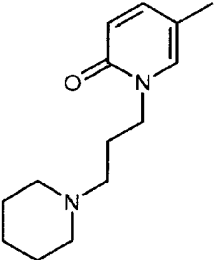
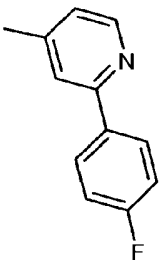
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.150			451	E
1.151			474	E
1.152			489	E
1.153			535	E
1.154			520	E

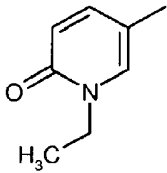
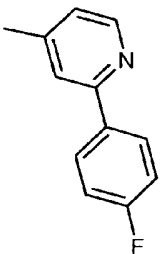
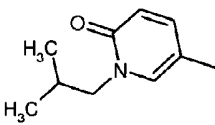
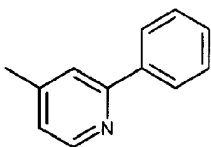
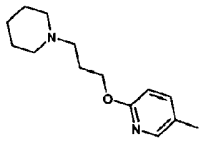
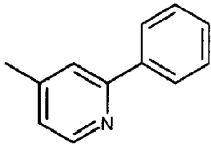
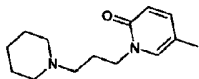
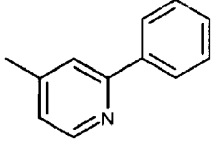
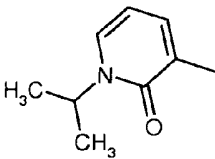
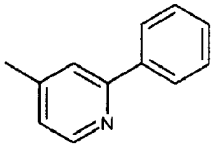
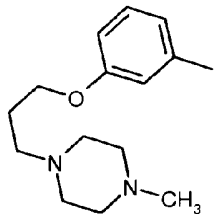
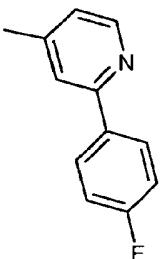
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.155			480	E
1.156			381	F
1.157			392	F
1.158			365	H
1.159			393	I
1.160			393	I

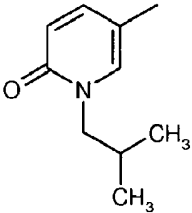
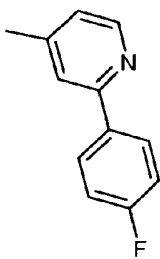
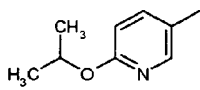
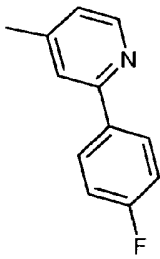
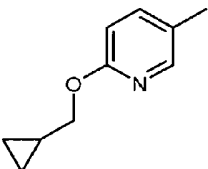
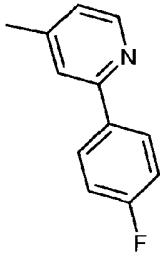
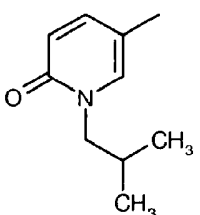
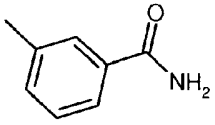
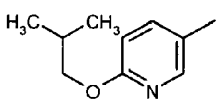
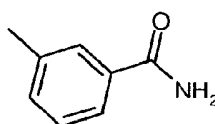
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.161			490	I
1.162			439	I
1.163			425	I
1.164			468	I
1.165			508	I

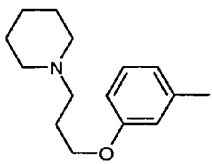
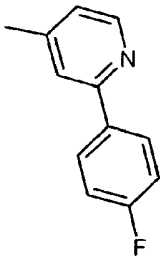
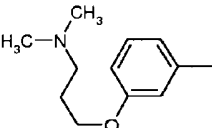
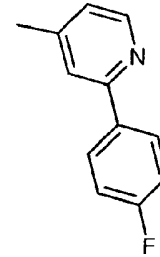
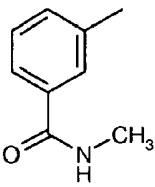
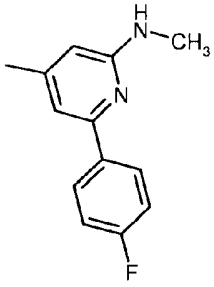
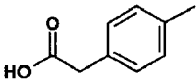
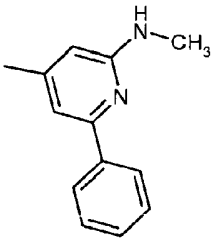
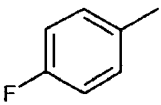
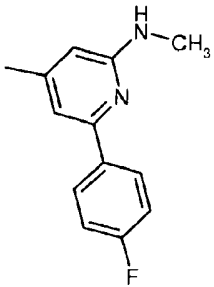
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.166			411	I
1.167			421	I
1.168			490	I
1.169			490	I
1.170			407	I
1.171			522	I

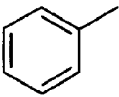
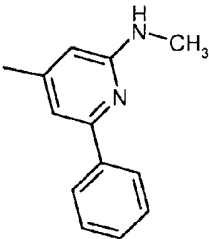
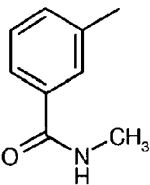
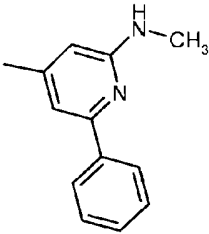
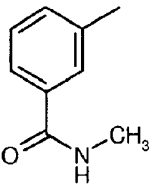
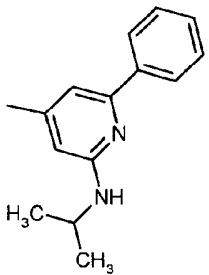
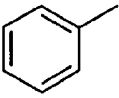
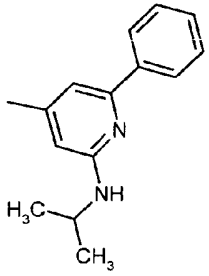
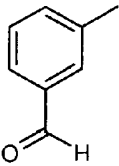
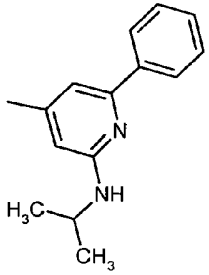
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.172			439	I
1.173			425	I
1.174			437	I
1.175			387	I
1.176			387	I

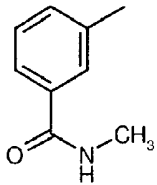
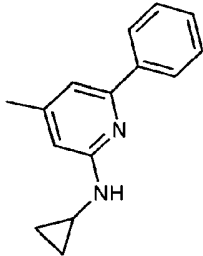
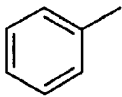
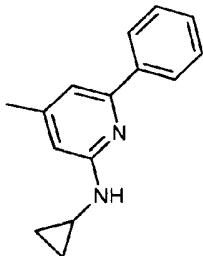
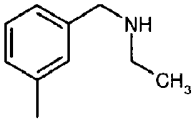
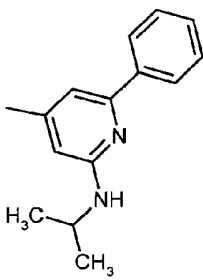
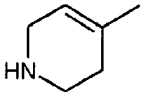
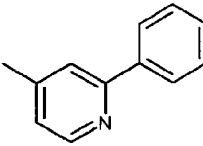
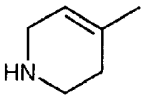
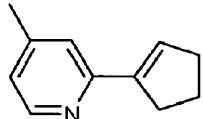
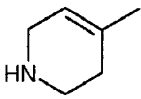
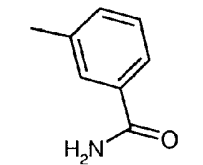
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.177			507	J
1.178			467	J
1.179			452	K
1.180			435	K
1.181			413	K

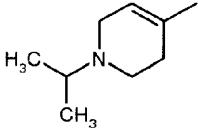
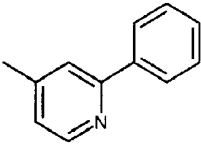
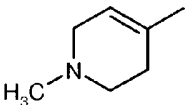
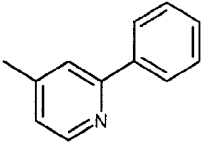
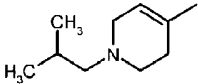
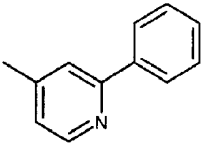
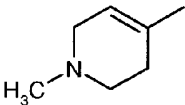
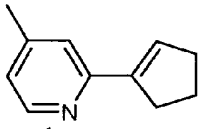
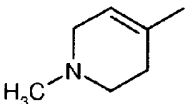
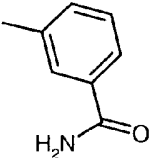
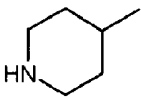
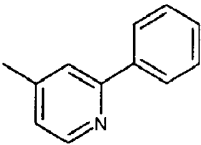
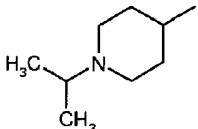
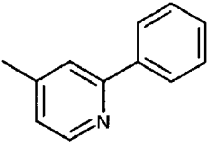
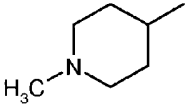
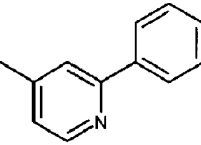
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.182			377	K
1.183			434	K
1.184			462	K
1.185			405	K
1.186			433	K

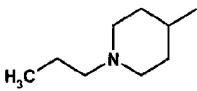
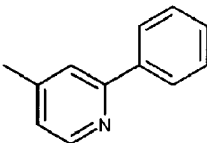
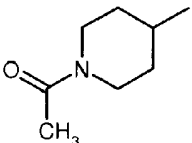
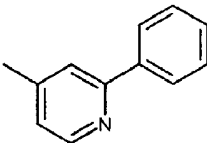
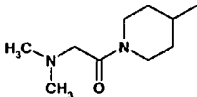
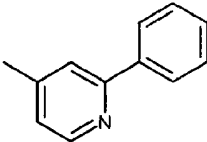
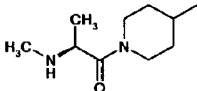
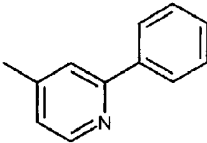
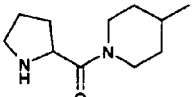
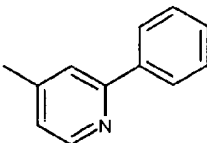
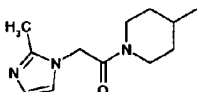
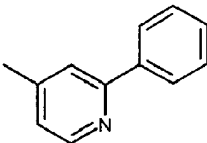
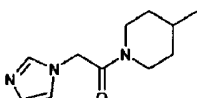
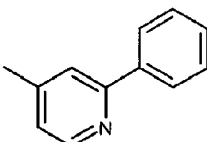
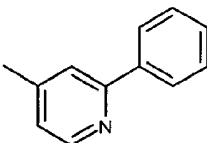
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.187			460	K
1.188			403	K
1.189			462	L
1.190			353	M
1.191			343	M
1.192			319	M

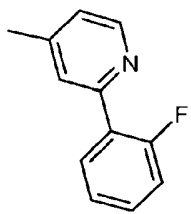
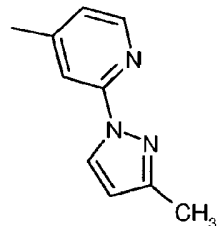
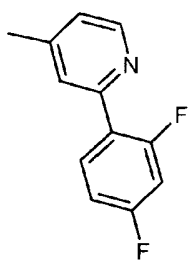
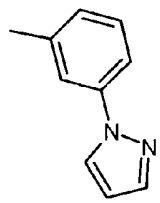
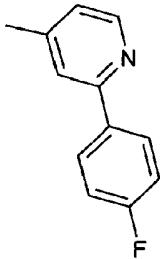
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.193			395	N
1.194			367	N
1.195			409	N
1.196			357	N
1.197			333	N
1.198			391	O
1.199			397	P
1.200			369	P

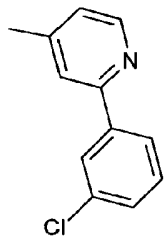
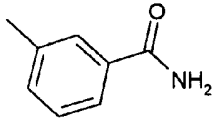
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.201			397	P
1.202			397	Q
1.203			440	Q
1.204			440	Q
1.205			452	Q
1.206			477	Q
1.207			463	Q
1.208	Cl		306	Int D

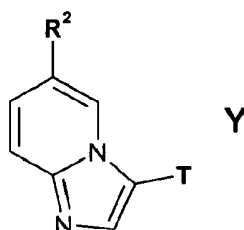
(continuação)

Ex.	R3	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.209	Cl		324	Int H
1.210	Cl		310	Int C
1.211	Cl		342	Int O
1.212	Cl		295	Int A
1.213	Cl		324	Int E

(continuação)

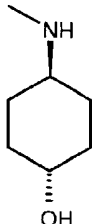
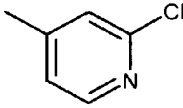
Ex.	R ³	T	[M+H] ⁺	Caminho
1.214	Cl		341	Int S
1.215	Cl		272	Int B

Ainda outros compostos exemplos da presente invenção incluem compostos de fórmula Y

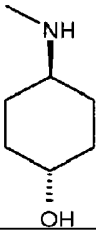
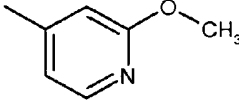
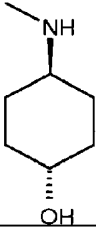
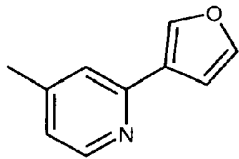
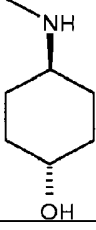
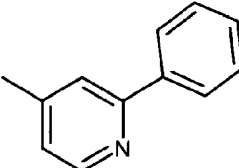
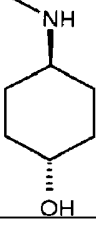
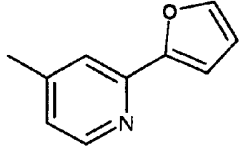
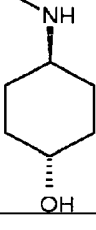
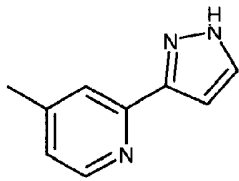
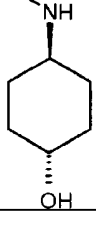
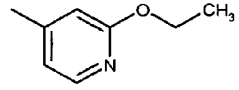
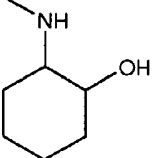
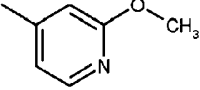


onde R² e T são conforme mostrado no Quadro 2 abaixo. O método de preparação vai ser descrito daqui em diante. Os compostos dos Exemplos 2.23-2.98 são exemplos de referência.

QUADRO 2

Ex.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.1			343 (345)

(continuação)

Ex.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.2			339
2.3			375
2.4			385
2.5			375
2.6			375
2.7			353
2.8			339

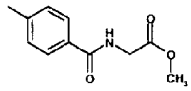
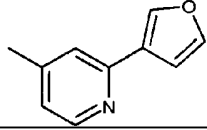
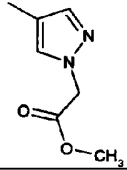
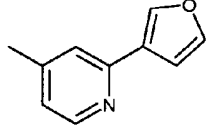
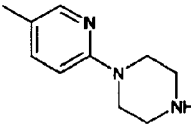
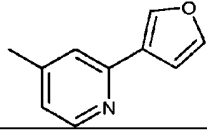
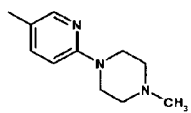
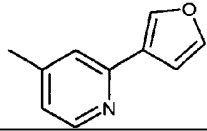
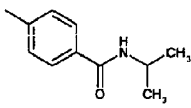
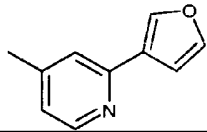
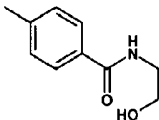
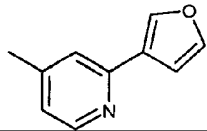
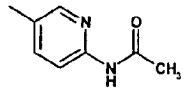
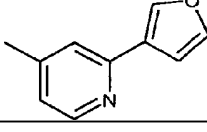
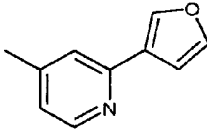
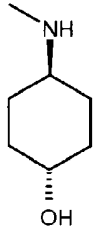
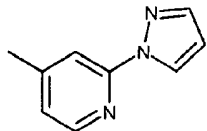
(continuação)

Ex.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.9			333
2.10			395
2.11			369
2.12			328
2.13			339
2.14			339
2.15			368
2.16			368
2.17			395
2.18			395
2.19			342

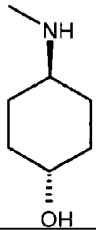
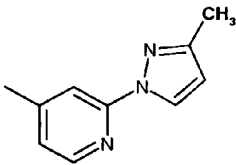
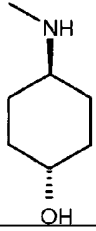
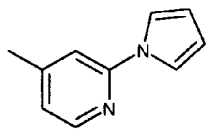
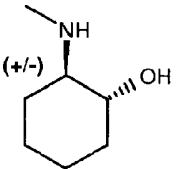
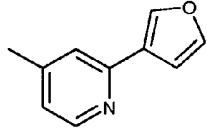
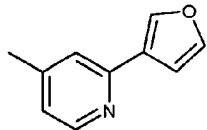
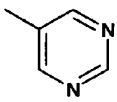
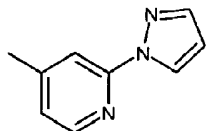
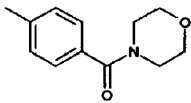
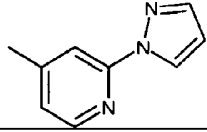
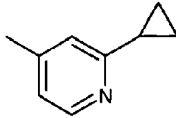
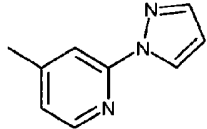
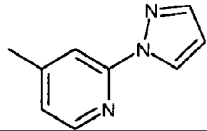
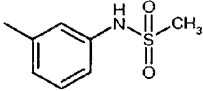
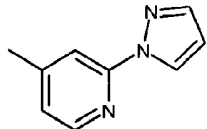
(continuação)

Ex.	R2	T	[M+H] ⁺
2.20			431
2.21			409
2.22			446
2.23			431
2.24			327
2.25			380
2.26			421
2.27			394
2.28			385

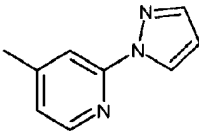
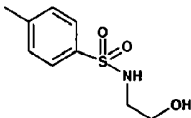
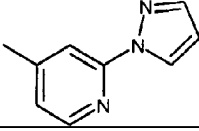
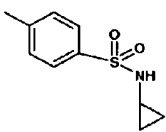
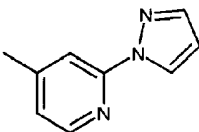
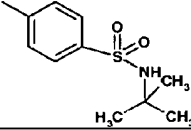
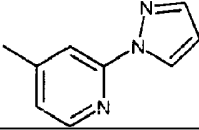
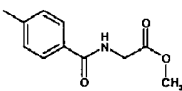
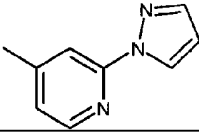
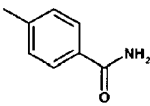
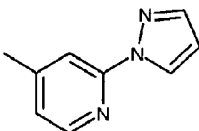
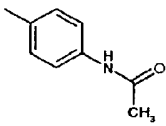
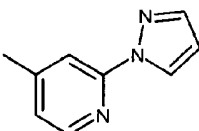
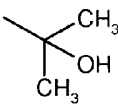
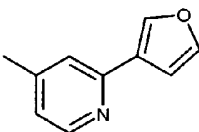
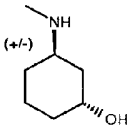
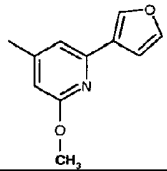
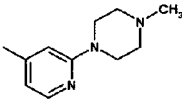
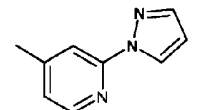
(continuação)

Ex.	R2	T	[M+H] ⁺
2.29			453
2.30			399
2.31			423
2.32			437
2.33			423
2.34			425
2.35			396
2.36			441
2.37			375

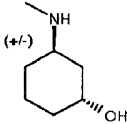
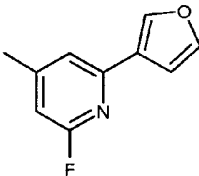
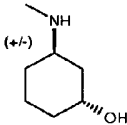
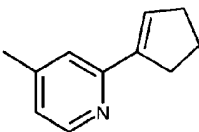
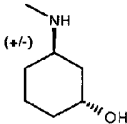
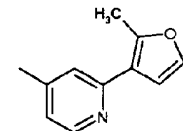
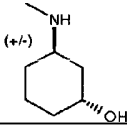
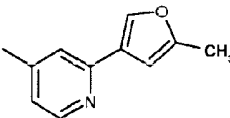
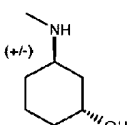
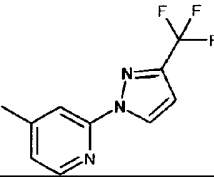
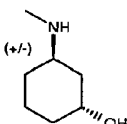
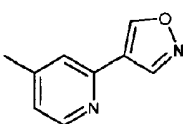
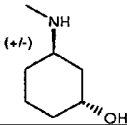
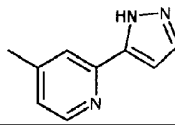
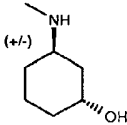
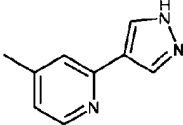
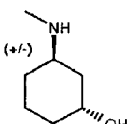
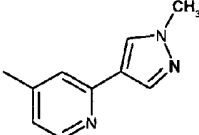
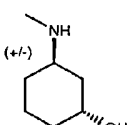
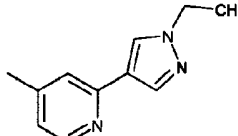
(continuação)

Ex.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.38			389
2.39			374
2.40			375
2.41	CF ₃		330
2.42			340
2.43			451
2.44			379
2.45			382
2.46			431

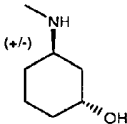
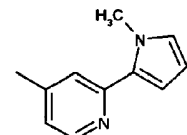
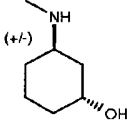
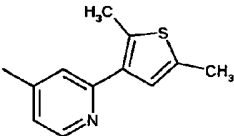
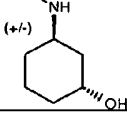
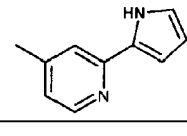
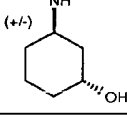
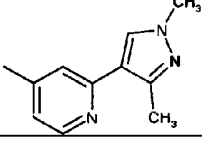
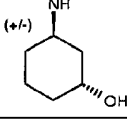
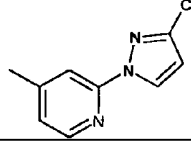
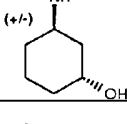
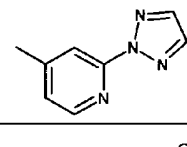
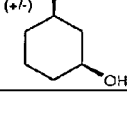
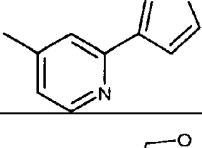
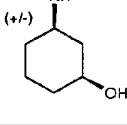
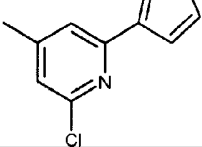
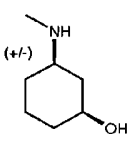
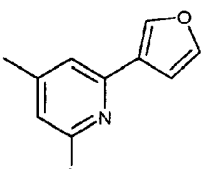
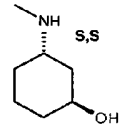
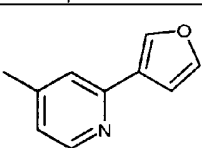
(continuação)

Ex.	R2	T	[M+H] ⁺
2.47			328
2.48			461
2.49			457
2.50			473
2.51			452
2.52			381
2.53			395
2.54			320
2.55			405
2.56			437

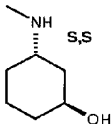
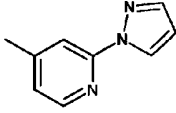
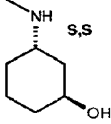
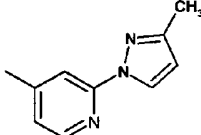
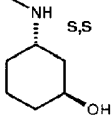
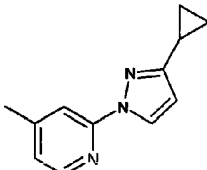
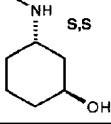
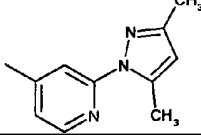
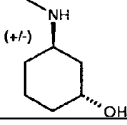
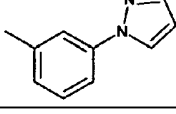
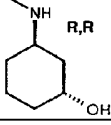
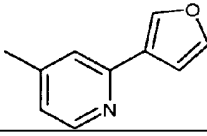
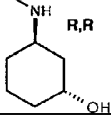
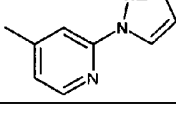
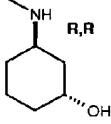
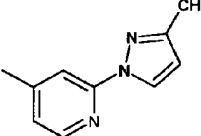
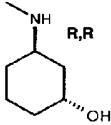
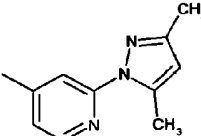
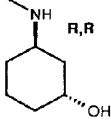
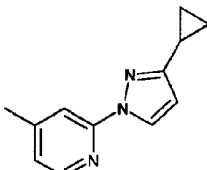
(continuação)

Ex.	R2	T	[M+H] ⁺
2.57			393
2.58			375
2.59			389
2.60			389
2.61			443
2.62			376
2.63			375
2.64			375
2.65			389
2.66			403

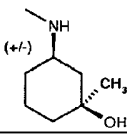
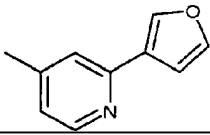
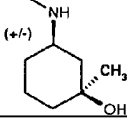
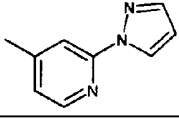
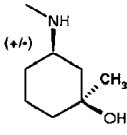
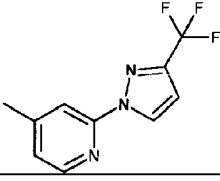
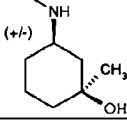
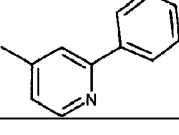
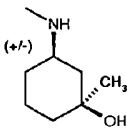
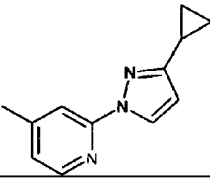
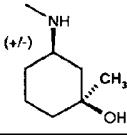
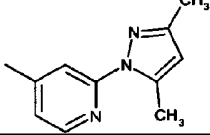
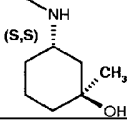
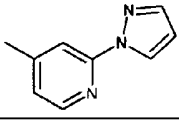
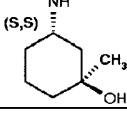
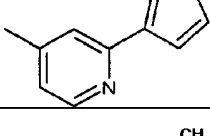
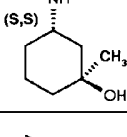
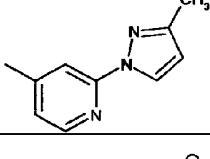
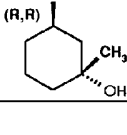
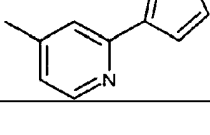
(continuação)

Ex.	R2	T	[M+H] ⁺
2.67			388
2.68			419
2.69			374
2.70			403
2.71			409 (411)
2.72			375
2.73			375
2.74			409 (411)
2.75			393
2.76			375

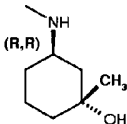
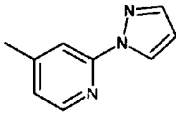
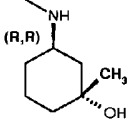
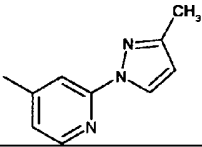
(continuação)

Ex.	R ₂	T	[M+H] ⁺
2.77			375
2.78			389
2.79			415
2.80			403
2.81			373
2.82			375
2.83			375
2.84			389
2.85			403
2.86			415

(continuação)

Ex.	R2	T	[M+H] ⁺
2.87			389
2.88			389
2.89			457
2.90			399
2.91			429
2.92			417
2.93			389
2.94			389
2.95			403
2.96			389

(continuação)

Ex.	R ²	T	[M+H] ⁺
2.97			389
2.98			403

CONDIÇÕES GERAIS:

Os espectros de massa são executados num sistema HPLC/Espetrómetro de Massa Agilent 1100 de acesso aberto usando ionização química à pressão atmosférica ou num sistema HPLC/Espetrómetro de Massa Waters 600/ZQ de acesso aberto usando ionização por electrospray. $[M+H]^+$ refere-se a massas moleculares monoisotópicas.

Salvo indicação em contrário, todos os materiais de partida são obtidos a partir de fornecedores comerciais e utilizados sem purificação adicional.

Abreviaturas:

BOP é hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfónio, DCM é diclorometano, DIBAL-H é hidreto de di-isobutilalumínio, DIPEA é N,N-di-isopropiletilamina, DME é dimetoxietano, DMF é dimetilformamida, Et₃N é a trietilamina, EtOAc é acetato de etilo, EtOH é etanol, H₂O é água, HATU é hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio, HPLC é

cromatografia líquida de alta eficiência, MgSO_4 é sulfato de magnésio, MeOH é metanol, NaOH é hidróxido de sódio, Na_2CO_3 é carbonato de sódio, NBS é N-bromossuccinimida, $\text{NH}_{3(g)}$ é amoníaco (gás), NMP é N-metilpirrolidona, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ é bis(dibenzilidenoacetona)paládio (0), Pd é paládio, K_2CO_3 é carbonato de potássio e RT é temperatura ambiente.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS EXEMPLOS

CAMINHO A

EXEMPLO 1.1

3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il- -imidazo[1,2-a]piridina

7-Cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]-piridina (Intermediário AA) (1 eq, 0,214 mmol, 70 mg) e ácido 3-piridina-borónico (1 eq, 0,214 mmol, 26,1 mg) é dissolvido em DME (3 mL), EtOH (1 mL) e água (1,5 mL) e Na_2CO_3 (2 eq, 0,427 mmol, 53,0 mg) é adicionado. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,06 eq, 0,01 mmol, 15 mg) é adicionado e a mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 15 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para se obter 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina na forma dum sólido castanho claro, $[\text{M}+\text{H}]^+=338$.

Estes exemplos, nomeadamente

3-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-
-benzamida (Ex. 1.2),

7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-
-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.3),

3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.4),

7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.5),

7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-
-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.6),

7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-
-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.7),

5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-nicotinonitrilo (Ex. 1.8),

3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-benzaldeído (Ex. 1.9),

éster de etilo do ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico (Ex. 1.10),

éster de etilo do ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico (Ex. 1.11),

éster de etilo do ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico (Ex. 1.12),

3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ex. 1.13),

N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.14),

N-metil-3-[3-(2-*m*-tolil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.15),

3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-fenilamina (Ex. 1.16),

3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.17),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.18),

4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-benzaldeído (Ex. 1.19),

3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.20),

7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.21),

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1-metil-1H-
-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.22),

N-metil-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzamida (Ex. 1.23),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.24),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-4-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.25),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-metil-1H-
-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.26),

3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-metil-1H-
-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.27),

3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-metil-1H-
-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.28),

7-(3-fluoro-fenil)-3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.29),

3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.30),

3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ex. 1.31),

7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.32),

5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.33),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.34),

dimetil-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-fenil}-amina (Ex. 1.35),

7-(3-fluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.36),

5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.37),

7-fenil-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridina (Ex. 1.38),

7-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.39),

3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ex. 1.40),

3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ex. 1.41),

3-(2-ciclo-hex-1-enil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.42),

3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
il]-fenilamina (Ex. 1.43),

dimetil-(5-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-2-il)-amina (Ex. 1.44),

N-metil-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.45),

3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzaldeído (Ex. 1.46),

3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il}-benzaldeído (Ex. 1.47),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.48),

7-(3,5-difluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.49),

7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.50),

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(6-metoxi-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.51),

7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-
-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.52),

3-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il]-7-(6-mor-
folin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.53),

3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzaldeído (Ex. 1.54),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(3-piperidin-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.55),

3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.56),

3-fluoro-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-fenol (Ex. 1.57),

3-{3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ex. 1.58),

3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-
-il-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.59),

3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-7-
-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.60),

N-metil-3-{3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzamida (Ex. 1.61),

3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.62),
(5-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il}-piridin-2-il)-dimetil-amina (Ex. 1.63),
(3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-dimetilamina (Ex. 1.64),
3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metoxi-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.65),
(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-dimetilamina (Ex. 1.66),
metil-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzil)-amina (Ex. 1.67),
{3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-metil-amina (Ex. 1.68),
(4-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il}-fenil-(4-metil-piperazin-1-il)-
-metanona (Ex. 1.69),
ácido {4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-fenil}-acético (Ex. 1.70),
ácido {4-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-acético (Ex. 1.71),
3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-furan-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.72),
3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1H-pirazol-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.73),
3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-tiofen-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.74),
3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(3-fluoro-
-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.75),

3-fluoro-N-metil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.76),

3-fluoro-5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ex. 1.77),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-pirimidin-5-il-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.78),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1,3,5-trimetil-
-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.79),

(3-fluoro-5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-fenil)-metanol (Ex. 1.80),

3-fluoro-5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-metil-amina (Ex. 1.81),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(1-piperidin-4-
-il-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.82),

metil-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-furan-2-ilmetil}-amina (Ex. 1.83),

7-(3-cloro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.84),

7-(6-fluoro-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.85),

ácido 3-fluoro-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico (Ex. 1.86),

7-(3,4-difluoro-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.87),

7-(3-fluoro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.88),

7-(2-fluoro-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.89),

7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.90),

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-fenil-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.91),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(2-trifluoro-metil-piridin-
-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.92),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-2-il-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.93),

7-(2-metil-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.94),

éster de etilo do ácido {2-fluoro-4-[3-(2-fenil-pi-
-ridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-acético,
(Ex. 1.95),

N-metil-3-{3-[2-(3-metil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.96),

3-{3-[2-(4,4-dimetil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ex. 1.97),

etil-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-fenil}-amina (Ex. 1.98),

5-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.99),

7-(2-metoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.100),

ácido {2-fluoro-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-acético (Ex. 1.101),

3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-fenol (Ex. 1.102),

éster de *terc*-butilo do ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-
-1-carboxílico (Ex. 1.103) e

éster de *terc*-butilo do ácido 4-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (Ex. 1.104),

são preparados por um método análogo ao de 3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.1) a partir do intermediário apropriado e substituindo o ácido 3-piridina-borónico pelo ácido borónico apropriado.

CAMINHO B

EXEMPLO 1.105

N-Metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida

3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridina-7-il)-N-metil-benzamida (Intermediário AE) (1 eq, 0,303 mmol, 100 mg) e ácido 3-(1H-pirazolil)-fenilborónico (1,3 eq, 0,394 mmol, 74 mg) são dissolvidos em DME (3 mL) e água (0,8 mL) e Na₂CO₃ (3 eq, 0,909 mmol, 96,3 mg) é adicionado. PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 eq, 0,015 mmol, 10,6 mg) é adicionado e a mistura de reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para produzir N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida na forma dum sólido castanho claro; [M+H]⁺ = 395.

Estes exemplos, nomeadamente

3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-4-il-imidazo-
[1,2-a]piridina (Exemplo. 1.106),

3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
-benzamida (Ex. 1.107),

2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-
-il)-fenol (Ex. 1.108) e

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.109)

são preparados por um método análogo ao da N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.105) utilizando o intermediário apropriado e substituindo o ácido 3-(1H-pirazolil)-fenilborónico pelo ácido borónico apropriado.

CAMINHO C

EXEMPLO 1.110

7-[3-(4-Metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina

A uma solução de 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzaldeído (Ex. 1.9) (1 eq, 0,110 mmol, 40 mg) em DCM (2 mL) é adicionada metil-piperazina (2 eq, 0,220, 0,24 mL) e a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Após este tempo triacetoxi-hidretoborato de sódio (1,5 eq, 0,165 mmol, 36,7 mg) e ácido acético (0,1 mL) são adicionados à mistura de reação e esta é agitada durante mais uma hora. A reação é diluída com EtOAc e a fase orgânica é lavada com NaHCO₃. A camada aquosa é ainda extraída com EtOAc. As camadas

orgânicas combinadas são lavadas com solução salina, secas sobre MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido em vácuo. A mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com m coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para dar 7-[3-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina na forma de forma de um sólido amarelo; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449$.

Estes exemplos, nomeadamente

7-[4-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina (Ex. 1.111),

7-[3-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina (Ex. 1.112),

7-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina (Ex. 1.113),

N,N-dimetil-N'-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-propano-1,3-diamina (Ex. 1.114),

N,N-dimetil-N'-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-etano-1,2-diamina (Ex. 1.115),

7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina (1,116 Ex.),

N'-(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il})N,N-dimetil-propano-1,3-diamina (Ex. 1.117),

N,N-dimetil-N'-{4-[3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-propano-1,3-diamina (Ex. 1.118),

N,N-dimetil-N'-{4-[3-(3-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-propano-1,3-diamina (Ex. 1.119),

[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-amina (Ex. 1.120),

[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-{4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-amina (Ex. 1.121),

{3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-etil-amina (Ex. 1.122),

{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-propil-amina (Ex. 1.123),

{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-(2-piperidin-1-il-etil)-amina (Ex. 1.124),

3-[7-(3-etilaminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.125),

etil-(3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-amina (Ex. 1.126),

3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.127),

etil-(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-amina (Ex. 1.128),

(3-{3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-etilamina (Ex. 1.129),

etil-(3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-amina (Ex. 1.130),

(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-benzil)-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-amina (Ex. 1.131),

{3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-isopropilamina (Ex. 1.132),

N'-(3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
(Ex. 1.133),

{3-[3-(2-ciclo-hex-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-etil-amina (Ex. 1.134),

etil-(3-{3-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-amina (Ex. 1.135),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(4-piperidin-1-ilmetil-
-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.136),

(3-{3-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-etil-amina (Ex. 1.137),

isopropil-{3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-amina (Ex. 1.138),

(3-metil-butil)-{3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-amina (Ex. 1.139),

3-(7-{3-[(3-metil-butilamino)-metil]-fenil}-imidazo-
[1,2-a]piridin-3-il)-benzamida (Ex. 1.140),

(3-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-
-a]piridin-7-il]-benzil)-(3-metilbutil)amina (Ex. 1.141),

N'-(3-{3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
(Ex. 1.142),

3-[7-(4-propilaminometilo-fenil)-imidazo[1,2-a]-
piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.143),

{3-fluoro-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzil}-metil-amina (Ex. 1.144),

3-[7-(3-etilaminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-
-il]-N-metil-benzamida (Ex. 1.145) e

etil-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-furan-2-ilmetil}-amina (Ex. 1.146),

são preparados por um método análogo ao de 7-[3-(4-metil-piperazina-1-ilmetil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina (Ex. 1.110) usando o intermediário apropriado e substituindo metil-piperazina pela amina apropriada.

CAMINHO D

EXEMPLO 1.147

N-(2-Hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo- -[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida

Éster de etilo do ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico (Ex. 1.10) (1 eq, 0,098 mmol, 40 mg) e etanol-amina (10 eq, 0,98 mmol, 0,06 mL) são dissolvidos em EtOH (2 mL) e é adicionado K_2CO_3 (1,5 eq, 0,147 mmol, 20,3 mg). A mistura de reação é agitada durante 5 h a 55 °C. O solvente é removido em vácuo e a reação é purificado por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para se obter N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida na forma dum sólido branco, $[M+H]^+ = 424$.

N-Etil-5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-nicotinamida (Ex. 1.148) é preparado por um método análogo ao de N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina-7-il]-benzamida (Ex. 1.147), utilizando o composto de éster apropriado e substituindo o etanol-amina com a amina apropriada.

CAMINHO E

EXEMPLO 1.149

**N-(2-Hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-
-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida**

4-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico (Ex. 1.11) (1 eq, 0,086 mmol, 35 mg) e etanolamina (10 eq, 0,86 mmol, 0,05 mL) são dissolvidos em EtOH (2 mL) e K₂CO₃ (1,5 eq, 0,128 mmol, 17,7 mg) é adicionado. A mistura de reação é agitada durante 5 h a 55 °C. O solvente é removido em vácuo e a reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para se obter N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida na forma dum sólido branco; [M+H]⁺ = 424.

Estes compostos, nomeadamente

N-(2-dimetilamino-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.150),

(4-metil-piperazina-1-il)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.151),

N-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.152),

4-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-N-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-benzamida (Ex. 1.153),

4-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-benzamida (Ex. 1.154) e

N-(2-dimetilamino-etil)-4-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-benzamida (Ex. 1.155) são preparados por um método análogo ao de N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.149) usando o composto éster apropriado e substituindo a etanolamina pela amina apropriada.

CAMINHO F

EXEMPLO 1.156

5-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]- -nicotinamida

5-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinonitrilo (Ex. 1.8) (1 eq, 0,099 mmol, 40 mg) e hidróxido de potássio (10 eq, 0,99 mmol, 64,8 mg) são dissolvidos em ^tBuOH (2 mL) e a mistura de reação é aquecida a 85 °C durante 1,5 h. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é diluída com NaHCO₃. A fase aquosa é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com água salgada, seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até à secura. A mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com DCM/MeOH 9/1 para se obter 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida na forma dum sólido amarelo; [M+H]⁺ = 381.

5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida (Ex. 1.157) é preparada por um

método análogo ao de 5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il]-nicotinamida (Ex. 1.156) usando o intermediário apropriado.

CAMINHO H

EXEMPLO 1.158

3-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]- -piridin-2-ol

7-(2-Metoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.100) (1 eq, 0,38 mmol, 145 mg) é dissolvida em EtOH (0,5 mL) e HCl (37% em H₂O, 0,04 eq, 0,015 mmol, 0,5 mL) é adicionado. A reação é aquecida em refluxo durante 3 horas e é arrefecida até à temperatura ambiente antes de ser adicionada H₂O. O pH é ajustado a 7 com a adição de NaOH (4 N) e a suspensão é filtrada. O sólido é lavado com uma mistura de H₂O/EtOH 4:1 e seco em vácuo para se obter 3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-2-ol na forma dum óleo amarelo claro; [M+H]⁺ = 365.

CAMINHO I

EXEMPLOS 1.159 E 1.160

7-(6-Etoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo- [1,2-a]piridina e 1-Etil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)- -imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona

5-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.37) (1 eq, 0,096 mmol ,

35 mg), iodoetano (1,5 eq, 0,144 mmol, 22,5 mg), iodeto de sódio (1,5 eq, 0,155 mmol, 21,5 mg) e carbonato de cério (2,99 eq, 0,287 mmol, 93,6 mg) foram dissolvidos em DMF (2 mL) e aquecidos a 60 °C durante 16 h. A mistura de reação é diluída com CH₂Cl₂ e lavada com Na₂CO₃. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até à secura. A mistura da reação é purificada por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com DCM/MeOH 8/2, para se obter 7-(6-etoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma dum sólido amarelo, [M+H]⁺ = 393 e 1-etil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona na forma dum sólido amarelo, [M+H]⁺ = 393.

Estes compostos, nomeadamente

3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.161),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-isobutoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (1,162 Ex.),

5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-1-isopropil-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.163),

[3-(5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il}-piridin-2-iloxi)-propil]-dimetil-amina (Ex. 1.164),

5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il}-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.165),

1-etil-5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il}-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.166),

1-isobutil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.167),

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.168),

5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.169),

1-isopropil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.170),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil}-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.171),

5-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-1-isobutil-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.172),

3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.173),

7-(6-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.174),

3-[7-(1-isobutil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.175) e

3-[7-(6-isobutoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.176)

são preparados por um método análogo ao da 7-(6-etoxi-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina e da 1-etil-5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-1H-piridin-2-ona (Ex. 1.159 e Ex. 1.160) usando o intermediário apropriado e o haleto de alquilo apropriado.

CAMINHO J

EXEMPLO 1.177

3-[2-(4-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina

3-{3-[2-(4-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-7-il}-fenol (Ex. 1.102) (1 eq, 0,131 mmol 50 mg), mono-hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina (2,0 eq, 0,262 mmol, 53,7 mg) e carbonato de potássio (3,0 eq, 0,394 mmol, 54,4 mg) são dissolvidos em DMF (4 mL) e aquecidos a 60 °C durante 16 h. A mistura de reação é diluída com CH₂Cl₂ e lavada com NaHCO₃ e água salgada. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada até à secura. A mistura da reação é purificada por cromatografia "flash" sobre sílica, eluindo com DCM/MeOH 7/3 para produzir 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina na forma dum sólido amarelo; [M+H]⁺ = 507.

[3-(3-{3-[2-(4-Fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-fenoxi)-propil]-dimetil-amina (Ex. 1.178) é preparado por um método análogo ao de 3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-[3-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.177) usando cloreto de 3-dimetilamino-1-propilo·HCl em vez de mono-hidrocloreto de 1-(3-cloropropil)piperidina.

CAMINHO K

EXEMPLO 1.179

**3-{3-[2-(4-Fluoro-fenil)-6-metilamino-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-benzamida**

[4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-metilamina (Intermediário YE) (1 eq, 0,093 mmol, 46 mg) e ácido 3-metil-aminocarbonil-fenilborónico (1,1 eq, 0,103 mmol, 18,4 mg) são dissolvidos em dioxano (1 mL), EtOH (1 mL) e água (0,5 mL) e K₂CO₃ (2 eq, 0,187 mmol, 25,8 mg) é adicionado. Pd(PPh₃)₄ (0,1 eq, 0,009 mmol, 10,8 mg) é adicionada e a mistura de reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 140 °C, por 20 min. O solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para se obter a 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-6-metilamino-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-benzamida na forma dum sólido amarelo claro; [M+H]⁺ = 592.

Estes exemplos, nomeadamente

ácido {4-[3-(2-metilamino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-acético (Ex. 1.180),

{6-(4-fluoro-fenil)-4-[7-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-2-il}-metil-amina (Ex. 1.181),

metil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Ex. 1.182),

N-metil-3-[3-(2-metilamino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida (Ex. 1.183),

3-[3-(2-isopropilamino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ex. 1.184),
isopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Ex. 1.185),
3-[3-(2-isopropilamino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzaldeído (Ex. 1.186),
3-[3-(2-ciclopropilamino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-N-metil-benzamida (Ex. 1.187) e
ciclopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Ex. 1.188),
são preparados por um método análogo ao de 3-{3-[2-(4-fluoro-fenil)-6-metilamino-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-N-metil-benzamida (Ex. 1.179) a partir do intermediário apropriado e substituindo o ácido 3-metil-aminocarbonil-fenilborónico pelo ácido borónico apropriado.

CAMINHO L

EXEMPLO 1.189

{4-[7-(3-Etilaminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fenil-piridin-2-il}-isopropil-amina

A uma solução de 3-[3-(2-isopropilamino-6-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzaldeído (Ex. 1.186) (1 eq, 0,055 mmol, 30 mg) em MeOH (2 mL) adiciona-se etilamina (10 eq, 0,55, 0,27 mL) e ácido acético (2 eq, 0,11 mmol, 6,59 mg) e a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Após este tempo, triacetoxi-hidretoborato de sódio (5 eq, 0,27 mmol, 58,2 mg) é adicionado à mistura de reação e agita-se durante mais 2 h.

A reação é diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica é lavada com NaHCO_3 . A camada aquosa é ainda extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido em vácuo. A mistura da reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para produzir {4-[7-(3-etilaminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-6-fenil-piridin-2-il}-isopropil-amina na forma dum sólido amarelo claro; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462$.

CAMINHO M

EXEMPLO 1.190

3-(2-Fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

Éster de *terc*-butilo do ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carboxílico (Ex. 1.103) (1,0 eq, 0,2 mmol, 90 mg) é dissolvido em dioxano/MeOH (1 mL, 1 mL) e HCl (4 M em dioxano, 10,0 eq, 2,0 mmol, 0,5 mL) é adicionado. A reação é agitada à temperatura ambiente durante 16 h. O solvente é removido em vácuo para dar 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma de um sólido amarelo; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353$.

Estes exemplos, nomeadamente

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.191) e

3-[7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.192)

são preparados por um método análogo ao da 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (Ex. 1.190) a partir do intermediário adequado.

CAMINHO N

EXEMPLO 1.193

7-(1-Isopropil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

A uma solução de 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.190) (1,0 eq, 0,2 mmol, 90 mg) em MeOH (2 mL) é adicionada acetona (10 eq, 1,04, 0,76 mL) e ácido acético (2 eq, 0,21 mmol, 0,1 mL) e a mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Após este tempo, triacetoxi-hidretoborato de sódio (5 eq, 0,52 mmol, 116 mg) é adicionado à mistura de reação e agita-se durante mais 2 h. A reação é diluída com CH₂Cl₂ e a fase orgânica é lavada com NaHCO₃. A camada aquosa é ainda extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre MgSO₄, filtradas e o solvente foi removido em vácuo. A mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para produzir 7-(1-isopropil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma dum sólido amarelo claro; [M+H]⁺ = 395.

Estes exemplos, nomeadamente

7-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.194),

7-(1-isobutil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.195),

3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-7-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.196) e

3-[7-(1-metil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzamida (Ex. 1.197)

são preparados por um método análogo ao do ácido 7-(1-isopropil-1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.193) a partir do intermediário apropriado e substituindo acetona pelo reagente apropriado.

CAMINHO O

EXEMPLO 1.198

3-(2-Fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina

3-(2-Fenil-piridin-4-il)-7-(1,2,3,6-tetra-hidro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.190) (1,0 eq, 1,15 mmol, 0,51 g) dissolvido em MeOH (20 mL) e Pd/C (10%, 1,15 eq, 1,32 mmol, 140 mg) e a mistura de reação é hidrogenada à temperatura ambiente durante 16 horas (pressão de 4 bar). O sólido é removido por filtração e o solvente é evaporado até à secura para dar 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina na

forma de um sólido amarelo claro que não requer qualquer purificação adicional; $[M+H]^+ = 391$.

CAMINHO P

EXEMPLO 1.199

7-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)- -imidazo[1,2-a]piridina

A uma solução de 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.198) (1,0 eq, 0,16 mmol, 80 mg) em MeOH (2 mL) adiciona-se acetona (10 eq, 1,6 mmol, 0,12 mL) e ácido acético (2 eq, 0,33 mmol, 0,19 mL) e a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 30 min. Após este tempo, triacetoxi-hidretoborato de sódio (5 eq, 0,82 mmol, 183 mg) é adicionado à mistura de reação e agita-se durante mais 2 h. A reação é diluída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica é lavada com $NaHCO_3$. A camada aquosa é ainda extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente é removido em vácuo. A mistura da reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para dar 7-(1-isopropil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma de um sólido amarelo claro; $[M+H]^+ = 397$.

Estes exemplos, nomeadamente

7-(1-metil-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.200) e

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-(1-propil-piperidin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (1,201 Ex.),

são preparados por um método análogo ao de 7-(1-isopropil-
-piperidin-4-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridina (Ex. 1.199), a partir a partir do intermediário
apropriado e substituindo a acetona com o reagente
apropriado.

CAMINHO Q

EXEMPLO 1.202

1-{4-[3-(2-Fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]- -piperidin-1-il)-etanona

A uma solução de 3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-
-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.198) (1,0 eq,
0,20 mmol, 80 mg) em CH₂Cl₂ (2 mL) é adicionada trietil-
amina (3 eq, 0,61 mmol, 0,09 mL) e cloreto de acetilo
(1,5 eq, 0,31 mmol, 0,02 mL) e a mistura de reação é
agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de
reação é vertida em NaHCO₃ (50 mL) e a fase orgânica é
extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas são
lavadas com água salgada, secas sobre MgSO₄, filtradas e o
solvente é removido em vácuo. A mistura da reação é
purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com
DCM/MeOH 9:1 para se obter 1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina-7-il]-piperidin-1-il}-etanona, na
forma dum sólido branco, [M+H]⁺ = 397.

Estes exemplos, nomeadamente

2-dimetilamino-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona (Ex. 1.203),

(S)-2-metilamino-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona (Ex. 1.204),

{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-1-il}-pirrolidin-2-il-metanona (Ex. 1.205),

2-(2-metil-imidazol-1-il)-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-1-il} (Ex. 1.206) e

2-imidazol-1-il-1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona (Ex. 1.207)

são preparados por um método análogo ao da 1-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piperidin-1-il}-etanona (Ex. 1.202), substituindo o cloreto de acetilo com o cloreto de acilo apropriado.

EXEMPLOS 1.208-1.215

Estes compostos, nomeadamente

7-cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.208 = Intermediário DA),

7-cloro-3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.209 = Intermediário DD),

7-cloro-3-[3-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.210 = Intermediário AC),

7-cloro-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 1.211 = Intermediário DK),

7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]-
piridina (Ex. 1.212 = Intermediário AA),

7-cloro-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex. 1.213 = Intermediário DB),

7-cloro-3-[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridina (1.214 Ex. = Intermediário DN) e

3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzamida (Ex.
1.215 = Intermediário AB)

são preparados de acordo com os métodos descritos na secção
de intermediários.

EXEMPLO 2.1

**[4-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino]-ciclo-hexanol**

**Passo 1: 4-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-
-ciclo-hexanol**

Iodeto de cobre (I) (0,1 eq, 1,45 g, 7,68 mmol) e
fosfato de potássio tribásico (2 eq, 0,153 mol, 32,5 g) são
agitados à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon
durante a adição de 3-bromo-6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina
(Intermediário F) (25 g, 77 mmol, 1 eq) em álcool
isopropílico (200 mL), etileno glicol (2 eq, 0,153 mol,
8,5 mL) e, finalmente, ácido *trans*-4-aminociclo-hexanol
(2 eq, 17,5 g, 153 mmol). A mistura reacional é aquecida a
80 °C durante 40 horas. A maior parte do solvente é
removida em vácuo e o resíduo é diluído com água (500 mL) e
extraído com EtOAc (3 × 500 mL). As porções orgânicas
combinadas são secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. A

purificação por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com MeOH 0-15% em EtOAc dá 4-(3-bromo-imidazo[1,2-a]-piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol; $[M+H]^+ = 310$ (312).

Passo 2: [4-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

A uma solução de 4-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (1 eq, 9,6 mmol, 3 g), ácido 3-cloropirid-4-il-borónico (1,05 eq, 10,1 mmol, 1,6 g), Na_2CO_3 (2 eq, 19 mmol, 2 g) em dioxano (45 mL) e água (13,5 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 0,96 mmol, 679 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H_2O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com 0-10% de MeOH em EtOAc para dar o composto mencionado em título; $[M+H]^+ = 343/345$.

EXEMPLO 2.2

[4-[3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

Este composto é preparado analogamente ao Exemplo 2.1, substituindo o ácido 3-cloropirid-4-il-borónico (Passo 2) pelo ácido borónico apropriado.

EXEMPLO 2.3**4-(3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol**

A [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Exemplo 2.1) (1 eq, 100 mg, 0,29 mmol), ácido 3-furilborónico (1,05 eq, 0,3 mmol, 34 mg), Na₂CO₃ (2 eq, 0,58 mmol, 62 mg) em etanol (2 mL) e H₂O (0,7 mL), sob atmosfera inerte é adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,1 eq, 0,029 mmol, 21 mg). A reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 80 °C durante 2 horas. A mistura é diluída com H₂O (5 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com metanol 0-2,5% em EtOAc para produzir o composto mencionado em título; [M+H]⁺ 375.

EXEMPLOS 2.4-2.6

Estes exemplos, nomeadamente

4-(3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Ex. 2.4)

4-(3-(2-furanil-piridina-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Exemplo 2.5) e

4-{3-[2-(1H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.6)

são preparados de forma análoga ao Exemplo 2.3, substituindo o ácido 3-furilborónico pelo ácido borónico apropriado.

EXEMPLO 2.7**[4-[3-(2-Etoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

Cs_2CO_3 (5 eq, 1,45 mmol, 480 mg) e peneiros moleculares de 4Å (400 mg) são agitados numa mistura de DMSO (5 mL) e etanol (5 eq, 0,8 mL). A esta suspensão é adicionado [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Exemplo 2.1) (1 eq, 100 mg, 0,29 mmol). A reação é aquecida a 120 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H_2O (20 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO_4) e concentradas em vácuo para dar um óleo azul. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em sílica eluindo com metanol a 0-10% em EtOAc. O resíduo resultante é carregado num cartucho de SCX-2 (carga de resina de 0,67 mmol/g), eluindo com MeOH seguido por NH_3 2 M em MeOH. As frações de amoníaco metanólico são concentradas em vácuo e secas sob vácuo para proporcionar o composto mencionado em título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353$.

EXEMPLO 2.8**[2-[3-(2-Metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

6-Cloro-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (Intermediário G) (1 eq, 200 mg, 0,769 mmol), *terc*-butóxido de sódio (2,4 eq, 1,8 mmol, 177 mg), acetato de paládio (17 mg, 0,1 eq), (R)-1-[(1S)-2-(difenilfosfino)-

ferrocenil]etildiciclo-hexilfosfina (43 mg, 0,1 eq) são agitados à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte de árgon em DME (3 mL) e desgaseifica-se completamente antes da adição de 2-aminociclo-hexanol (2 eq, 1,53 mmol, 176 mg). A mistura reacional é aquecida através de radiação de micro-ondas a 100 °C durante 2 horas. A maior parte do solvente é removido em vácuo e o resíduo resultante é carregado num cartucho de SCX-2 (carga de resina 0,67 mmol/g), eluindo com MeOH seguido por NH₃ 2 M em MeOH. As frações de amoníaco metanólico são concentradas em vácuo e adicionalmente purificadas por cromatografia "flash" (MeOH 10%/EtOAc) para dar o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 339.

EXEMPLO 2.9

3,6-Bis-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

A uma solução de 3-bromo-6-bromo-imidazo[1,2-a]-piridina (Intermediário H) (1 eq, 0,72 mmol, 0,2 g), ácido 3-metoxipirid-4-il-borónico (1,0 eq, 0,72 mmol, 0,11 g), Na₂CO₃ (2 eq, 1,44 mmol, 152 mg) em dioxano (45 mL) e água (13,5 mL), sob atmosfera inerte de árgon adiciona-se cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 0,07 mmol, 50 mg). A mistura de reação é aquecida a 100 °C durante 2 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com 25-75% de acetato de etilo em

iso-hexano para dar o composto mencionado em título, $[M+H]^+$ = 333.

EXEMPLO 2.10

3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-N-metilbenzamida

6-Cloro-3-(2-furanil-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário I) (50 mg, 0,169 mmol, 1 eq), ácido 3-(N-metilaminocarbonil)fenil-borónico (91 mg), 0,51 mmol, 3 eq), $Pd_2(Dba)_3$ (15 mg, 0,0169 mmol, 0,1 eq) e tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfónio (9,8 mg, 0,0338 mmol, 0,2 eq) são dissolvidos em etanol (1,5 mL) e carbonato de sódio aquoso 2 M (0,4 mL) sob uma atmosfera inerte de árgon. A mistura é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 100 °C durante 30 minutos. A mistura é diluída com água (1,5 mL) e acetato de etilo (1,5 mL). A fase orgânica é separada e carregada num cartucho de SCX-2 (1 g de resina 0,67 mmol/g), eluindo com MeOH seguido por NH_3 2 M em MeOH. As frações de amoníaco metanólico são concentradas em vácuo e secas sob vácuo para produzirem o composto mencionado em título; $[M+H]^+$ = 395.

EXEMPLOS 2.11-2.20 E 2.23-2.36

Estes exemplos, nomeadamente

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.11),

6-furan-3-il-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.12),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-3-il)-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex 2.13),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridina (Ex 2.14),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(3-metoxifenil)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.15),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(4-metoxifenil)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.16),

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-fenil}-acetamida (Ex 2.17),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-N-metil-benzamida (Ex 2.18),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(metil-1H-pirazol-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 2.19) e

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-fenil}-metanossulfonamida (Ex 2.20)

3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-N-metil-benzenossulfonamida (Ex 2.23),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(1H-pirazol-3-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.24),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-benzamida (Ex 2.25),

N-ciclopropil-4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-benzamida (Ex 2.26),

N-{4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-fenil}-acetamida (Ex 2.27),

ácido {4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-6-il]-pirazol-1-il}-acético (Ex 2.28),

éster de metilo do ácido {4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-benzoilamino}-acético, (Ex 2.29),

éster de metilo do ácido {4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-pirazol-1-il}-acético, (Ex 2.30),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.31),

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.32),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-isopropil-benzamida (Ex 2.33),

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida (Ex 2.34),

N-{5-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-piridin-2-il}acetamida (Ex 2.35),

[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Ex 2.36),

são preparados por um método análogo ao do ácido 3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-N-metilbenzamida (Ex. 2.10) substituindo o ácido 3-(N-metil-aminocarbonil)fenil-borónico pelo ácido borónico apropriado.

EXEMPLO 2.21

(1RS, 3RS)-3-[3-(2-Cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

Este composto é preparado de forma análoga a 4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-

-ilamino)-ciclo-hexanol (Exemplo 2.3), substituindo [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Exemplo 2.1) com 1-(RS/RS)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário J); $[M+H]^+$ 409.

EXEMPLO 2.22

(1RS,3RS)-3-[3-(2-*terc*-Butilamino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

Passo 1: (1RS,3RS)-3-[3-(2-*terc*-Butilamino-6-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

Uma solução de 1-(RS/RS)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário J) (34 mg) em *t*-butilamina (2 mL) é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 180 °C durante 60 horas. A mistura resultante é diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica é separada e concentrada em vácuo para produzir o composto mencionado em título.

Passo 2: (1RS,3RS)-3-[3-(2-*terc*-Butilamino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado de modo análogo a 4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Exemplo 2.3), substituindo [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Exemplo 2.1) por (1RS,-

3RS)-3-[3-(2-*terc*-butilamino-6-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]ciclo-hexanol (Passo 1); $[M+H]^+$ 446.

EXEMPLO 2.37

[4-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

Uma mistura compreendendo [4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Exemplo 2.1) (1 eq, 0,29 mmol, 100 mg), o pirazole (5 eq, 1,45 mmol, 99 mg) e carbonato de césio (3 eq, 0,87 mmol, 284 mg) em DMF (25 mL) é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 145 °C durante 6 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura é carregada num cartucho SCX-2, eluindo com MeOH seguido por NH₃ 2 M em MeOH. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é triturado com acetato de etilo para proporcionar o composto mencionado em título; $[M+H]^+$ = 375.

EXEMPLOS 2.38-2.39

Estes exemplos, nomeadamente

4-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.38) e

[4-[3-(2-pirrol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.39)

são preparados por um método análogo ao do [4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-amino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.37) substituindo pirazole pelo heterociclo apropriado.

EXEMPLO 2.40**(1SR,2SR)-2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR,2SR)-2-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Intermediário K) e 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.41**3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-6-trifluorometil-
-imidazo[1,2-a]piridina**

O composto mencionado em título é preparado a partir de 3-(2-cloro-piridinil)-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário L) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.42**3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il-6-pirimidin-5-il-
-imidazo[1,2-a]piridina**

O composto mencionado em título é preparado a partir de 6-cloro-3-(2-pirazolil-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário M) e ácido 5-pirimidil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.10.

EXEMPLOS 2, 43-2, 53 e 2, 56

Os seguintes compostos, nomeadamente

morfolin-4-il-{4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-fenil}-metanona (Ex. 2.43),

6-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-3-(2-pirazol-1-il-
-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 2.44),

dimetil-{5-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-piridin-2-il}-amina (Ex. 2.45),

N-{3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-fenil}-metanossulfonamida (Ex. 2.46),

6-(1H-pirazol-3-il)-3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 2.47),

N-(2-hidroxietil)-4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-benzenossulfonamida (Ex. 2.48),

N-(ciclopropil)-4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-benzenossulfonamida (Ex. 2.49),

N-(*terc*-butil)-4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-benzenossulfonamida (Ex. 2.50),

éster de metilo do ácido {4-[3-(2-pirazol-1-il-piri-
din-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-benzoil-amino}-
-acético, (Ex. 2.51),

4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-benzamida (Ex. 2.52),

N-{4-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-il]-fenil}-acetamida (Ex. 2.53) e

6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(2-pira-
zol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 2.56),

são preparados por um método análogo ao de 3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il-6-pirimidin-5-il-imidazo[1,2-a]piridina (Ex. 2.42), substituindo o ácido 5-pirimidilborónico pelo ácido borónico apropriado

EXEMPLO 2.54

2-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-propanol-2-ol

Éster de metilo do ácido 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (Intermediário N) (20 mg, 0,063 mmol) é dissolvido em THF (6 mL) e tratado com brometo de metil-magnésio 3,0 M em éter (0,2 mL, 10 eq). Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, a reação é extinta pela adição de cloreto de amónio aquoso e diluída com éter. A porção orgânica é seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar o composto mencionado em título.

EXEMPLO 2.55

(1SR, 3SR)-3-[3-(2-Furan-3-il-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR, 3SR)-3-[3-(2-cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário O) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.57

**(1SR, 3SR)-3-[3-(2-Fluoro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR, 3SR)-3-[3-(2-(cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário P) e de ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.58

**(SR, 3SR)-3-[3-(2-Ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR, 3SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário Q) e ácido ciclopent-1-enil-borónico usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLOS 2.59-2.60 E 2.62-2.70

Os seguintes compostos, nomeadamente

(1SR, 3SR)-3-{3-{2-(2-metil-furano-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.59),

(1SR, 3SR)-3-[3-{2-(5-metil-furano-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.60),

(1SR, 3SR)-3-[3-(2-isoxazol-4-il-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.62),

(1SR, 3SR)-3-{3-{2-(2H-pirazol-3-il)-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.63),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-pirazol-4-il)-piridin-4-il}-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.64),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex.
2.65),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex.
2.66),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex.
2.67),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(2,5-dimetil-tiofen-3-il)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex.
2.68),

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1H-pirrol-2-il)-piridin-4-il}-
imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.69) e

(1SR,3SR)-3-{3-{2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-
-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-
-hexanol (Ex. 2.70)

são preparados por um método análogo ao de (1SR,3SR)-3-[3-
-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol (Ex. 2.58), substituindo ciclopent-
-1-enil-borónico pelo ácido borónico apropriado.

EXEMPLO 2.61

**(1SR,3SR)-3-{3-[2-(3-Trifluorometil-pirazol-1-il)-piridin-
-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a

partir de (1SR,3SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário Q) e 3-trifluorometilpirazole usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLOS 2.71 E 2.72

Os seguintes compostos, nomeadamente

(1SR,3SR)-3-{3-[2-(3-cloro-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.71) e

(1SR,3SR)-3-[3-(2-[1,2,3]-triazol-2-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.72)

são preparados por um método análogo ao de (1SR,3SR)-3-{3-[2-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol (Ex. 2.61) substituindo o 3-trifluorometilpirazole pelo heterociclo apropriado.

EXEMPLO 2.73

(1SR,3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR,3RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário R) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.74

**(1SR, 3RS)-3-[3-(2-Cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR,3RS)-3-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário S) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.75

**(1SR, 3RS)-3-[3-(2-Fluoro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1SR,3RS)-3-[3-(2-cloro-6-fluoro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário T) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.76

**(1S, 3S)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (S/S)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário U) e ácido 3-furil-borónico através dum procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.77**(1S, 3S)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (S/S)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário U) e pirazole utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLOS 2.78-2.80

Os seguintes compostos, nomeadamente

(1S, 3S)-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Ex. 2.78),

(1S, 3S)-3-{3-[2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Ex.
2.79) e

(1S, 3S)-3-{3-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Ex.
2.80)

são preparados por um método análogo a (1S, 3S)-3-[3-(2-
-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilami-
no]-ciclo-hexanol (Ex. 2.77), substituindo pirazole pelo
heterociclo apropriado.

EXEMPLO 2.81**(1RS, 3RS)-3-[3-(3-Pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

Este composto é preparado a partir de (1RS,3RS)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário J [Passo 1]) e ácido 3-(1H-pirazol-1-il)-fenilborónico de forma análoga ao Exemplo 2.1 (Passo 2).

EXEMPLO 2.82

**(1R,3R)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (R/R)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário V) e ácido 3-furil-borónico usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.83

**(1R,3R)-3-[3-(2-Pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (R/R)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário V) e pirazole usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLOS 2.84-2.86

Os seguintes compostos nomeadamente

(1R,3R)-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.84),

(1R, 3R)-3-{3-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]}-ciclo-hexanol (Ex. 2.85) e

(1R, 3R)-3-{3-[2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]}-ciclo-hexanol (Ex. 2.86)

são preparados por um método análogo ao de (1S, 3S)-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.77), substituindo pirazole pelo heterociclo apropriado.

EXEMPLO 2.87

(1SR, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário W) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.88

(1SR, 3RS)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário W) e pirazol usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLO 2.89

**(1SR, 3RS)-1-Metil-3-{3-[2-(3-trifluorometilpirazol-1-il)-
-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-
-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário W) e 3-trifluorometil-pirazole usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLO 2.90

**(1SR, 3RS)-1-Metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (RS/SR)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário W) e ácido fenil-borónico usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3.

EXEMPLO 2.91

**(1RS, 3RS)-3-{3-[2-(3-Ciclopropil-pirazol-1-il)-piridin-4-
-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (RS/RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário X) e 3-ciclopropil-pirazole usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLO 2.92

**(1RS, 3RS)-3-{3-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de (RS/RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário X) e 3,5-dimetil-pirazol usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37.

EXEMPLOS 2.93 E 2.97

**(1S, 3S)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.93)
e (1R, 3R)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.97)**

(1RS, 3RS)-1-Metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol é preparado a partir de (RS/RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário X) e pirazole utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37 e subsequentemente separado por cromatografia quiral {fase móvel: metanol 40% + DEA 0,1%/CO₂ 60%; Coluna: Chiralpak AD-H, di 250 × 10 mm, 5 µm}, para se obter (1S, 3S)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.93) e (1R, 3R)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.97).

EXEMPLO 2.94 E 2.96

**(1S, 3S)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Ex. 2.94) e
(1R, 3R)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridin-6-ilamino]-1-metil-hexanol (Ex. 2.96)**

(1RS, 3RS)-3-[3-(2-Furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol é preparado a partir de (RS/RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário X) e ácido 3-furil-borónico utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.3 e subsequentemente separado por cromatografia quiral {fase móvel: metanol 40% + DEA 0,1% / CO₂ 60%; Coluna: Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm di, 5 µm} para se obter (1S, 3S)-3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Ex. 2.94) e (1R, 3R)-3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Ex. 2.96).

EXEMPLO 2.95 E 2.98

(1S, 3S)-1-Metil-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.95) e (1R, 3R)-1-Metil-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.98)

(1RS, 3RS)-1-Metil-3-{3-[2-(3-metil-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexa-

nol é preparado a partir de (RS/RS)-3-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol (Intermediário X) e 3-metil-pirazole usando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 2.37 e, subsequentemente, separado por cromatografia quiral {fase móvel: metanol 40% + DEA 0,1%/CO₂ 60%; Coluna: Chiralpak AD-H, 250 × 10 mm di, 5 µm}, para se obter (1S,3S)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.95) e (1R,3R)-1-metil-3-[3-(2-pirazol-1-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol (Ex. 2.98).

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

INTERMEDIÁRIO AA

7-Cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina

Passo AA1: 7-Cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina

4-Cloro-piridin-2-ilamina (1 eq, 38,9 mmol, 5 g) é adicionada a uma solução de aldeído cloroacético (3 eq, 117 mmol, 15,1 mL) em EtOH (60 mL). NaHCO₃ (2 eq, 77,8 mmol, 6,53 g) é adicionado e a mistura de reação é aquecida em refluxo durante 17 h. O solvente é removido em vácuo e o produto é purificado por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para produzir 7-cloro-imidazo-[1,2-a]piridina na forma de um sólido vermelho; [M+H]⁺ = 153.

Passo AA2: 3-Bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina

7-Cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 eq, 38,9 mmol, 5,93 g) é dissolvida em DMF (20 mL) a 0 °C e NBS (1,1 eq, 42,8 mmol, 7,61 g) é adicionada. A mistura de reação é agitada durante 1 hora a 0 °C e diluída com EtOAc. A mistura de reação é lavada com NaHCO₃ e água salgada, seca sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto é purificado por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para se obter 3-bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina na forma de um sólido castanho; [M+H]⁺ = 232.

Passo AA3: 7-Cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo-[1,2-a]piridina

3-Bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]-piridina (1 eq, 2,59 mmol, 600 mg) e ácido 3-(1H-pirazolil)-fenilborónico (1,2 eq, 1,04 mmol, 19,5 mg) são dissolvidos em DME (5 mL) e água (1,5 mL) e Na₂CO₃ (0,65 eq, 1,68 mmol, 209 mg) é adicionado. PdCl₂(PPh₃)₂ (0,04 eq, 0,104 mmol, 72,8 mg) é adicionada e a mistura de reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para se obter 7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina na forma de um castanho sólido, [M+H]⁺ = 295.

Estes exemplos, nomeadamente

3-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-benzamida (Intermediário AB),

7-cloro-3-[3-(3-metil-pirazol-1-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário AC) e

7-cloro-3-[2-(1-metil)-1H-pirazol-4-il]-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário AD)

são preparados de forma análoga a 7-cloro-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário AA) substituindo o ácido 3-1H-pirazolil-fenilborónico (Passo AA3) pelo ácido borónico apropriado.

INTERMEDIÁRIO DA

7-Cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

Passo DA1: 7-Cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

3-Bromo-7-cloro-imidazo-[1,2-a]piridina (1 eq, 6,48 mmol, 1,5 g) e ácido 2-cloropiridina-4-borónico (1 eq, 6,48 mmol, 1,02 g) são dissolvidos em DME (6 mL) e água (2 mL) e é adicionado Na_2CO_3 (2 eq, 13,0 mmol, 1,61 g). $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,06 eq, 0,389 mmol, 273 mg) é adicionada e a mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para se obter 7-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma de um sólido laranja; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 265$.

Passo DA2: 7-Cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina

7-Cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (1 eq, 1,136 mmol, 300 mg) e ácido fenil-borónico (1 eq, 1,136 mmol, 138 mg) são dissolvidos em DME (3 mL) e água (1 mL) e é adicionado Na_2CO_3 (2 eq, 2,27 mmol, 282 mg). $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 eq, 0,114 mmol, 79,7 mg) é adicionada e a mistura de reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para se produzir 7-cloro-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma de um amarelo sólido; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306$.

Estes exemplos, nomeadamente

7-cloro-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DB),

7-cloro-3-(2-*m*-tolil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina (Intermediário DC),

7-cloro-3-[2-(2-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DD),

7-cloro-3-(2-ciclo-hex-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DE),

7-cloro-3-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DF),

7-cloro-3-[2-(4,4-dimetil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DG),

7-cloro-3-[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridina (Intermediário DH),

7-cloro-3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridina (Intermediário DI),

7-cloro-3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridina (Intermediário DJ),

7-cloro-3-[2-(2,4-difluoro-fenil)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DK),

7-cloro-3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]-
piridina (Intermediário DL),

7-cloro-3-[2-(3-metil-ciclopent-1-enil)-piridin-4-il]-
-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário DM) e

7-cloro-3-[2-(3-cloro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridina (Intermediário DN)

são preparados de modo análogo a 7-cloro-3-(2-fenil-
-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário AD),
substituindo o ácido fenilborônico pelo ácido borônico
apropriado.

INTERMEDIÁRIO EA

3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-metil-benzamida

Passo EA1: 7-Bromo-imidazo[1,2-a]-piridina

4-Bromo-piridin-2-ilamina (1 eq, 5,78 mmol, 1 g)
é adicionado a uma solução de aldeído cloroacético (5 eq,
28,9 mmol, 5 mL) em EtOH (25 mL). NaHCO₃ (2 eq, 11,6 mmol,
971 g) é em seguida adicionado e a mistura de reação é
aquecida em refluxo durante 17 h. O solvente é em seguida
removido em vácuo e o produto é purificado por cromato-

grafia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para dar 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina na forma de um sólido castanho, $[M+H]^+ = 198$.

Passo EA2: 3-Imidazo[1,2-a]piridina-7-il-N-metil-benzamida

7-Bromo-imidazo[1,2-a]-piridina (1 eq, 0,5 mmol, 100 mg) e ácido (3-metilamino-carbonilfenil)borónico (1,1 eq, 0,558 mmol, 99,9 mg) é dissolvido em DME (3 mL) e água (0,8 mL) e Na_2CO_3 (3 eq, 1,52 mmol, 161 mg) é adicionado. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 eq, 0,025 mmol, 17,8 mg) é em seguida adicionada e a mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para se obter 3-imidazo[1,2-a]piridina-7-il-N-metil-benzamida na forma dum sólido castanho; $[M+H]^+ = 252$.

Passo EA3: 3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-metil-benzamida

3-Imidazo[1,2-a]piridina-7-il-N-metil-benzamida (1 eq, 0,398 mmol, 100 mg) é dissolvida em DMF (4 mL) a 0 °C e NBS (1,1 eq, 0,438 mmol, 77,9 mg) é adicionada. A mistura de reação é agitada durante 1 hora a 0 °C e em seguida é diluída com EtOAc. A mistura de reação é lavada com NaHCO_3 e água salgada, seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto é purificado por cromatografia "flash"

em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para se obter 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-metil-benzamida na forma dum sólido castanho; $[M+H]^+ = 331$.

INTERMEDIÁRIO EB

3-Bromo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina

Este composto é preparado analogamente a 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N-metil-benzamida (Intermediário AE) por substituição do ácido (3-metilaminocarbonilfenil)borónico (passo EA2) com 4-piridina-borónico.

INTERMEDIÁRIO F

3-Bromo-6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina

Passo F1: 6-Iodo-imidazo[1,2-a]piridina

A uma solução de cloroacetaldeído 50% aq. (1,5 eq, 125 mmol, 16 mL) em etanol (625 mL) adiciona-se 2-amino-5-iodo-piridina (1 eq, 113 mmol, 25 g) à temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida em refluxo durante 18 horas. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é dissolvido em água (400 mL). A solução aquosa é tratada com bicarbonato de sódio até pH = 8 e extraída com DCM (3 × 250 mL). A porção orgânica é seca ($MgSO_4$) e evaporada para dar um sólido bege do composto mencionado em título. 1H -RMN ($CDCl_3$) 8,44 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, d, $J = 9,4$ Hz) e 7,33 (1H, d, $J = 9,58$ Hz).

Passo F2: 3-Bromo-6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina

A uma mistura que compreende 6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 95 mmol, 23,3 g) em ácido acético (220 mL) sob uma atmosfera inerte de árgon, e adicionado gota a gota bromo (1 eq, 95 mmol, 4,8 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reacional é filtrada. O sólido resultante é suspenso em DCM (MeOH 1%) (500 mL) e lavado com hidróxido de sódio 4 N (100 mL). Quando o sólido se dissolver, a camada orgânica é separada, seca (MgSO₄) e evaporada para dar um sólido bege; [M+H]⁺ = 323 (325).

INTERMEDIÁRIO G**6-Cloro-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina****G1 Passo: 6-Cloro-imidazo[1,2-a]piridina**

A uma solução de cloroacetaldeído aq. 50% (1,1 mmol eq, 291, 37 mL) em etanol (700 mL) é adicionada 3-amino-6-cloro-piridina (1 eq, 264 mmol, 34 g) à temperatura ambiente. A mistura da reação é refluxada durante 3 horas. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é dissolvido em água (400 mL). A solução aquosa é tratada com bicarbonato de sódio até pH = 8 e extraída com DCM (3 × 250 mL), a camada orgânica é seca (MgSO₄) e evaporada para dar um sólido castanho (39,2 g) de 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina; [M+H]⁺ 153 (155).

Passo G2: 3-Bromo-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina

A 6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 253 mmol, 39 g) em ácido acético (500 mL), sob atmosfera inerte, é adicionado bromo gota a gota (1 eq, 253 mmol, 13 mL). Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional é filtrada para dar um sólido bege (64 g) de hidrobrometo de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina; $[M+H]^+$ 232 (234).

Passo G3: 6-Cloro-3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina

A uma solução de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 0,72 mmol, 0,2 g), ácido 2-metoxipiridin-4-il-borónico (1,0 eq, 0,72 mmol, 0,11 g), Na_2CO_3 (2 eq, 1,44 mmol, 0,152 g) em dioxano (0,6 mL) e água (0,2 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon adiciona-se bis(trifenilfosfina)paládio II (50 mg). A mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 100 °C durante 2 horas. A mistura é diluída com H_2O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com EtOAc 0-25% em iso-hexano para dar o composto mencionado em título; $[M+H]^+ = 260$ (262).

INTERMEDIÁRIO H**3-Bromo-6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina****Passo H1: 6-Bromo-imidazo[1,2-a]piridina**

A uma solução de cloroacetaldeído aq. 50%

(1,1 eq, 158 mmol, 20 mL) em etanol (625 mL) é adicionada 3-amino-6-bromo-piridina (1 eq, 143 mmol, 25 g) à temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida em refluxo durante 18 horas. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é dissolvido em água (400 mL). A solução aquosa é tratada com bicarbonato de sódio até pH = 8 e extraída com DCM (3 × 250 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄) e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido bege.

Passo H2: 3-Bromo-6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina

A 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 96 mmol, 19 g) em ácido acético (200 mL) sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado gota a gota bromo (1 eq, 96 mmol, 4,9 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reacional é filtrada para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido bege; [M+H]⁺ = 275/277/278.

INTERMEDIÁRIO I

**6-Cloro-3-(2-furanil-3-il-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina**

**Passo I1: 6-Cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridina**

A uma solução de 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 18,1 mmol, 4,2 g), ácido 2-cloropiridin-4-il-borónico (1,05 eq, 19 mmol, 3 g), Na₂CO₃ (2 eq,

36,2 mmol, 3,84 g) em dioxano (30 mL) e água (10 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado bis(trifenilfosfina)paládio II (1,23 g). A mistura de reação é aquecida a 100 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com EtOAc 0-50% em iso-hexano para produzir o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 264 (266).

Passo I2: 6-Cloro-3-(2-furanil-3-il-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina

A uma solução de 6-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 8,75 mmol, 2,31 g), ácido 3-furil-borónico (1,05 eq, 9,1 mmol, 1,02 g), Na₂CO₃ (2 eq, 17,5 mmol, 1,84 g) em dioxano (25 mL) e água (9 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon é adicionado bis(trifenilfosfina)paládio II (614 mg). A mistura de reação é aquecida a 100 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são purificados por passagem através de um cartucho SCX-2 (20 g de resina 0,67 mmol/g) e eluindo a fração básica com amoníaco 2 M em metanol. As frações básicas são purificadas por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com 50% de iso-hexano em EtOAc para dar o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 295 (297).

INTERMEDIÁRIO J

**1-(RS/RS)-3-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol****Passo I1: (1SR,3SR)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol**

Iodeto de cobre (I) (0,1 eq, 0,8 g, 0,43 mmol) e fosfato de potássio tribásico (2 eq, 43,4 mmol, 9,2 g) são agitados à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon durante a adição de 3-bromo-6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário F) (7 g, 21,7 mmol, 1 eq) em álcool isopropílico (75 mL), etilenoglicol (2 eq, 43,4 mmol, 2,4 mL) e, finalmente, *trans*-(RS/RS)-3-aminociclo-hexanol (2 eq, 5 g, 43,4 mmol). A reação é aquecida a 95 °C durante 40 horas. A maior parte do solvente é removido em vácuo e o resíduo é diluído com água (500 mL) e extraída com EtOAc:metanol (9:1) (3 × 500 mL). As porções orgânicas combinadas são passadas através de resina SCX (ácido sulfônico suportado em sólido) (95 g) eluindo com MeOH seguido por NH₃ 2 M em MeOH (250 mL). A lavagem de amônia básica é concentrada em vácuo e purificação do resíduo por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com EtOAc proporciona o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 310 (312).

**Passo J2: 1-(RS/RS)-3-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-imidazo-
[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol**

A uma solução de 3-*trans*-RS/RS-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (1 eq, 10,1 mmol,

3,4 g), 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridinapirid-4-ilo (1,05 eq, 10,1 mmol, 2,9 g), Na₂CO₃ (2 eq, 19 mmol, 2 g) em dioxano (45 mL) e água (13,5 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 0,96 mmol, 679 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH 0-10% em EtOAc para produzir o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 343/345.

INTERMEDIÁRIO K

(1SR,2SR)-2-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo- [1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado de um modo análogo ao do 1-(RS/RS)-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (Intermediário J) substituindo *trans*-(RS/RS)-3-aminociclo-hexanol por *trans*-(SR/SR)-2-aminociclo-hexanol na Passo 1.

INTERMEDIÁRIO L

3-2-Cloro-piridinil)-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]- piridina

Passo L1: 6-Trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina

A uma solução de cloroacetaldeído aq. 50%

(1,1 eq, 6,8 mmol, 0.862 mL) em etanol (30 mL) é adicionada 3-amino-6-trifluoro-metil-piridina (1 eq, 6,2 mmol, 1 g) à temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida em refluxo durante 18 horas. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é dissolvido em água (10 mL). A solução aquosa é tratada com bicarbonato de sódio até pH = 8 e extraída com DCM (3 × 25 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄) e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido bege.

Passo L2: 3-Bromo-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina

A 6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 6,2 mmol, 1,1 g) em ácido acético (15 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado gota a gota bromo (1 eq, 6,2 mmol, 0,313 mL). Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reacional é filtrada para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido bege; $[M+H]^+ = 266$ (268).

Passo L3: 3-(2-Cloro-piridinil)-6-trifluorometil-imidazo-[1,2-a]piridina

A uma solução de 3-bromo-6-trifluorometil-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 2,9 mmol, 0,77 g), ácido 2-cloro-pirid-4-il-borónico (1,05 eq, 3,05 mmol, 0,478 g), Na₂CO₃ (2 eq, 5,81 mmol, 0,616 g) em dioxano (45 mL) e água (13,5 mL) sob uma atmosfera inerte de árgon é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 0,03 mmol, 200 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e

extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH 0-10% em EtOAc para dar o composto mencionado em título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297/299$.

INTERMEDIÁRIO M

6-Cloro-3-(2-pirazolil-1-il-piridin-4-il)-imidazo- [1,2-a]piridina

Uma mistura compreendendo [6-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário I, Passo 1) (1 eq, 10 mmol, 2,67 g), pirazole (5 eq, 50 mmol, 3,44 g) e carbonato de cézio (3 eq, 30 mmol, 9,9 g) em DMF (25 mL) é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 145 °C durante 3 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura é carregada num cartucho SCX-2, eluindo com MeOH seguido por NH_3 2 M em MeOH. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é triturado com acetato de etilo para produzir o composto mencionado em título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 296/298$.

INTERMEDIÁRIO N

Éster de metilo do ácido 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)- -imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico

Passo N1: Éster de metilo do ácido imidazo[1,2-a]piridina- -6-carboxílico

A uma solução de cloroacetaldeído aq. 50% (1,1 eq, 36 mmol, 4,6 mL) em etanol (120 mL) é adicionado

éster de metilo do ácido 6-amino-nicotínico (1 eq, 33 mmol, 5 g) à temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida em refluxo durante 18 horas. O solvente é removido em vácuo e o produto bruto é dissolvido em água (400 mL). A solução aquosa é tratada com bicarbonato de sódio até pH = 8 e extraída com DCM (3 × 250 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄) e evaporada para dar o composto mencionado em título na forma dum sólido bege.

Passo N2: Éster de metilo do ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]-piridina-6-carboxílico

A éster de metilo de ácido imidazo[1,2-a]-piridina-6-carboxílico (1 eq, 33 mmol, 5,8 g) em ácido acético (60 mL) sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado gota a gota bromo (1 eq, 33 mmol, 1,7 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura reacional é filtrada para produzir o composto mencionado em título na forma dum sólido bege; [M+H]⁺ = 255/257.

Passo N3: Éster de metilo de ácido 3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico

A uma solução de 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxilato de metilo (1 eq, 23 mmol, 5,9 g), ácido 2-cloropiridin-4-il-borónico (1,05 eq, 24 mmol 3,8 g), Na₂CO₃ (2 eq, 46 mmol, 4,9 g) em dioxano (40 mL) e água (15 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 2,4 mmol, 1,6 g). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A

mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH 0-10% em EtOAc para produzir o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 287/289.

Passo N4: Éster de metilo de ácido 3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico

A éster de metilo do ácido 3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico (1 eq, 800 mg, 2,8 mmol), ácido 3-furil-borónico (1,05 eq, 3 mmol, 0,325 mg), Na₂CO₃ (2 eq, 5,6 mmol, 590 mg) em dioxano (6 mL) e H₂O (3 mL), sob atmosfera inerte, é adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,1 eq, 195 mg). A reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 80 °C durante 2 horas. A mistura é diluída com H₂O (5 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com metanol 0-2,5% em EtOAc para produzir o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 320.

INTERMEDIÁRIO O

(1SR,3SR)-3-[3-(2-Cloro-6-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

A uma solução de 3-*trans*-RS/RS-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol [Intermediário J

Passo 2] (1 eq, 10,1 mmol, 3,4 g), 2-cloro-6-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (1,05 eq, 10,1 mmol, 2,9 g), Na₂CO₃ (2 eq, 19 mmol, 2 g) em dioxano (45 mL) e água (13,5 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio II (0,1 eq, 0,96 mmol, 224 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH 0-10% em EtOAc para produzir o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 343/345.

INTERMEDIÁRIO P

(1SR,3SR)-3-[3-(2-Cloro-6-fluoro-piridin-4-il)- -imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

A uma solução de 3-*trans*-RS/RS-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol [Intermediário J Passo 2] (1 eq, 0,1 g), 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (1,05 eq, 82 mg), Na₂CO₃ (2 eq, 68 mg) em etanol (2 mL) e água (0,2 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 0,96 mmol, 22 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH

0-10% em EtOAc para dar o composto mencionado em título;
[M+H]⁺ = 360.

INTERMEDIÁRIO Q

(1SR,3SR)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- -imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

A uma solução de 3-*trans*-RS/RS(3-bromo-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol [Intermediário J do Passo 2] (1 eq, 13,7 mmol, 4,25 g), ácido 3-cloropiridina-4-il-borónico (1,05 eq, 15 mmol, 2,37 g), Na₂CO₃ (1 eq, 13,7 mmol, 1,4 g) em dioxano (125 mL) e água (22 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 560 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH 0-10% em EtOAc para dar o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 343/345.

INTERMEDIÁRIO R

(1SR,3RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- -imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

Passo R1: (1SR,3RS)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de 3-bromo-6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (Intermedi-

ário F) e *cis*-(RS/SR)-3-aminociclo-hexanol (2 eq, 5 g, 43,4 mmol) por um procedimento análogo ao descrito para o (Intermediário J Passo 1).

Passo R2: (1SR,3RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

A uma solução de (1SR,3RS)-3-(3-Bromo-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol (1 eq, 1 mmol, 0,34 g), ácido 3-cloropiridina-4-il-borónico (1,05 eq, 1,05 mmol, 0,29 g), Na₂CO₃ (2 eq, 1,9 mmol, 0,2 g) em dioxano (5 mL) e água (1 mL), sob uma atmosfera inerte de árgon, é adicionado cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio II (0,1 eq, 70 mg). A mistura de reação é aquecida a 95 °C durante 16 horas. A mistura é diluída com H₂O (50 mL) e extraída com EtOAc. As porções orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica eluindo com MeOH 0-10% em EtOAc para dar o composto mencionado em título; [M+H]⁺ = 343/345.

INTERMEDIÁRIO S

(1SR,3RS)-3-[3-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina e (1SR,3RS)-3-(3-bromo-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol [Intermediário R (Passo 1)] por um processo análogo ao do Intermediário J (Passo 2).

INTERMEDIÁRIO T**(1SR, 3RS)-3-[3-(2-Cloro-6-fluoro-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de 2-cloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina e (1SR,3RS)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol [Intermediário R (Passo 1)] por um processo análogo ao [Intermediário J (Passo 2)].

INTERMEDIÁRIO U**(S/S)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol****Passo U1: (1S, 3S)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol**

3-Bromo-6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (Intermediário F) (1,5 eq, 59,0 mmol, 19 g), etilenoglicol (2 eq, 79 mmol, 4,39 mL) e fosfato de potássio tribásico (2 eq, 79 mmol, 16,7 g) em álcool isopropílico (262 mL) são agitados à temperatura ambiente sob uma atmosfera de árgon, durante. *trans*-(S/S)-3-Aminociclo-hexanol (1,0 eq, 39 mmol, 4,5 g) é adicionado seguido de iodeto de cobre (I) (0,1 eq, 3,93 mmol, 0,8 g). A reação é aquecida a 85 °C durante 40 horas. A maior parte do solvente é removido em vácuo e o resíduo é diluído com água (500 mL) e EtOAc (500 mL). A mistura bifásica é passada através de uma almofada de Celite® 521. As porções orgânicas combinadas são lavadas

com água salgada, secas (MgSO_4) e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" sobre sílica eluindo com EtOAc 50-100% em iso-hexano para dar o composto mencionado em título; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 310$ (312).

**Passo U2: (S/S)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de 3-*trans*-S/S-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol e ácido 3-cloropirid-4-il-borónico de um modo análogo ao descrito para o Intermediário Q; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343/345$.

INTERMEDIÁRIO V

**(R/R)-3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol**

**Passo V1: (1R, 3R)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado analogamente ao [Intermediário U (Passo 1)] substituindo *trans*-(S/S)-3-aminociclo-hexanol por *trans*-(R/R)-3-amino-ciclo-hexanol.

**Passo V2: (R/R)-3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol**

O composto mencionado em título é preparado a partir de 3-*trans*-R/R-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol e ácido 3-cloropirid-4-il-borónico

de um modo análogo ao descrito para o Intermediário Q;
[M+H]⁺ = 343/345.

INTERMEDIÁRIO W

(RS/SR)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol

Passo W1: (1RS, 3SR)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-1-metil-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado analogamente ao [Intermediário U (Passo 1)] substituindo *trans*-(S/S)-3-aminociclo-hexanol por *cis*-(1RS/3SR)-3-amino-1-metil-ciclo-hexanol.

Passo W2: (RS/SR)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1RS, 3SR)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-1-metil-ciclo-hexanol e ácido 3-cloropiridina-4-il-borónico de um modo análogo ao descrito para o Intermediário Q; [M+H]⁺ = 343/345.

INTERMEDIÁRIO X

(RS/RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol

Passo X1: (1RS, 3RS)-3-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-1-metil-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado

analogamente ao [Intermediário U (Passo 1)] substituindo *trans*-(S/S)-3-aminociclo-hexanol por *trans*-(1RS/RS)-3-amino-1-metil-ciclo-hexanol.

Passo X2: (RS/RS)-3-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilamino]-1-metil-ciclo-hexanol

O composto mencionado em título é preparado a partir de (1RS,3RS)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino)-1-metil-ciclo-hexanol e ácido 3-cloropirid-4-il-borónico de um modo análogo ao descrito para o Intermediário Q; $[M+H]^+ = 343/345$.

INTERMEDIÁRIO YA

[4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina

Passo YA1: 7-Cloro-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridina

3-Bromo-7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (1 eq, 3,02 mmol, 700 mg) e 2,6-dicloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (1,1 eq, 3,32 mmol, 1,01 g) são dissolvidos em DME (4 mL) e água (1 mL) e Na_2CO_3 (1,5 eq, 5,53 mmol, 562 mg) é adicionado. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 eq, 0,3 mmol, 212 mg) é adicionada e a mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 15 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para se obter 7-cloro-3-(2,6-dicloro-piridin-

-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina na forma de forma de um sólido amarelo; $[M+H]^+ = 299$.

**Passo YA2: [6-Cloro-4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
-piridin-2-il]-metilamina**

7-Cloro-3-(2,6-dicloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (1,0 eq, 0,64 mmol, 190 mg), metilamina (8 M em EtOH, 3,5 eq, 2,2 mmol, 0,28 mL) e Cs_2CO_3 (2,5 eq, 1,59 mmol, 518 mg) são dissolvidos em DMF (2 mL) e a mistura de reação é aquecida utilizando radiação de micro-ondas a 160 °C durante 30 minutos e é diluída com CH_2Cl_2 . A mistura de reação é lavada com NaHCO_3 e água salgada, seca sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto é purificado por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 8:2 para dar [6-cloro-4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-metil-amina na forma dum sólido castanho; $[M+H]^+ = 294$.

**Passo YA3: [4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-fenil-
-piridin-2-il]-metil-amina**

[6-Cloro-4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-metil-amina (1 eq, 0,19 mmol, 56 mg) e ácido fenilborónico (1,1 eq, 0,21 mmol, 25,6 mg) é dissolvido em DME (2 mL) e água (0,5 mL) e Na_2CO_3 (1,5 eq, 0,29 mmol, 35,5 mg) é adicionado. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,1 eq, 0,019 mmol, 13,4 mg) é adicionado e a mistura de reação é aquecida usando radiação de micro-ondas a 120 °C durante 10 min. No fim deste tempo, o solvente é removido em vácuo e a mistura

de reação é purificada por cromatografia "flash" em coluna eluindo com DCM/MeOH 9:1 para se obter [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina na forma dum sólido castanho; $[M+H]^+ = 335$.

Estes exemplos, nomeadamente

isopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Intermediário YB),

ciclopropil-[6-fenil-4-(7-fenil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina (Intermediário YC),

{6-(4-fluoro-fenil)-4-[7-(4-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-piridin-2-il}-metil-amina (Intermediário YD) e

[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-metilamina (Intermediário YE)

são preparados por um método análogo ao da [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-6-fenil-piridin-2-il]-metil-amina (Intermediário YA) substituindo metilamina pela amina apropriada (Passo YA2) e o ácido fenil-borónico pelo ácido borónico adequado (Passo YA3).

Lisboa, 13 de novembro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto seleccionado a partir de
3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-3-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;
3-[7-(3-hidroxi-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-
-benzamida;
7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(3-pirazol-1-il-
-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;
3-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-3-il]-benzamida;
7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridina;
7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-
-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;
7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(2-
-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;
5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-nicotinonitrilo;
3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-benzaldeído;
éster de etilo do ácido 3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico;
éster de etilo do ácido 4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico;
éster de etilo do ácido 4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzóico;

3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-N-metil-benzamida;

N-metil-3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida;

N-metil-3-[3-(2-m-tolil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida;

3-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il}-fenilamina;

3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-piridin-3-il-
-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-3-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-benzaldeído;

3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-7-(6-metil-
-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-(6-metil-piridin-3-il)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridina;

N-metil-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]-
piridin-7-il]-benzamida;

3-(3-pirazol-1-il-fenil)-7-piridin-4-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
-benzamida;

2-metoxi-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-
-il)-fenol;

3-(2-fenil-piridin-4-il)-7-piridin-4-il-imidazo-
[1,2-a]piridina;

7-[3-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[4-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-[3-(4-metil-piperazina-1-il-metil)-fenil]-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

7-(3-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-propano-1,3-diamina;

N,N-dimetil-N'-(3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-etano-1,2-diamina;

7-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

N'-(4-{3-[2-(3-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-il})-N,N-dimetil-propano-1,3-diamina;

N,N-dimetil-N'-(4-[3-(3-pirazol-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-propano-1,3-diamina;

N,N-dimetil-N'-(4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil)-propano-1,3-diamina;

[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-{3-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-amina;

[2-(4-metil-piperazina-1-il)-etil]-{4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-amina;

{3-[3-(2-ciclopent-1-enil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzil}-etil-amina;

N-(2-hidroxi-etil)-3-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

N-(2-hidroxi-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

N-(2-dimetilamino-etil)-4-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

(4-metil-piperazina-1-il)-{4-[3-(2-fenil-piridin-4-
-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-metanona;

N-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-4-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-
-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-benzamida;

5-[3-(3-pirazol-1-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-nicotinamida;

5-[3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-7-
-il]-nicotinamida;

[4-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino]-ciclo-hexanol;

[4-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino]-ciclo-hexanol;

4-(3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-
piridin-6-ilamino)-ciclo-hexanol;

4-(3-(2-fenil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino)-ciclo-hexanol;

4-(3-(2-furanil-piridina-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-
-6-ilamino)-ciclo-hexanol;

4-{3-[2-(1H-pirazol-3-il)-piridin-4-il]-imidazo-
[1,2-a]piridin-6-ilamino}-ciclo-hexanol;

[4-[3-(2-etoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-
-ilamino]-ciclo-hexanol;

[2-[3-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol;

3,6-bis-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina;

3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina-6-il-N-metilbenzamida;

3-(2-fur-EPan-3-il-piridin-4-il)-6-(2-metoxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

6-furan-3-il-3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(3-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(4-metoxifenil)-imidazo[1,2-a]piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina-6-il]-fenil}-acetamida;

4-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina-6-il]-N-metil-benzamida;

3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-6-(metil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina;

N-{3-[3-(2-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]-piridina-6-il]-fenil}-metanossulfonamida;

(1RS,3RS)-3-[3-(2-cloro-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilamino]-ciclo-hexanol; e

(1RS,3RS)-3-[3-(2-*terc*-butilamino-6-furan-3-il-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina-6-ilamino]-ciclo-hexanol;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 para utilização como um produto farmacêutico.

3. Um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 para uso no tratamento da hipertensão pulmonar, doença renal crónica, doença renal aguda, cicatrização de feridas, artrite, osteoporose, doença renal, doença muscular, insuficiência cardíaca congestiva, úlceras, distúrbios oculares, ferimentos da córnea, nefropatia diabética, função neurológica deficiente, doença de Alzheimer, aterosclerose, aderência peritoneal e subcutânea, fibrose renal, fibrose pulmonar, fibrose hepática, hepatite B, hepatite C, hepatite induzida por álcool, hemocromatose, cirrose biliar primária, restenose, fibrose retroperitoneal, fibrose mesentérica, endometriose, quelóides, cancro, função óssea anormal, distúrbios inflamatórios, cicatrização e fotoenvelhecimento da pele.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 1 para utilização no tratamento ou prevenção de condições ósseas que estejam associadas com a depleção ou reabsorção de cálcio aumentada ou em que a estimulação da formação óssea e a fixação de cálcio no osso é desejável.

5. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais excipientes, diluentes e/ou agentes de suporte farmacêuticamente aceitáveis.

6. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 e um ou mais coagentes terapeuticamente ativo.

Lisboa, 13 de novembro de 2012

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|-----------------|-----------------|
| * WO 04013138 A | * WO 04103898 A |
| * WO 0288167 A | * WO 04111044 A |
| * WO 0212266 A | * WO 05012252 A |
| * WO 02100879 A | * WO 05012253 A |
| * WO 0200879 A | * WO 05013995 A |
| * WO 0335668 A | * WO 05030212 A |
| * WO 0348181 A | * WO 05030725 A |
| * WO 0382259 A | * WO 05087744 A |
| * WO 0384445 A | * WO 05087745 A |
| * WO 0372592 A | * WO 05087749 A |
| * WO 0439827 A | * WO 05090345 A |
| * WO 0466920 A | * WO 9818796 A |
| * DE 10261874 | * WO 0339544 A |
| * WO 0000531 A | * EP 409595 A2 |
| * WO 0210143 A | * EP 1052264 A |
| * WO 0382260 A | * EP 1241178 A |
| * WO 0382787 A | * WO 9417090 A |
| * WO 0386294 A | * WO 9602543 A |
| * WO 03104195 A | * WO 9602553 A |
| * WO 03101932 A | * WO 9828319 A |
| * WO 0405229 A | * WO 9924449 A |
| * WO 0418429 A | * WO 9924450 A |
| * WO 0419935 A | * WO 9924451 A |
| * WO 0426248 A | * WO 9938877 A |
| * WO 0505452 A | * WO 9941287 A |
| * US 5451700 A | * WO 9987263 A |
| * WO 04108720 A | * WO 9987264 A |
| * WO 9219584 A | * WO 9987265 A |
| * WO 9319749 A | * WO 9987266 A |
| * WO 9319750 A | * WO 0023457 A |
| * WO 9319751 A | * WO 0077018 A |
| * WO 9916786 A | * WO 0078774 A |
| * WO 0113953 A | * WO 0123399 A |
| * WO 03104204 A | * WO 0127130 A |
| * WO 03104205 A | * WO 0127131 A |
| * WO 04000814 A | * WO 0160035 A |
| * WO 04000839 A | * WO 0194368 A |
| * WO 04005258 A | * WO 0200678 A |
| * WO 04018450 A | * WO 0222830 A |
| * WO 04018451 A | * WO 0296462 A |
| * WO 04018457 A | * WO 03088408 A |
| * WO 04018465 A | * WO 04039762 A |
| * WO 04018431 A | * WO 04039766 A |
| * WO 04018449 A | * WO 04045616 A |
| * WO 04019844 A | * WO 04046083 A |
| * WO 04019845 A | * WO 0242298 A |
| * WO 04045607 A | * WO 03042214 A |
| * WO 04037805 A | * WO 0075114 A |
| * WO 04063197 A | * WO 0416801 A |

- * WO 04087142 A
- * EP 1477119 A
- * EP 1440988 A
- * EP 1480064 A
- * EP 1477187 A
- * EP 1574501 A
- * JP 05025045 B
- * JP 2005187357 B
- * US 20020055851 A
- * US 20040242622 A
- * US 20040229904 A
- * US 20050133417 A
- * US 20055159448 A
- * US 2005171147 A
- * US 2005182091 A
- * US 2005182092 A
- * US 2005209227 A
- * US 2005256115 A
- * US 2005277632 A
- * US 2005272769 A
- * US 2005239778 A
- * US 2005215542 A
- * US 2005215590 A
- * US 200619991 B
- * US 200658530 B
- * WO 9318007 A
- * WO 9964035 A
- * WO 0142193 A
- * WO 0183462 A
- * WO 0266422 A
- * WO 0270480 A
- * WO 0276933 A
- * WO 0334439 A
- * WO 0342160 A
- * WO 0342164 A
- * WO 0372539 A
- * WO 0391204 A
- * WO 0399764 A
- * WO 0416578 A
- * WO 0422547 A
- * WO 0432921 A
- * WO 0433412 A
- * WO 0437768 A
- * WO 0437773 A
- * WO 0437807 A
- * WO 0439762 A
- * WO 0439766 A
- * WO 0445618 A
- * WO 0446063 A
- * WO 0480964 A
- * WO 0489892 A
- * WO 04108875 A
- * WO 04108676 A
- * WO 0533121 A
- * WO 0540103 A
- * WO 0544787 A
- * WO 0558867 A
- * WO 0565850 A
- * WO 0568140 A
- * WO 0570908 A
- * WO 0574924 A
- * WO 0577361 A
- * WO 0590288 A
- * WO 0592860 A
- * WO 0592887 A
- * WO 0590287 A
- * WO 0595328 A
- * WO 05102350 A
- * WO 0656471 A
- * WO 0674897 A
- * WO 068173 A
- * EP 424021 A
- * US 3714357 A
- * US 5171744 A
- * WO 0104118 A
- * WO 0200652 A
- * WO 0251841 A
- * WO 0253564 A
- * WO 0300840 A
- * WO 0333495 A
- * WO 0353966 A
- * WO 0387094 A
- * WO 0418422 A
- * WO 0405285 A
- * WO 0496800 A
- * WO 0648225 A
- * US 20040167167 A
- * US 2005256114 A
- * US 200635933 B
- * WO 0474248 A
- * WO 0474812 A
- * WO 0623475 A
- * WO 03099807 A
- * WO 04026841 A
- * JP 2004107299 B
- * EP 0642992 A
- * US 3991761 A
- * WO 05113042 A
- * WO 9720589 A
- * WO 9730743 A
- * WO 0537353 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * March's Organic Chemistry. 2001
- * Comprehensive Organic Transformations. VCH, 1989
- * Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Pergamon, 1995

- Comprehensive Organic Synthesis. Pergamon, 1991
- Greene ; Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley and Sons, 1999
- Border W.A. et al. *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 331 (18), 1285-92
- Zhang Y. et al. *Nature*, 1998, vol. 394 (6696), 909-13
- Usui T. et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1998, vol. 39 (11), 1981-9
- Yoshioka K. et al. *Lab. Invest.*, 1993, vol. 68 (2), 154-63
- Yamamoto, T. et al. *PNAS*, 1993, vol. 90, 1814-1818
- Border W.A. et al. *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 331 (18), 1285-92
- Kopp J.B. et al. *Lab. Invest.*, 1996, vol. 74 (6), 991-1003
- Sallis J. et al. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996, vol. 23 (3), 193-200
- Blann A.D. et al. *Atherosclerosis*, 1996, vol. 120 (1-2), 221-6
- McCaffrey T.A. et al. *Jr., J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 96 (6), 2667-75
- Gressner et al. *J. Cell. Mol. Med.*, 2006, vol. 10 (1), 76-89
- Qi et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, vol. 96, 2345-9
- Nakamura et al. *Hepatology*, 2000, vol. 32, 247-55
- Arias et al. *BMC Gastroenterol.*, 2003, vol. 3, 29
- De Gouville et al. *Br. J. Pharmacol.*, 2005, vol. 145, 168-77
- Shah M. *J. Cell. Sci.*, 1995, vol. 108, 985-1002
- Møller-Pedersen T. *Curr. Eye Res.*, 1996, vol. 17, 736-747
- Ernst H. *Gut*, 1998, vol. 39, 172-175
- Sand G.M. et al. *Wound Repair Regeneration*, November 1999, vol. 7 (6), 504-510
- Fisher G.J. ; Kang S.W. ; Varani J. ; Bata-Csorgo Z. ; Wan Y.S. ; Data S. ; Voorhees J.J. Mechanisms of photoaging and chronological skin ageing. *Archives of Dermatology*, November 2002, vol. 138 (11), 1462-1470
- Schwartz E. ; Sapadin AN. ; Kligman LH. Ultraviolet B radiation increases steady state mRNA levels for cytokines and integrins in hairless mouse skin: modulation by 25 topical tretinoin. *Archives of Dermatological Research*, March 1998, vol. 290 (3), 137-144
- Morrell NW ; Yang X ; Upton PD ; Jourdan KB ; Morgan N ; Sheares KK ; Trembath RC. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta(1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation*, 14 August 2001, vol. 104 (7), 790-5
- Bhatt N ; Baran CP ; Allen J ; Magro C ; Marsh CB. Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol.*, 26 April 2006
- Mata-Greenwood E ; Meyrick B ; Steinhorn RH ; Fineman JR ; Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, July 2003, vol. 285, L209-21
- Sakao S ; Taraseviciene-Stewart L ; Wood K ; Cool CD ; Norbert VF. Apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells stimulates vascular smooth muscle cell growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 14 April 2006
- Hiwatori N ; Shimura S ; Yamauchi K ; Nara M ; Hida W ; Shirato K. Significance of elevated procollagen-III-peptide and transforming growth factor-beta levels of bronchoalveolar lavage fluids from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.*, February 1997, vol. 181 (2), 265-95
- Westergren-Thorsson G ; Hermnas J ; Samstrand B ; Oldberg A ; Heinegard D ; Malmstrom A. Altered expression of small proteoglycans, collagen, and transforming growth factor-beta 1 in developing bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.*, August 1993, vol. 92 (2), 632-7
- Khalil N ; Parekh TV ; O'Connor RN ; Gold LI. Differential expression of transforming growth factor-beta type I and II receptors by pulmonary cells in bleomycin-induced lung injury: correlation with repair and fibrosis. *Exp. Lung. Res.*, April 2002, vol. 28 (3), 233-50
- Matsuse, T. et al. *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.*, 1995, vol. 13, 17-24
- Inoue, S. et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 1994, vol. 205, 441-448
- Matsuse, T. et al. *Am. J. Pathol.*, 1996, vol. 148, 707-713
- De Bleser et al. *Hepatology*, 1997, vol. 26, 905-912
- Pawlowski, J. E. et al. *J. Clin. Invest.*, 1997, vol. 100, 639-648
- Sugiyama, M. et al. *Gastroenterology*, 1998, vol. 114, 550-558
- Munz, B. et al. *EMBO J.*, 1999, vol. 18, 5205-5215
- Rosendahl, A. et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2001, vol. 25, 60-68
- Matzuk M. M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, 8817-8821
- Coerver, K. A. et al. *Mol. Endocrinol.*, 1996, vol. 10, 531-543
- Cipriano, S. C. et al. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, 2319-2327
- Logan, A. et al. *Eur. J. Neurosci.*, 1999, vol. 11, 2367-2374

- Logan, A. et al. *Exp. Neurol.*, 1999, vol. 159, 504-510
- Masliah, E. et al. *Neurochem. Int.*, 2001, vol. 39, 393-400
- De Groot, C. J. A. et al. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1999, vol. 58, 174-187
- John, G. R. et al. *Nat. Med.*, 2002, vol. 8, 1115-1121
- Dahly, A. J. et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002, vol. 283, R757-767
- Sugiyama, M. et al. *Gastroenterology*, 1998, vol. 114, 550-558
- Matsuse T ; Ikegami A ; Ohga E ; Hosoi T ; Oka T ; Kida K ; Fukayama M ; Inoue S ; Nagase T ; Ouchi Y. Expression of immunoreactive activin A protein in remodelling lesions associated with interstitial pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.*, March 1996, vol. 148 (3), 707-13
- Ohga E ; Matsuse T ; Teramoto S ; Katayama H ; Nagase T ; Fukuchi Y ; Ouchi Y. Effects of activin A on proliferation and differentiation of human lung fibroblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 12 November 1996, vol. 228 (2), 391-6
- Aoki F ; Kurabayashi M ; Hasegawa Y ; Kojima I. Attenuation of bleomycin-induced pulmonary fibrosis by follistatin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 15 September 2005, vol. 172 (6), 713-20
- Balooch G et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 27 December 2005, vol. 102 (52), 18813-8
- McPherron et al. *Nature*, 1997, vol. 387, 83-90
- Schuelke et al. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, 2682-2688
- Reisz-Porszasz et al. *AJP- Endo.*, 2003, vol. 285, 876-888
- Lin et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002, vol. 291, 701-708
- Zimmers et al. *Science*, 2002, vol. 296, 1486-1488
- Bogdanovich et al. *Nature*, 2002, vol. 420, 418-421
- Wagner et al. *Ann. Neurol.*, 2002, vol. 52, 832-836
- Wolfman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2003, vol. 100 (26), 15842-15846
- Ma et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 285, E363-371
- Gonzales-Cadavid et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, vol. 95, 14938-14943
- Jespersen et al. *Scand. J. Med. Sci. Sports.*, 2006, vol. 16, 74-82
- Lee S. J. *Ann. Rev. Dev. Biol.*, 2004, vol. 20, 61-86
- Rebbarpragada et al. *Mol. Cell. Biol.*, 2003, vol. 23, 7230-7242