

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2006.02.23	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) Prioridade(s): 2005.02.24 US 655981 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.04.02	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.12.01 246/2010	(72) Inventor(es): PERRY CLARK HEATH US TIMOTHY PAUL BURKHOLDER US DAVID MENDEL US ZHAO-QING WANG US BOYU ZHONG US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

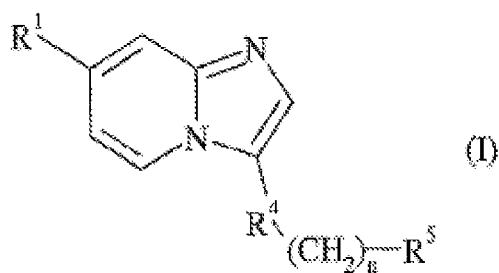
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE IMIDAZO-(1,2-A)-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE VEGF-R2**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO PROPORCIONA COMPOSTOS QUE SÃO INIBIDORES DE VEGF-R2 DE FÓRMULA (I) E MÉTODOS PARA UTILIZAR ESTES COMPOSTOS.

RESUMO**"COMPOSTOS DE IMIDAZO-(1,2-a)-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE
VEGF-R2"**

O presente invento proporciona compostos que são inibidores de VEGF-R2 de fórmula (I) e métodos para utilizar estes compostos.



DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE IMIDAZO-(1,2-a)-PIRIDINA COMO INIBIDORES DE VEGF-R2"

ANTECEDENTES DO INVENTO

A angiogénese indesejada é uma marca de várias doenças, tais como retinopatias, psoríase, artrite reumatóide, degeneração macular relacionada com a idade (AMD) e cancro (tumores sólidos). (Folkman, Nature Med., 1, 27-31 (1995)). Dado que os tumores requerem um fornecimento de sangue para sobreviver, a angiogénese é um componente crítico que contribui para o processo da doença cancerígena (E. Ruoslahti, Nature Rev. Cancer, 2, 83-90 (2002)). O desenvolvimento de novos agentes para a inibição da angiogénese representa, por isso, uma aproximação promissora para a terapia do cancro (R. Kerbel e J. Folkman, Nature Rev. Cancer, 2, 727-739 (2002)). Outro benefício possível para inibir a angiogénese dos tumores é o de que esta aproximação pode evitar os efeitos tóxicos secundários ou as propriedades de indução de resistência aos fármacos da quimioterapia convencional (Judah Folkman, Endogenous Inhibitors of Angiogenesis, The Harvey Lectures, Series 92, páginas 65-82, Wiley-Liss Inc., (1998)).

Uma das proteína cinases que demonstrou estar

envolvida no processo angiogénico é um membro da família da tirosina cinase receptora do factor de crescimento designado VEGF-R2 (receptor 2 do factor de crescimento endotelial vascular, também conhecido como KDR (receptor do domínio de inserção da cinase)). O VEGF-R2 que é principalmente expresso nas células endoteliais, liga-se ao potente factor de crescimento angiogénico VEGF e media a transdução de sinal subsequente através da activação da sua actividade de cinase intracelular. Deste modo, espera-se que a inibição directa da actividade da cinase do VEGF-R2 resultará na redução da angiogénese mesmo na presença de VEGF exógeno (ver Strawn et al., Cancer Research, 56, 3540-3545 (1996)), tal como foi mostrado com mutantes de VEGF-R2 que falham na mediação da transdução de sinal. (Millauer et al., Cancer Research, 56, 1615-1620 8996)). A importância do VEGF-R2 como alvo para a terapia do cancro com fármacos foi ainda indicada em estudos recentes (S. Rafii et al., Nature Rev. Cancer, 2, 826-835 (2002) e Y. Shaked et al., Cancer Cell, 101-111 (2004)) que demonstraram que o VEGF-R2 é expresso em células precursoras endoteliais circulantes derivadas da medula óssea. Para além disso, o VEGF-R2 parece não ter função nos adultos para lá da mediação da actividade angiogénica do VEGF.

Foi proposto tratar a angiogénese através da utilização de compostos que inibem a actividade de cinase de VEGF-R2. Por exemplo, a Publicação do Pedido Internacional de Patente WIPO N0. WO 97/34876 descreve certos derivados de cinolina que são inibidores de VEGF-R2,

que se pensa serem úteis para o tratamento de estados de doença associados à angiogénese anormal e/ou a uma permeabilidade vascular aumentada incluindo diabetes (hiperglicémia), psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, restinose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, doenças oculares com proliferação dos vasos retinais e cancro.

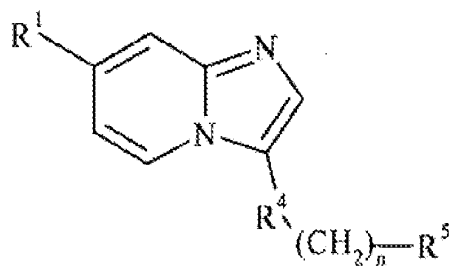
Além disso, o documento WO 03/092595 proporciona certos compostos de imidazo[1,2-a]piridinilo que inibem, regulam e/ou modulam a transdução de sinal da tirosina cinase. O documento WO 2004/052315 descreve pirazolo[1,5-a]pirimidinas que são inibidores da tirosina cinase. WU et al. Bioorg. Med. Chem. Let. 2004, vol. 14, páginas 909-912 descreve imidazo[1,2-a]piridinas que são inibidores de VEGF.

Existe ainda, contudo, uma necessidade de inibidores eficazes de proteína cinases.

O presente invento proporciona novos compostos de imidazo[1,2-a]piridinilo que inibem VEGF-R2 e são por isso úteis no tratamento de doenças mediadas ou dependentes de VEGF-R2, tal como no tratamento de várias formas de cancro.

BREVE SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento proporciona compostos de fórmula I:



(I)

em que:

R^1 é:

(a) 2-piridonilo opcionalmente substituído com $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$; ou

(b) fenilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, piridinilo, N-oxo-piridinilo, ou pirimidinilo, sendo todos opcionalmente substituídos com $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C_1-C_4 , halo, (alquilo C_1-C_6)sulfonilo, nitro, -sulfonil $(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ e -carbonil $(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$;

R^2 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, trifluorometilo, ou pirrolidinilo; ou R^2 , R^3 e o azoto ao qual estão ligados formam

piperidinilo, piperazinilo opcionalmente substituído com alquilo C₁-C₆, ou morfolinilo;

R⁴ é fenilo opcionalmente substituído com 1-3 substituintes seleccionados do grupo constituído por halo, amino, metilo, trifluorometilo e nitro;

R⁵ é C(O)NHR⁶, OC(O)NHR⁶, NHC(O)CH₂R⁶, NHC(O)NHR⁶, ou C(S)NHR⁶;

n é 0-4 para OC(O)NHR⁶, NHC(O)CH₂R⁶, NHC(O)NHR⁶, e n é 1-4 para C(O)NHR⁶, e C(S)NHR⁶; e

R⁶ é (a) tetra-hidrobenzotiazolilo não substituído; ou

(b) fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, sendo todos opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com hidroxil, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C₂-C₆ opcionalmente substituído com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminoetoxi, fenoxi, toliilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, ciano, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxil, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiranilo,

tetra-hidropiranylaminocarbonilo, alquilcarbonilo C_2-C_6 , morfolinocarbonilo, e piperazinilcarbonilo; ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

O presente invento proporciona ainda um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para utilização no bloqueamento da angiogénese.

O presente invento proporciona ainda um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para utilização no tratamento de neoplasmas susceptíveis.

O presente invento proporciona ainda um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para utilização no tratamento de um certo número de estados de doença incluindo hiperglicémia, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma da Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, restinose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e doenças oculares com proliferação dos vasos retinais.

O presente invento proporciona também uma formulação farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Este invento proporciona também a utilização de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a produção de um medicamento para a inibição de VEGF-R2.

O presente invento proporciona também a utilização de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a produção de um medicamento para bloquear a angiogénese.

O presente invento proporciona também a utilização de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a produção de um medicamento para o tratamento de neoplasmas susceptíveis.

O presente invento proporciona também a utilização de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para a produção de um medicamento para o tratamento de um certo número de estados de doença seleccionados do grupo constituído por hiperglicémia, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, restinose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda e doenças oculares com proliferação dos vasos retinais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Os termos químicos gerais utilizados nas fórmulas anteriores possuem os seus significados usuais. Por exemplo, o termo "alquilo C₁-C₆" inclui alquilos de cadeia linear e ramificada e inclui porções metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, e hexilo. O termo "alcenilo

C₂-C₆" inclui grupos alquilenos de cadeia linear e ramificada e inclui porções etilenilo, propilenilo, isopropilenilo, butilenilo, isobutilenilo, sec-butilenilo, terc-butenilino, pentilenilo, isopentilenilo, e hexilenilo. O termo "cicloalquilo C₃-C₆" inclui porções ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, e ciclo-hexilo. O termo "alcoxi C₁-C₆" inclui metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi e hexoxi. O termo "halo" é tomado como significando cloro, bromo, fluoro ou iodo. O termo "(alquilo C₁-C₆)sulfonilo" é tomado como significando um grupo sulfonilo substituído com um grupo alquilo C₁-C₆.

O termo "mamífero" é tomado como significando qualquer um de vários animais vertebrados de sangue quente da classe dos Mamíferos, muito preferencialmente humanos, caracterizado por terem a pele coberta de pelo e nas fêmeas, glândulas mamárias para produzir leite para alimentar as crias.

O termo "neoplasma susceptível" é definido como sendo um neoplasma que depende de VEGF-R2 para a sua sobrevivência, crescimento ou metástase.

Embora todos os compostos de Fórmula I sejam inibidores úteis de VEGF-R2, são preferidas certas classes de compostos. Os parágrafos seguintes descrevem as tais classes preferidas.

- a) R^1 é piridinilo;
- b) R^1 é piridin-2-ilo;
- c) R^1 é piridin-4-ilo;
- d) R^1 é piridinilo substituído;
- e) R^1 é piridin-2-ilo substituído;
- f) R^1 é piridin-4-ilo substituído;
- g) R^1 é piridinilo substituído com 2-morfolinil-propilo;
- h) R^1 é tienilo;
- i) R^1 é tien-2-ilo;
- j) R^1 é tien-3-ilo;
- k) R^1 é fenilo;
- l) R^1 é metilsulfonilfenilo;
- m) R^4 é fenilo;
- n) R^4 é fenilo substituído;
- o) R^4 é halofenilo;
- p) R^4 é clorofenilo;
- q) R^4 é 2-clorofenilo;
- r) R^4 é fluorofenilo;
- s) R^4 é 2-fluorofenilo;
- t) n é 0;
- u) n é 1;
- v) R^5 é $NHC(O)NHR^6$;
- w) R^5 é $C(O)NHR^6$;
- x) R^6 é pirazolilo substituído;
- y) R^6 é pirazolilo substituído com alquilo C_1-C_6 ;
- z) R^6 é 5-terc-butil-pirazol-3-ilo;
- aa) R^6 é fenilo substituído;
- bb) R^6 é trifluorometilfenilo;

- cc) R^6 é m-trifluorometilfenilo;
- dd) R^6 é tiadiazolilo;
- ee) R^6 é tiadiazolilo substituído com alquilo C_1 - C_6 ;
- ff) R^6 é 5-terc-butil-tiadiazol-2-ilo;
- gg) R^6 é isoxazolilo substituído;
- hh) R^6 é isoxazolilo substituído com alquilo C_1 - C_6 ;
- ii) R^6 é 5-terc-butil-isoxazol-3-ilo;
- jj) R^6 é 3-terc-butil-isoxazol-5-ilo
- kk) R^6 é tiazolilo substituído;
- ll) R^6 é tiazolilo substituído 1-2 vezes com alquilo C_1 - C_6 ;
- mm) R^6 é 5-terc-butil-tiazol-2-ilo;
- nn) R^6 é 5-terc-butil-4-morfolin-4-ilmetil-2-ilo;
- oo) R^6 é 4-metil-5-i-propiltiazol-1-ilo;
- pp) R^6 é 4-dimetilaminometil-5-(1-metilciclopropil)tiazol-2-ilo;
- qq) R^6 é piridinilo substituído;
- rr) R^6 é 4-terc-butilo-6-morfolinilmetilpiridin-2-ilo;
- ss) R^6 é 4-trifluorometilpiridin-2-ilo;
- tt) R^1 é piridinilo, R^4 é fenilo, n é 1, R^5 é $CONHR^6$, e R^6 é 3-fluorometilfenilo;
- uu) R^1 é piridinilo, R^4 é fluorofenilo, n é 1, R^5 é $CONHR^5$, e R^6 é 5-terc-butil-tiadiazol-2-ilo;
- vv) R^1 é piridinilo, R^4 é fluorofenilo, n é 1, R^5 é $CONHR^6$, e R^6 é 4-metil-5-isopropil-tiazol-2-ilo;
- ww) R^1 é piridinilo, R^4 é fluorofenilo, n é 1, R^5

é CONHR⁶, e R⁶ é 4-terc-butil-6-morfolinilmetilpiridin-2-ilo;

xx) R¹ é 2-(2-morfolililnilpropil)piridin-4-ilo, R⁴ é fluorofenilo, n é 1, R⁵ é CONHR⁶, e R⁶ é 4-trifluorometilpiridinilo; ambos os enantiómeros e o racemato;

yy) R¹ é piridinilo, R⁴ é fluorofenilo, n é 1, R⁵ é CONHR⁶, e R⁶ é 4-dimetilamino-5-metilciclopropiltiazol-2-ilo;

zz) R¹ é piridinilo, R⁴ é fluorofenilo, n é 1, R⁵ é CONHR⁶, e R⁶ é 4-morfolinilmetil-5-t-butil-tiazol-2-ilo;

aaa) Um composto de Fórmula I que é 2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;

bbb) Um composto de Fórmula I que é N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida;

ccc) Um composto de Fórmula I que é 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropil-4-metil-tiazol-2-il)acetamida;

ddd) Um composto de Fórmula I que é N-(4-terc-butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropil-4-metil-tiazol-2-il)acetamida;

eee) Um composto de Fórmula I que é 2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida;

fff) Um composto de Fórmula I que é N-[4-dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-2-

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

ggg) Um composto de Fórmula I que é 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-terc-butil-4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il]-acetamida;

hhh) Um composto da reivindicação 1 em que R¹ é fenilo, tienilo, tiazolilo, ou piridinilo sendo todos opcionalmente substituídos com $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo, ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³;

iii) Um composto da reivindicação 1 em que R¹ é 4-piridilo que é opcionalmente substituído com $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo, ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e R⁶ é fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo sendo todos opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes independentemente seleccionados de alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com hidroxil, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C₂-C₆ opcionalmente substituído com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminoetoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo,

dimetilamino, tietilamino, ciano cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropiranilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinilcarbonilo, e piperazinilcarbonilo;

jjj) Um composto da reivindicação 1 em que R¹ é 2-piridinilo que é opcionalmente substituído com -(CH₂)₀₋₄NR²R³, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amina, pirrolidinilo ou morfolinilo, ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e R⁶ é fenilo, piridinilo, tiadiazolilo, ou isoxazolilo, sendo todos opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C₂-C₆ opcionalmente substituído dimetilaminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminoetoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, tietilamino, ciano, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropiranilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinilcarbonilo, e piperazinilcarbonilo.

kkk) Um composto da reivindicação 1 em que R¹ é fenilo que é opcionalmente substituído com -(CH₂)₀₋₄NR²R³,

alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e R⁶ é fenilo, piridinilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, ou isoxazolilo, sendo todos opcionalmente substituídos com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, dimetilaminoetoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, ciano, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxilo, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetrahidropiranilo, tetra-hidro piranilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinocarbonilo e piperazinilcarbonilo;

lll) Um composto da reivindicação 1 em que R¹ é tienilo ou tiazolilo que é opcionalmente substituído com -(CH₂)₀₋₄NR²R³, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e R⁶ é fenilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo ou isoxazolilo, sendo todos opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes seleccionados do grupo constituído por alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com hidroxilo, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C₂-C₆ opcionalmente substituído com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminoetoxi,

fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, tietil-amino, ciano, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropiranilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinocarbonilo e piperazinilcarbonilo;

mmm) Um composto da reivindicação 1 em que R¹ é 3-piridinilo que é opcionalmente substituído com -(CH₂)₀₋₄NR²R³, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e R⁶ é fenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo ou isoxazolilo, sendo todos opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes seleccionados do grupo constituído por alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C₂-C₆ opcionalmente substituído dimetilaminocarbonilo, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminoetoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, ciano, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidropiranilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinocarbonilo e piperazinilcarbonilo;

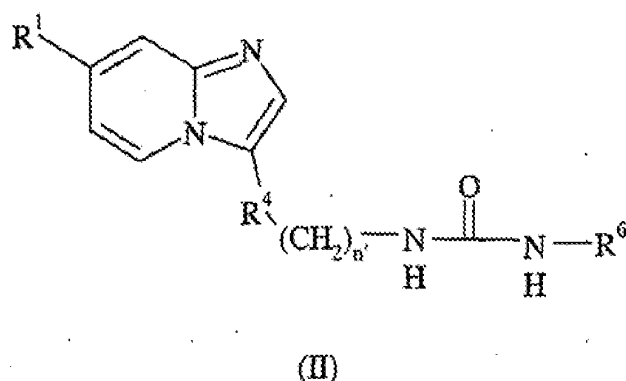
nnn) Um composto de Fórmula I que é seleccionado do grupo constituído por sais de HCl, di-HCl, succinato, L-tartarato e HBr;

ooo) Um composto de Fórmula I que é seleccionado do grupo constituído por sais de HCl e HBr; e

ppp) Um composto de Fórmula I que é um sal succinato.

Será entendido que as classes anteriores podem ser combinadas para formar classes preferidas adicionais.

Outra classe preferida do presente invento é o composto de Fórmula II:



em que:

R^1 é (a) 2-piridonilo opcionalmente substituído com $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$; ou

(b) fenilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, piridinilo, N-oxo-piridinilo ou pirimidinilo, sendo todos substituídos com $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por

alcoxi C_1-C_4 , halo, (alquilo C_1-C_6)sulfonilo, nitro, - sulfonil $(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ e carbonil $(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$;

R^2 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, trifluorometoxi ou pirrolidinilo; ou R^2 , R^3 e o azoto ao qual estão ligados formam piperidinilo, piperazinilo opcionalmente substituído com C_1-C_6 ou morfolinilo;

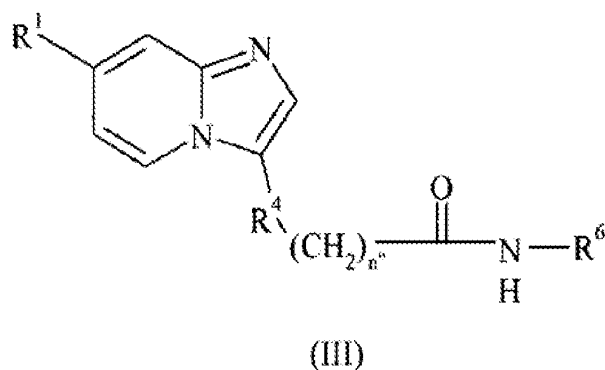
R^4 é fenilo opcionalmente substituído com 1-3 substituintes seleccionados do grupo constituído por halo, amino, metilo, trifluorometilo e nitro; e

R^6 é (a) tetra-hidrobenzotiazolilo não substituído; ou

(b) fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, sendo todos substituídos com 1-3 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C_2-C_6 opcionalmente substituído com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminometoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 opcional-

mente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi, ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidropiraniilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinilcarbonilo e piperazinilcarbonilo; ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Outra classe preferida do presente invento são compostos de Fórmula III:



em que:

R¹ é (a) 2-piridonilo opcionalmente substituído com $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$; ou

(b) fenilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, piridinilo, N-oxo-piridinilo ou pirimidinilo, sendo todos opcionalmente substituídos com $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo, ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados de alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonil(CH₂)₀₋₄NR²R³ e carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³;

R^2 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, trifluorometilo ou pirrolidinilo; R^2 ou R^3 e o azoto ao qual estão ligados formam piperidinilo, piperazinilo opcionalmente substituído com alquilo C_1-C_6 ou morfolinilo;

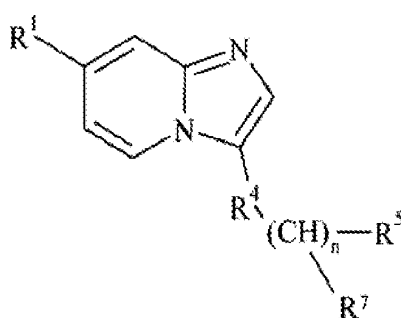
R^4 é fenilo substituído com 1-3 substituintes seleccionados do grupo constituído por halo, amino, metilo, trifluorometilo e nitro; e

R^6 é (a) tetra-hidrobenzotiazolilo não substituído; ou

(b) fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, sendo todos substituídos com 1-3 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C_2-C_6 opcionalmente substituído com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminometoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, ciano, cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi, ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-

hidropiraniilo, tetra-hidropiraniilaminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinilcarbonilo e piperazinilcarbonilo; ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Outra forma de concretização do presente invento é um composto de Fórmula (IV):



(IV)

em que:

R¹ é (a) 2-piridonilo opcionalmente substituído com alquilo C₁-C₆ ou -(CH₂)₁₋₄NR²R³; ou

(b) fenilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolilo, piridinilo ou pirimidinilo, sendo todos opcionalmente substituídos com -(CH₂)₀₋₄NR²R³ ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, halo, e (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, -sulfonil-(CH₂)₀₋₄NR²R³ ou -carbonil-(CH₂)₀₋₄NR²R³;

R² é hidrogénio ou alquilo C₁-C₆;

R^3 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo opcionalmente substituído com alquilo C_1-C_4 , ou morfolinilo; ou R^2 e R^3 tomados em conjunto com o azoto ao qual estão ligados formam um pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo opcionalmente substituído com alquilo C_1-C_4 , ou morfolinilo;

R^4 é fenilo opcionalmente substituído 1-2 vezes com halo;

n é 0-4;

R^5 é $C(O)NHR^6$, $OC(O)NHR^6$, $NHC(O)CH_2R^6$ ou $NHC(O)NHR^6$;

R^6 é fenilo opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, dimetilamino, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometoxi, metilsulfonilo, dimetilisoxazolilsulfonamida e -O-fenilo, pridinilo opcionalmente substituído com trifluorometilo, pirazolilo opcionalmente substituído com 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por tolilo e alquilo C_1-C_6 , que é opcionalmente substituído com hidroxilo, piperidinilo, pirrolidinilo ou morfolinilo, (alquilo C_1-C_6)isoxazolilo, (alquilo C_1-C_6)tiazolilo, (alquilo C_1-C_6)isotiazolilo, (alquilo C_1-C_6)tiadiazolilo;

R^7 é H, ou alquilo C_1-C_6 , ou

sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Os compostos do presente invento são inibidores de VEGF-R2, uma proteína cinase que se demonstrou estar envolvida no processo angiogénico. O VEGF-R2 que é expresso principalmente nas células endoteliais, liga o potente factor de crescimento angiogénico e media a subsequente transdução de sinal através da activação da sua actividade de cinase intracelular. Deste modo, um especialista na matéria reconhecerá que a inibição directa da actividade da cinase de VEGF-R2 resultará na redução da angiogénese e, deste modo, afecta o tratamento de condições em que angiogénese anormal e/ou permeabilidade vascular acrescida é uma marca, por exemplo, diabetes (hiperglicémia), psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crónicas, ateroma, restinose arterial, doenças autoimunes, inflamação aguda, doenças oculares com proliferação de vasos retinal e cancro. A utilidade dos inibidores da angiogénese no tratamento do cancro é conhecida na literatura, ver J. Rak et al. *Cancer Research*, 55:4575-4580, 1995, por exemplo. O papel da angiogénese no cancro foi demonstrado em numerosos tipos de cancro e tecidos; cancro da mama (G. Gasparinin e A.L. Harris, *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13: 765-782; M. Toi et al. *Japan J. Cancer Res.*, 1994, 85: 1045-1049); cancros da bexiga (A.J. Dickinson et al., *Br. J. Urol.*, 1994, 74: 762-

766), cancros do cólon (L. M. Ellis et al., *Surgery*, 1996, 120(5): 871-878); e tumores da cavidade oral (J. K. Williams et al., *Am. J. Surg.*, 1994, 168: 373-380). Neoplasmas preferidos que se acredita serem susceptíveis a tratamento através de compostos do presente invento incluem os cancros seguintes: cérebro, tracto genito-urinários, sistema linfático, estômago, laringe, pulmão (incluindo de célula pequena e não de célula pequena), pâncreas, mama, próstata, histiocítico, linfoma, hepatocelular, ginecológico (e.g. dos ovários), sarcoma de Kaposi, tumores do CNS (incluindo astrocitomas, meduloblastomas e meningiomas), colo.rectal, cancro da cabeça e do pescoço, melanoma, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiplo, leucemia mielóide aguda (AML), leucemia mielogénea crónica (CML), mesotelioma maligna, síndrome mielodisplásico (e.g. policitemia vera, trombocitemia), cancro gástrico e carcinoma de célula renal.

O especialista na matéria apreciará que a introdução de certos substituintes criará assimetria nos compostos de Fórmula I. O presente invento contempla todos os enantiómeros e misturas de enantiómeros e estereoisómeros, ou seja, quer a forma estereomericamente pura (e.g. geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) quer misturas enantioméricas e estereoisoméricas. As misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser resolvidas nos seus componentes enantiómeros e estereoisómeros através de métodos bem conhecidos, tais como, cromatografia líquida de alto

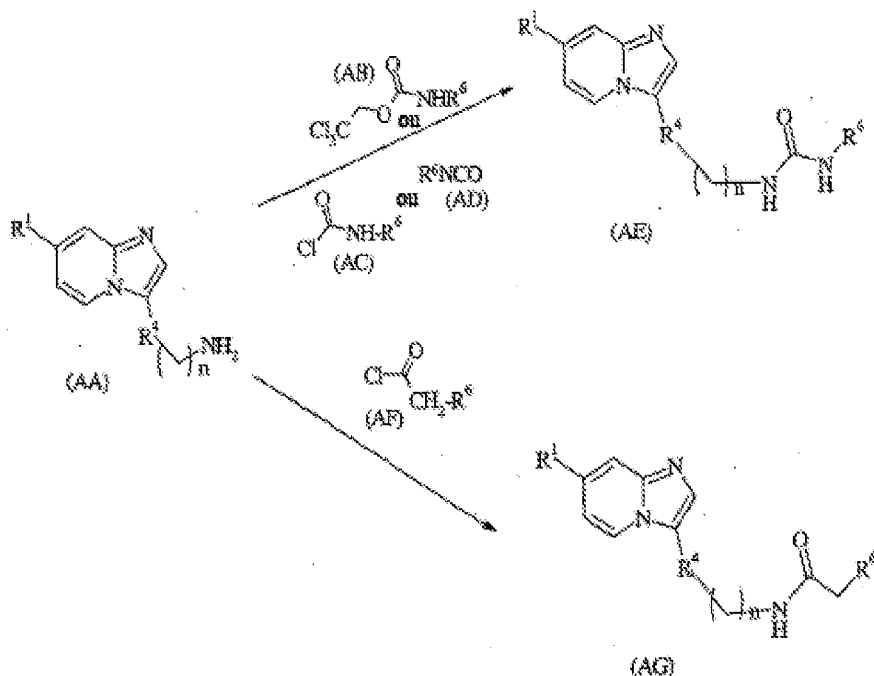
desempenho de fase quiral ou cristalizando o composto como um complexo de sal quiral. Os enantiómeros e estereoisómeros podem ser também obtidos a partir de intermediários estereomericamente ou enantiomericamente puros e catalisadores através de métodos de síntese assimétrica bem conhecidos.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis estão contemplados como estando dentro do domínio do presente invento. Os compostos do presente invento são bases e sais de tais compostos que podem ser formados com ácidos inorgânicos ou orgânicos, por exemplo, HCl, di-HCl, succinato, L-tartarato e HBr com HCl, di-HCl e succinato sendo preferidos.

Os compostos deste invento podem ser preparados empregando reacções tal como mostrado nos esquemas seguintes, adicionalmente a outras manipulações correntes que são conhecidas da literatura ou exemplificadas nos procedimentos experimentais. Estes esquemas, contudo, não estão limitados pelos compostos listados ou por quaisquer substituintes particulares empregues para fins ilustrativos.

Os esquemas seguintes são utilizados para preparar compostos de Fórmula I em que R^5 é $NHC(O)CH_2R^6$ ou $NHC(O)NHR^6$. A menos que indicado de outro modo, todas as variáveis são tal como previamente definidas.

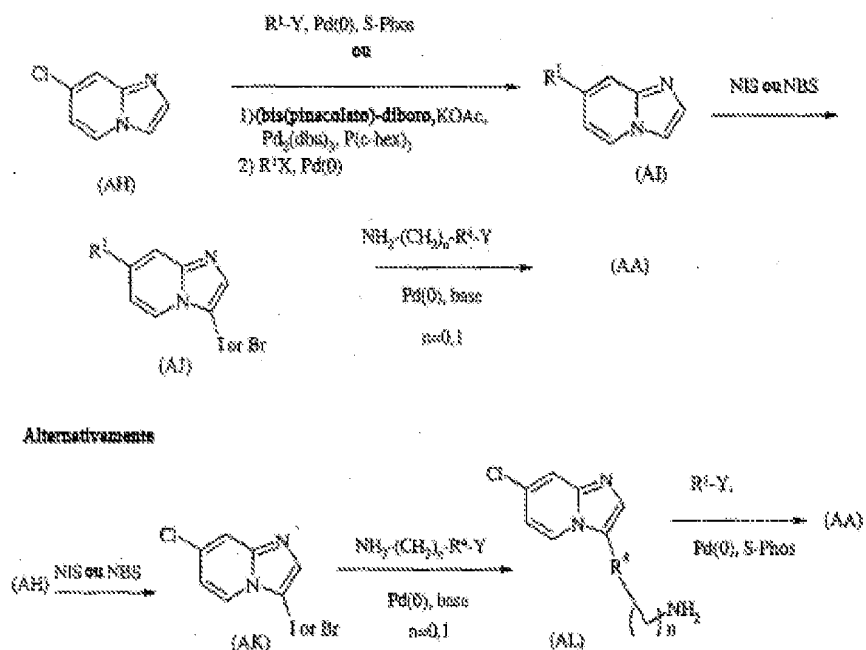
Esquema I



Os compostos de ureia (AE) de Fórmula I podem ser preparados de uma maneira geral por reacção de uma amina (AA) com um carbamato (AB), um cloreto de carbamoilo (AC) ou um isocianato de arilo (AD), estando todos comercialmente disponíveis ou sendo directamente preparados através de métodos conhecidos pelos especialistas na matéria. Os compostos de amida (AG) de Fórmula I podem ser preparados de uma maneira geral por reacção de uma amina (AA) com um cloreto de acilo (AF).

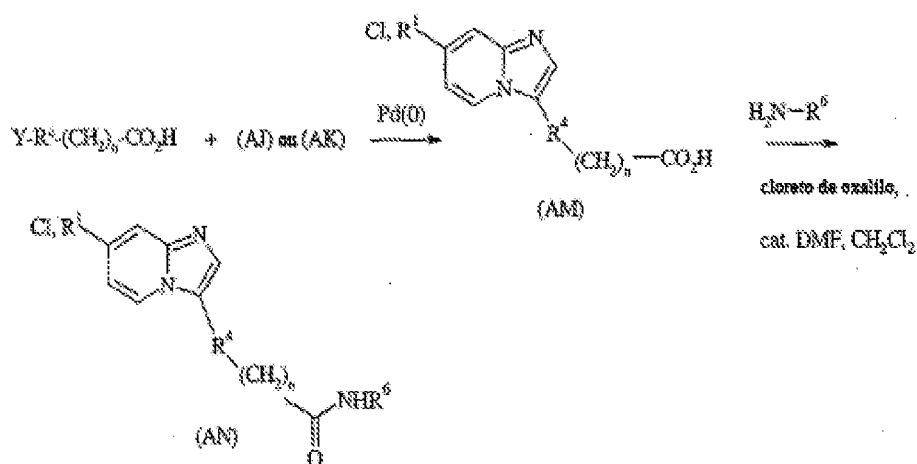
O intermediário de amina (AA) requerido pode ser preparado a partir da conhecida 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (AH) tal como no Esquema II. X é Cl, Br, ou I e Y é ácido borónico, éster borónico ou tiralquil-estanhano. A menos que indicado em contrário, todas as outras variáveis são previamente definidas.

Esquema II



Um grupo arilo é introduzido na posição 7 do grupo imidazo[1,2-a]piridina através de ligação cruzada catalisada por Pd ou por intermédio de um éster borónico para originar o composto de biarilo (AI). Este intermediário (AI) é selectivamente halogenado com NIS ou NBS na posição 3 seguido por uma segunda reacção de ligação cruzada nessa posição. Um grupo amino ou aminoalquilo ou um grupo amino ou aminoalquilo latente é um substituinte do parceiro de ligação de boronato de arilo. Alternativamente, as ligações podem ser realizadas primeiro na posição 3 e então na posição 7 através do intermédio de (AK) e (AL) como apresentado no Esquema II. Deve também notar-se que a reacção de ligação cruzada utilizada para instalar o grupo arilo na posição 7 da imidazo[1,2-a]piridina pode ocorrer no final da sequência, após formação de ureia (não apresentado).

Esquema III

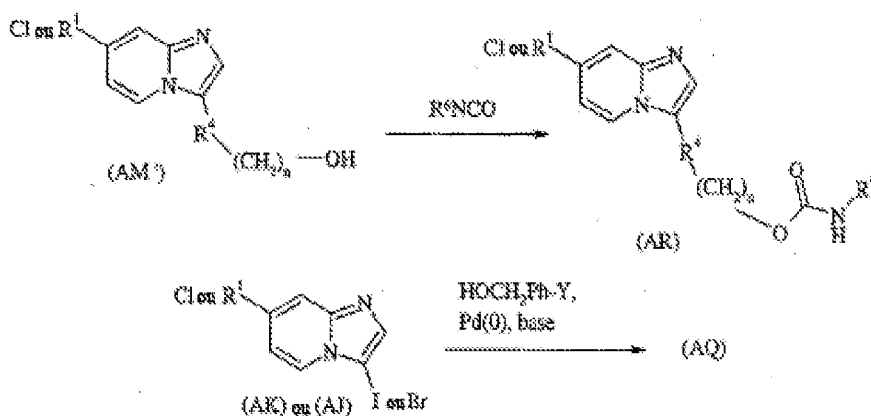

$$\begin{array}{c}
 \text{X-R}^4\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CO}_2\text{H} + \text{H}_2\text{N-R}^5 \xrightarrow{\text{CDCl}_3, \text{Et}_3\text{N}} \text{X-R}^4\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CONHR}^5 \xrightarrow{\text{bis(pimarolate)-dihero, KOAc, Pd(0), P(c-hex)}_3} \text{(AP)} \\
 \text{(AO)} \\
 \\
 \text{Y-R}^4\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CONHR}^5 + \text{(AI) or (AK)} \xrightarrow[\text{dioxane, H}_2\text{O}]{\text{Pd(0), K}_2\text{CO}_3} \text{(AN)} \\
 \text{(AQ)}
 \end{array}$$

Uma ligação cruzada catalisada por Pd(0) de (AJ) ou (AK) com ácido fenil-borónico que é adicionado um ácido alquil-eterificado-carboxílico (ou ácido protegido) proporciona (AM). O grupo carboxilato é ligado a uma amina utilizando métodos correntes bem conhecidos pelos especialistas na matéria resultando em (AN). Alternativamente, a amida

(AP) pode ser preparada a partir de um ácido halofenílico (AO) utilizando métodos correntes antes do grupo arilo ser ligado ao anel imidazo[1,2-a]piridina. Neste caso um substituinte halogeneto no grupo arilo (AP) é convertido num éster borónico (AQ) para se ligar a (AJ) ou (AK) tal como mostrado no Esquema III. Nos casos em que o halogéneo ocupa a posição 7 do anel imidazo[1,2-a]piridina em (AN), uma segunda ligação catalisada por Pd(0) é realizada para se obter o composto reivindicado tal como previamente descrito no Esquema I.

Os carbamatos de Fórmula I podem ser preparados tal como mostrado no Esquema IV. A menos que indicado de outro modo, todas as variáveis são tal como previamente definidas.

Esquema IV

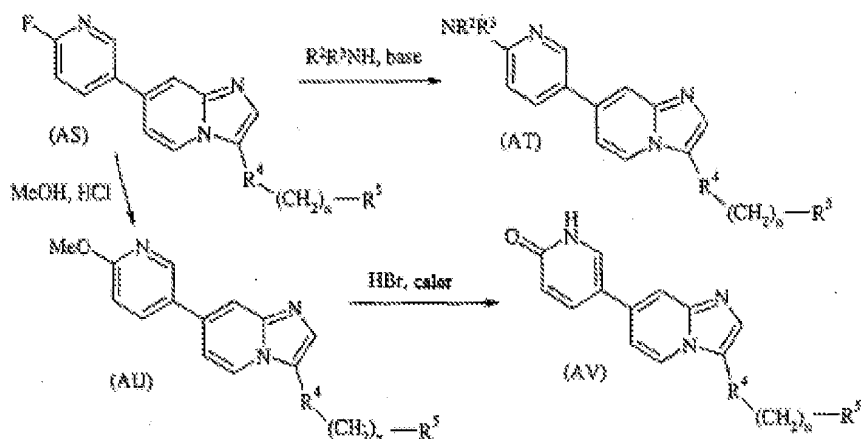


Os carbamato (AR) são formados combinando um álcool (AM') com um isocianato. A síntese deste material de partida (AM') é efectuada por ligação cruzada catalisada por Pd(0) na posição 3 da imidazo[1,2-a]piridina (AK ou AJ) com um álcool, tal como o ácido hidroxilmetilfenilborónico.

O grupo arilo na posição 7 da imidazo[1,2-a]piridina pode ser introduzido através de uma segunda ligação de Pd(0) em qualquer ponto, tal como mostrado para as ureias.

Compostos de Fórmula I em que R¹ é piridonilo, piridinilo substituído com metoxi, ou aminopiridinilo dissustituído podem ser preparados tal como mostrado no Esquema V. A menos que indicado em contrário, todas as outras variáveis são tal como previamente definidas.

Esquema V

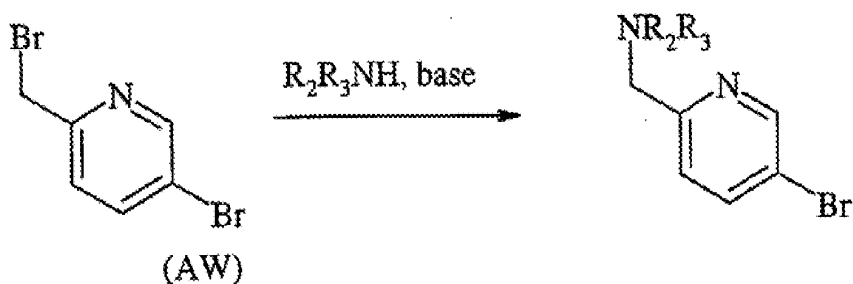


Um grupo dialquilamino pode ser introduzido através de substituição aromática nucleofílica de um grupo 2-fluoropiridilo (AS) para originar (AT) no final da síntese. Uma estratégia semelhante utilizando metanólise acídica origina (AU) e clivagem do éter metílico com HBr proporciona o grupo piridonilo (AV).

Os brometos de arilo do esquema II, R¹X, podem

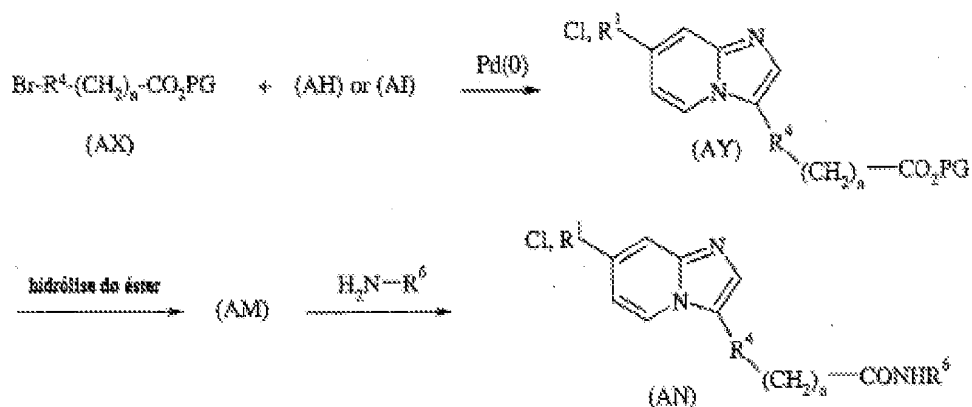
ser preparados tal como descrito no Esquema VI. R^7 é tal como previamente descrito.

Esquema VI

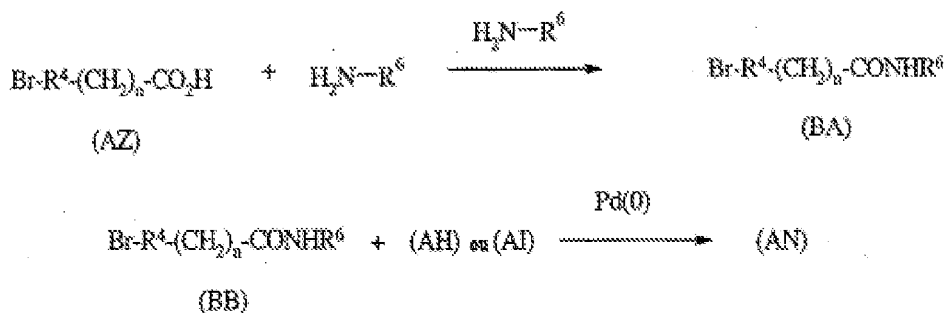


Um grupo alquil ou dialquilaminometilpiridilo podem ser introduzidos como um substituinte do grupo arilo na posição 7 da imidazo[1,2-a]piridina através da alquilação de 5-bromo-2-bromometil-piridina (AW) com uma amina secundária, tal como mostrado no esquema VI. O(s) brometo(s) de alquilo podem então participar directamente nas reacções previamente descritas.

Esquema VII



Os compostos da classe das amidas podem ser também preparados tal como mostrado no esquema VII através da reacção de arilação catalisada por Pd(0) de intermediários de 3H-imidazo[1,2,a]piridina (AH) ou (AI) com um éster de ácido bromofenilacético (AX) protegido (PG) para formar o ácido ligado (AY). O grupo terc-butilo é um grupo protector de éster adequado indicado como PG que é subsequentemente clivado sob condições acídicas. A amida (AN) pode ser então formada utilizando quer cloreto de oxalilo/DMF para formar um cloreto de acilo in situ quer utilizando os reagentes de ligação DMTMM/NMM ou HATU/diisopropiletilamina.



Alternativamente, as amidas (BA) são preparadas a partir de ácidos bromoarilo (AZ) utilizando procedimentos de formação de amidas, e as BA são ligadas através de uma reacção de arilação catalisada por Pd(0) com (AH) ou (AI). Nos casos em que a reacção de arilação catalisada com Pd(0) é realizada com (AH), é realizada elaboração subsequente na posição substituída por Cl tal como previamente descrito.

Os especialistas na matéria apreciarão que nem todos os substituintes nos compostos de Fórmula I tolerarão

certas condições reaccionais empregues para sintetizar os compostos. Estas porções podem ser introduzidas num ponto conveniente na síntese, ou podem ser protegidas e então desprotegidas como necessário ou desejado. Os especialistas na matéria apreciarão que os grupos protectores possam ser removidos em qualquer ponto conveniente na síntese dos compostos do presente invento. Métodos para introduzir e remover grupos protectores de azoto e oxigénio são bem conhecidos na arte; ver, por exemplo, Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., John Wiley and Sons, New York, Capítulo 7 (1999). Para além disso, os especialistas na matéria apreciarão que em muitos casos, a ordem pela qual as porções são introduzidas não é crítica. A ordem particular dos passos requerida para produzir os compostos de Fórmula I pode ser dependente do particular composto a ser sintetizado, do composto de partida e da instabilidade relativa das porções substituídas.

Abreviaturas

AIBN - 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); BINAP - rac-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo; 9-BBN - 9-bora-biciclo[3.3.1]nonano; Boc₂O - dicarbonato de di-terc-butilo; TBDMSCl ou TBDMSOCl - cloreto de terc-butil-dimetilsililo; TBAF - fluoridrato de butilamina; MS(ES) - Espectroscopia de Massa por *Electropulverização*; THF - tetra-hidrofurano; DMEA - dimetiletilamina; DMSO - sulfóxido de dimetilo; DMF - dimetilformamida; DME -

dimetiletilenoglicol; DCM - diclorometano; Dioxano - 1,4-dioxano; DMAP - 4-dimetilaminopiridina; h - hora(s); LDA - reagente de Lawesson - 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetona-2,4-dissulfureto; di-isopropilamina de lítio; NIS - N-iodosuccinimida; min - minuto(s); NBS - N-bromosuccinimida; MeOH - metanol; EtOH - etanol a 95%; RBF, RB - balão de fundo redondo; RBSN - balão de fundo redondo de gargalo único; SiO₂ - sílica-gel; EtOAc, AcOEt - acetato de etilo; SIMS - espectrometria de massa de ionização por electropulverização; HPLC - cromatografia líquida de alta pressão; ISCO - cromatografia líquida de alta pressão da marca ISOCO; S-Phos - 2-diciclo-hexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo; Pd(TPP)₄ - tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0); DMTMM - cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]-triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io; NMM - N-metilmorfolina; HATU - hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazole-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurónio; NMP - 1-metil-2-pirrolidinona; PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ - complexo de diclorometano com dicloreto de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II); X-Phos - 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo; NMP - 1-metil-2-pirrolidinona; Catalisador de Pearlman - hidróxido de paládio, 20% em peso de Pd sobre carbono;

Preparação 1

5-terc-Butil-2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-2H-pirazol-3-ilamina

A. 2-(5-Amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-etanol

A uma solução de 4,4-dimetil-3-oxo-pentanonitrilo (5,0 g, 0,04 mol) em etanol absoluto (50 ml) adiciona-se 2-hidrazino-etanol (3 ml, 1,1 equiv.) e HCl concentrado (0,5 ml). Refluxa-se a mistura reaccional durante 4 horas e então arrefece-se até à temperatura ambiente e dilui-se com água e acetato de etilo. Lavam-se as camadas orgânicas com água e então solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se *in vacuo*. Titulação a partir de hexanos e diclorometano origina um sólido branco (4,8 g, 66%). MS (ES), m/z 184 (M+1).

B. 5-terc-Butil-2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-2H-pirazol-3-ilamina

A 2-(5-amino-3-terc-butil-pirazol-1-il)-etanol (3,42 g, 0,019 mol), adiciona-se TBDMSCl (3,38 g, 1,2 equiv.) e imidazole (3,18 g, 2,5 equiv.) em DMF (7 ml) e agitou-se durante a noite à temperatura ambiente sob atmosfera de N₂. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e água. Lava-se a camada orgânica com água e então solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para oroginar um sólido (5,5 g, 99%) que é utilizado sem mais purificação. MS (ES), m/z (M+1).

Produção dos intermediários seguintes de acordo

com o procedimento geral descrito no pedido PCT WO200026202 de 11 de Maio de 2000, apresenta em 27 de Outubro de 1999 (p. 52):

Preparação	Nome	Dados físicos
		MS(ES), m/z (M+1)
2	5-Etil-tiazol-2-ilamina	129
3	5-Propil-tiazol-2-ilamina	143
4	5-Isopropil-tiazol-2-ilamina	143
5	5-terc-Butil-tiazol-2-ilamina	157

Preparação 6

Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido 2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-carbâmico

Dissolver 5-terc-Butil-2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-loxi)-etil]-2H-pirazol-3-ilamina (5,5 g, 0,018 mol) em THF (100 ml) sob atmosfera de N₂ e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se piridina (1,6 ml, 1,1 equiv.) através de uma seringa seguida de adição gota a gota de cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (2,7 ml, 1,1 equiv.). Agita-se a mistura reaccional a 0°C durante uma hora e então remove-se o banho de arrefecimento e deixa-se a reacção a agitar durante um total de 5 horas. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e água. Lava-se a camada orgânica com água e então solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para originar um resíduo (8,7 g,

100%) que é utilizado sem mais purificação. MS (ES), m/z 474 (M+1).

Utilizando um procedimento semelhante ao da Preparação 6, preparam-se os intermediários seguintes a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis ou aqueles descritos nas Preparações 1-5:

Prep.	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
7	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (3-terc-butil-isoxazol-5-il)-carbâmico	317
8	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido [3-(1-etil-1-metil-propil)-isoxazol-5- il]-carbâmico	345
9	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido [3-(1,1-dimetil-butil)-isoxazol-5- il]carbâmico	345
10	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbâmico	317
11	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3- il)-carbâmico	406
12	Éster terc-butílico do ácido 3-terc- butil-5-(2,2,2-tricloro-etoxicar- bonilamino)-pirazole-1-carboxílico	415

(continuação)

Prep.	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
13	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)- carbâmico	328
14	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)- carbâmico	332
15	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-etil-tiazol-2-il)-carbâmico	304
16	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-propil-tiazol-2-il)-carbâmico	319
17	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-isopropil-tiazol-2-il)-carbâmico	319
18	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-terc-butil-tiazol-2-il)-carbâmico	333
19	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (4-terc-butil-tiazol-2-il)-carbâmico	333
20	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il)- carbâmico	339
21	Éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (4-sec-butil-piridin-2-il)-carbâmico	327

Preparação 22

3-Iodo-7-cloro-imidazo[1,2,a]piridina

A uma solução de 7-cloro-imidazo[1,2,a]piridina

(6,10 g, 40 mmol) (Yamanaka, Motosuke et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1991), 39(6), 1556-67) em acetoni-trilo seco (100 ml) adiciona-se N-iodossuccinamida. Agita-se durante 30 minutos. Filtra-se o precipitado e então lava-se com acetonitrilo. Recristaliza-se o precipitado a partir de acetonitrilo para originar um sólido branco. Concentra-se o filtrado, dilui-se com acetato de etilo, lava-se com hidrogenossulfito de sódio (NaHSO₃) a 10%, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de NaCl, seca-se com MgSO₄, filtra-se e evapora-se. Usa-se o sólido combinado sem mais purificação (8,0 g, 73%). ¹H RMN (DMSO) δ 8,33 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,79 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 7,3 e 2,0 Hz).

Preparação 23

Dimetilamida do ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazole-1-sulfónico

A. Dimetilamida do ácido pirazole-1-sulfónico

Dissolve-se 4-iodopirazole (9,24 g, 48,0 mmol) em THF (100 ml) e adiciona-se NaH (2,26 g, 63,6 mmol, 60% em óleo) às porções e agita-se durante 30 minutos a 0°C. Adiciona-se cloreto de dimetilsulfamoílo (6,18 ml, 57,6 mmol) gota a gota e agita-se durante 1 hora a 0°C e 1 hora à temperatura ambiente. Termina-se a reacção com uma solução saturada de NaHCO₃ e extrai-se com CH₂Cl₂, seca-se

com MgSO_4 anidro, filtra-se e concentra-se. Cromatografia do resíduo com hexanos/acetato de etilo 1:0 a 2:1 origina um óleo límpido (11,8 g, 82% rendimento). MS (ES), m/z 176 (M+1).

B. Dimetilamida do ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazole-1-sulfónico

Combina-se dimetilamida do ácido pirazole-1-sulfónico (7,0 g, 23,2 mmol), acetato de potássio (6,3 g, 69,8 mmol), bis(pinacolato)-diboro (6,5 g, 25,5 mmol) e DMSO (140 ml) e desgaseificou-se sob uma corrente de azoto. Adicionou-se $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,51 g, 0,70 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante a noite. Dilui-se a mistura reaccional com água e extrai-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos combinados com água e secam-se com MgSO_4 anidro, filtra-se e concentra-se. Usa-se o composto do título contaminado com 33% de impurezas de bi-pirazole como uma mistura.

Preparação 24

4-Bromo-2-etil-piridina

Prepara-se o composto do título de acordo com o procedimento geral descrito em *Journal Organic Chemistry*, Vol. 50, Nº 22, 1985, páginas 4410-4411. Mistura-se cloridrato de 4-bromopiridina (4,17 g, 0,021 mol) em THF (100 ml) e arrefece-se até -78°C sob atmosfera de azoto.

Adicionou-se brometo de etilmagnésio (15,7 ml de uma solução 3,0 M em éter dietílico, 2,2 equiv.) gota a gota através de uma seringa. Agita-se a mistura reaccional a -78°C durante 10 minutos e então remove-se o banho de gelo e deixa-se a mistura reaccional a aquecer até à temperatura ambiente. Termina-se a reacção com cloreto de amónio a 20% (aq.) e então dilui-se com éter dietílico. Lavam-se as fases orgânicas com água, HCl 1N (aq) e então solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se *in vacuo*. Redissolve-se o resíduo em tolueno (100 ml) e coloca-se sob atmosfera de azoto. Dissolve-se tetracloro-1,2-benzoquinona (5,8 g, 1,1 equiv.) em ácido acético (50 ml) e adiciona-se gota a gota à mistura reaccional. Deixa-se a mistura reaccional a agitar durante a noite à temperatura ambiente. Torna-se a mistura básica adicionando NaOH 1N (aq) e então extrai-se com acetato de etilo. Acidifica-se a camada orgânica com HCl 1N (aq) e extrai-se com acetato de etilo. Separam-se as fases orgânicas. Basifica-se a camada aquosa com NaOH 1N (aq) e extrai-se com DCM. Lava-se esta camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca-se com sulfato de magnésio. Filtra-se e concentra-se *in vacuo* para originar um resíduo castanho (2,64 g, 66%). LCMS (ES), m/z 188 (M+1, padrão de brometo).

Prepara-se o seguinte de acordo com o mesmo procedimento da Preparação 24:

Preparação	Nome	Dados físicos MS(ES), m/z (M+1)
25	4-Bromo-2-isopropil- oiridina	202 (M+1, padrão de brometo)

Preparação 26

1-(4-Cloro-piridin-2-il)-propan-2-ona

Produz-se o composto do título com um procedimento semelhante ao da Preparação 162 A abaixo utilizando 4-cloro-2-metilpiridina. MS (ES), m/z 170 (M+1).

Preparação 27

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

A. 7-Piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridina

A um balão de fundo redondo adiciona-se 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (0,25 g, 1,6 mmol), triciclo-hexilfosfina (55 mg, 0,12 equiv.), acetato de potássio (0,24 g, 1,5 mmol), triciclo-hexilfosfina (55 mg, 0,12 equiv.), acetato de potássio (0,24 g, 1,5 equiv.), bis(pinacolato)-diboro (0,46 g, 1,1 equiv.) e dioxano (10 ml). Desoxigena-se bem esta mistura com N_2 e então adiciona-se tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (75 mg, 0,05 equiv.) e aquece-se a reacção a 80°C durante a noite sob atmosfera de N_2 . Filtra-se a reacção através de Celite® e lava-se com

DCM e então concentra-se até à secura. A este resíduo adiciona-se 2-bromopiridina (0,14 ml, 1,5 mmol), S-Phos (75 mg, 0,125 equiv.), fosfato de potássio (0,62 g, 2 equiv.), dioxano (10 ml) e água (5 ml). Desoxigena-se bem esta mistura com N₂, adiciona-se acetato de paládio (II) 816 mg, 0,05 equiv.) e refluxa-se a reacção durante a noite. Concentra-se a mistura reaccional até à secura e mistura-se com DCM. Filtra-se esta mistura através de Celite® e lava-se com DCM. Concentra-se o filtrado e então purifica-se através de coluna de sílica (EtOAc a 5% MeOH) para originar um resíduo (0,325 g, >100%). MS (ES), *m/z* 196 (M+1).

B. 3-Iodo-7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridina

Dissolve-se 7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridina (0,3 g, 1,5 mmol) em etanol absoluto (10 ml) e adiciona-se NIS (0,35 g, 1 equiv.). Aquece-se a mistura reaccional a 50°C, durante 30 minutos, sob atmosfera de N₂ e então dilui-se com acetato de etilo. Lava-se a camada orgânica com NaOH 1N seguido de solução saturada de NaCl. Seca-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se para originar um sólido castanho claro (0,4 g, 82%). MS (ES), *m/z* 322 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes à Preparação 27:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
28	3-Iodo-7-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridina	326
29	3-Iodo-7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina	336
30	7-(3-Fluoro-piridin-4-il)-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina	340
31	7-(2-Cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina	232
32	7-[2-(3,3-Dietoxi-propil)-piridin-4-il]-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina	452
33	3-Iodo-7-(2-isopropil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina	364
34	3-Iodo-7-(2-etil-piridin-4-il) -imidazo[1,2-a]piridina	350
35	1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-propan-2-ona	252
36	3-Iodo-7-(piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina	322
37	7-(6-Metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina	210

Preparação 38

4-(3-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona

A. 4-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-1H-piridin-2-ona

Prepara-se este intermediário através de métodos semelhantes aos da preparação 27 excepto utilizando 4-bromo-2-fluoro-piridina como parceiro de ligação. MS(ES), m/z 214 (M+1). Aquece-se o intermediário 2-fluoropiridina num balão de fundo redondo com HCl 5N sob atmosfera de N₂ até 80°C, durante 2 horas. Arrefece-se, adiciona-se 50 ml de NH₃ 2M em MeOH e transfere-se DCM para uma ampola de decantação e extrai-se com DCM (10x). Filtra-se a camada aquosa e combina-se com extractos de DCM, remove-se o DCM sob pressão reduzida para originar 1,26 g (26% global). MS (ES) m/z 212 (M+1).

B. 4-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-piridin-2-ona

Num RBF sob atmosfera de azoto, carrega-se (850 mg, 4,0 mmol), 1-(3-cloropropil)piperidina HCl (1,18 g, 6 mmol), DMF (40 ml), e Cs₂CO₃ (2,8 g, 8,8 mmol), NaI (450 mg, 3 mmol) e aquece-se a 78°C durante 24 horas. Filtra-se a mistura reaccional e enxaguam-se os sólidos com DCM. Combina-se o DCM e o filtrado e remove-se sob pressão reduzida e então purifica-se fazendo passar através de uma coluna Varian SCX® (10 g) que é pré-lavada com água e metanol, sendo o produto eluído com (20% de NH₃2N em metanol/(80%) DCM. Evapora-se o solvente das fracções contendo produto sob pressão reduzida. Cromatografia usando (40 g ISCO®) SiO₂ eluindo com um gradiente de 0% a 10% de

NH₃2M em MeOH com o restante de DCM. Evaporam-se os solventes para originar 410 mg (30%) de um sólido tipo marfim. MS (ES) *m/z* 337 (M+1).

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

Prepara-se o composto do título de modo semelhante ao da Preparação 78B com a exceção de que são utilizados EtOH e acetonitrilo como solventes. MS (ES) *m/z* 415, 417 isótopos Br (M+1).

Preparação 39

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

Num balão de fundo redondo, adiciona-se 9-BBN (0,5 M em THF, 42,2 ml, 2 equiv.) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se dietilacetal de acroleína (3,4 ml, 2,1 equiv.) através de uma seringa e agita-se à temperatura ambiente durante a noite. Num balão separado no segundo dia, combina-se 7-(2-cloro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina (2,42 g, 11 mmol), fosfato de potássio (4,47 g, 2 equiv.), S-Phos (0,54 g, 12,5 mol%), dioxano (90 ml) e água (45 ml). Desgaseifica-se com azoto e então adiciona-se acetato de paládio (II) (0,118 g, 5mol%) sob atmosfera de azoto. A esta solução adiciona-se o material do primeiro balão através de uma canula. Aquece-se a mistura reaccional a 80°C durante 5,5 horas. Concentra-se até à secura. Mistura-

se com DCM e então filtra-se para remover o material insolúvel. Lava-se com DCM. Concentra-se o filtrado e purifica-se num tampão de sílica (1.1 hexanos:acetato de etilo → acetato de etilo → 5% metanol:DCM → 10% metanol:DCM) para originar um resíduo (4,15 g, >100%) que é utilizado como tal no próximo passo. MS (ES) m/z 326 (M+1).

Preparação 40

7-[2-(2-Morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina

Dissolve-se 2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-propan-2-ona (3,9 g, 15,5 mmol) em metanol (400 ml) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se cloridrato de morfolina (38,4 g, 20 equiv.) seguido por peneiros 3 Å (7,8 g, em pó e seco numa estufa de vácuo a 100°C durante a noite). Agita-se cinco minutos e então adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio (1,0 M em THF, 28 ml, 1,8 equiv.) através de uma seringa e agita-se à temperatura ambiente durante 5 dias. Filtra-se para remover material insolúvel, lavando com metanol. Concentra-se até à secura e então torna-se básico com NaOH a 20% (aq) e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se os extractos orgânicos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca-se com MgSO₄. Filtra-se e concentra-se e então purifica-se com sílica-gel (acetato de etilo → 5% metanol:DCM → 10% metanol:DCM → 5% NH₃ 2M em metanol:DCM → 10% NH₃ 2M em metanol:DCM) para originar produto como um sólido castanho (3,7 g, 74%). MS (ES) m/z 323 (M+1).

Prepara-se o seguinte utilizando procedimentos semelhantes aos da preparação 40:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
41	2-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-1-metil-etilamina	253

Preparação 42

Éster terc-butílico do ácido [2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-1-metil-etil]-carbâmico

Dissolve-se 2-(4-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-1-metil-etilamina (0,1 g, 0,4 mmol) numa mistura de THF (10 ml) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se dicarbonato de di-terc-butilo (0,095 g, 1,1 equiv.). Agita-se 45 minutos à temperatura ambiente e então dilui-se com acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos com água, NaOH 1N (aq), e então solução aquosa de cloreto de sódio. Secam-se os extractos orgânicos com MgSO_4 , e então filtra-se e concentra-se. Purifica-se com sílica-gel (10% metanol:DCM) para originar o produto (0,125 g, 89%). MS (ES) m/z 353,2 (M+1).

Preparação 42A

3-Iodo-7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina

A. 7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina

Aquece-se a mistura de 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (100 g, 152,5 mmol, 1 eq), ácido 4-metilsulfonilfenilborónico (157,3 g, 786,8 mmol, 1,2 eq), Pd(PPh₃)₄ (819 g, 16,3 mmol, 0,025 eq) e carbonato de cézio (472,4 g, 1,44 mol, 2,2 eq) numa mistura de DME anidro (2000 ml) e EtOH (1000 ml) a 80°C sob atmosfera de N₂ durante 24 horas. Arrefece-se a mistura até à temperatura ambiente e filtra-se através de Celite® para remover o catalisador de Pd. Adiciona-se água (5000 ml) e extrai-se esta solução com CH₂Cl₂ (3 x 22000 ml). Seca-se a fase orgânica com MgSO₄ e evapora-se. Adiciona-se ao produto em bruto 2000 ml de CH₂Cl₂ e aquece-se a refluxo. Removem-se os materiais insolúveis por filtração e evapora-se o solvente para originar um sólido amarelo. Lava-se o sólido com éter etílico para originar 150 g do composto desejado sob a forma de um sólido amarelo claro. (Rendimento: 85%). MS (ES), *m/z* 273 (M+1).

B. 3-Iodo-7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina

Trata-se uma solução de 7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (101 g, 371,3 mmol, 1 eq) em 2000 ml de CH₃CN a 0°C com NIS (83,5 g, 371,3 mmol, 1 eq). Deixa-se a mistura a agitar à temperatura ambiente durante 1 horas. Remove-se o solvente e dissolve-se o resíduo em

5000 ml de CH_2Cl_2 , lava-se com uma solução de NaOH a 10%, solução saturada de NaHSO_3 , água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se com MgSO_4 e evapora-se. Tritura-se o sólido obtido com hexanos, filtra-se e seca-se *in vacuo* para originar 110 g do composto do título sob a forma de um sólido amarelo. (Rendimento: 75%). MS (ES), m/z 399 (M+1).

Preparação 43

Éster metílico do ácido 4-(3-iodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzóico

Prepara-se o composto do título utilizando um procedimento semelhante ao da preparação da 3-iodo-7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina. MS (ES), m/z 379 (M+1).

Preparação 44

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

Combina-se 3-iodo-7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (2,50 g, 6,28 mmol), ácido (4-amino-metilfenil)-borónico, HCl (1,29 g, 6,91 mmol) e K_2CO_3 (3,47 g, 25,11 mmol) em 1,4-dioxano (30 ml) e água (15 ml). Borbulha-se azoto através da mistura durante cinco minutos. Adiciona-se diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (0,132 g, 0,188 mmol). Monta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 110°C. Agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Concentra-

se a mistura até à secura *in vacuo*. Mistura o sólido resultante em diclorometano/metanol e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo* até se obter um sólido amarelo. Purifica-se por cromatografia em coluna (acetato de etilo 0 → 5% de metanol em diclorometano → 10% de metanol em diclorometano → 10% de NH₃ 2N em metanol em diclorometano) para originar o produto (1,57 g, 66%). MS (ES), *m/z* 378 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com a Preparação 44:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), <i>m/z</i> (M+1)
45	4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilamina	364
46	4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina	287
47	4-[7-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilamina	277
48	4-[7-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilamina	291
49	4-[7-(2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzilamina	305
50	Ácido 4-(3-{4-[3-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzóico	514

(continuação)

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
51	Ácido 4-[3-(4-Amino-3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzóico	348
52	4-(7-Piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	301
53	4-(7-Piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	301
54	4-[7-(2-Metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzilamina	315

Preparação 55

4-(7-Piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina

A. 4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina

A um balão de fundo redondo adiciona-se 7-cloro-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (3,0 g, 0,011 mol), adiciona-se 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2,6 g, 1,1 equiv.), carbonato de potássio (4,5 g, 3 equiv.), dioxano (40 ml) e água (20 ml). Desoxigena-se bem esta mistura com N_2 e então adiciona-se dicloro-bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,23 g, 0,03 equiv.) e refluxa-se a mistura reaccional durante a noite sob atmosfera de N_2 . Concentra-se a mistura reaccional até à

secura e mistura-se em DCM. Filtra-se esta mistura através de Celite® e lava-se com DCM. Concentra-se o filtrado e então purifica-se através de um tampão de sílica (EtOAc a 5% MeOH:DCM a 10% MeOH:DCM) para originar um sólido cinzento claro (2,6 g, 100%). MS(ES), m/z 244 (M+1).

B. 4-(7-Piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina

A um balão de fundo redondo adiciona-se 4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina (0,5 g, 2,1 mmol), ácido piridino-3-borónico (0,38 g, 1,5 equiv.), fosfato de potássio (0,87 g, 2 equiv.), 2-ciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (também designado S-Phos, 0,105 g, 0,125 equiv.), 1,4-dioxano (10 ml) e água (5 ml). Desoxigena-se bem esta mistura com N₂ e então adiciona-se acetato de paládio(II) (23 mg, 0,05 equiv.) e refluxa-se a mistura reaccional durante a noite. Concentra-se a reacção até à secura e mistura-se em DCM. Filtra-se esta mistura através de Celite® e lava-se com DCM. Concentra-se o filtrado e então purifica-se através de um tampão de sílica (EtOAc a 5% MeOH:DCM a 10% MeOH:DCM) para originar um sólido amarelo (0,39 g, 66%). MS(ES), m/z 287 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 55:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
56	4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	301
57	3-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	301
58	Éster terc-butílico do ácido [4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-carbâmico	401
59	4-(7-Tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzonitrilo	302
60	3-(7-Tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzonitrilo	302
61	Dimetilamida do ácido 4- imidazo[1,2-a]piridin-7-il-pirazolo-1-sulfónico	292

Preparação 62

4-(7-Tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina

Dissolve-se o 4-(7-tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzonitrilo (0,087 g, 0,29 mmol) em THF (8 ml). À solução adiciona-se uma solução de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2M, 1,0 ml, 2,0 mmol) à temperatura ambiente. Agita-se a solução durante 15 minutos e então aquece-se a 50°C durante 3,5 horas. Arrefece-se a mistura a 0°C e acidifica-se a pH = 1 lentamente e agita-se durante 30 minutos. Torna-se a mistura reaccional básica com NaOH sólido a pH = 12-14, seguido de extracção com acetato de etilo. Lavam-se os

extractos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com MgSO_4 , filtra-se e evapora-se para originar 0,070 g. MS(ES), m/z 306 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 62:

Preparação	Nome	Dados físicos MS(ES), m/z (M+1)
63	3-(7-Tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	306

Preparação 64

3-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina

A. 7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina Método A:

Carrega-se um balão de fundo redondo de 250 ml equipado com um agitador magnético, com a temperatura controlada através de uma manta de aquecimento, sob atmosfera de N_2 , condensador, com 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (4,0 g, 26,2 mmol), ácido 4-piridil-borónico (3,54 g, 28,8 mmol, 1,1 eq.), 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (600 mg) [X-Phos, pode ser utilizado como ligando alternativo nesta reacção], $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (145 mg), K_3PO_4 (11,1 g, 52,6 mmol) e dioxano: H_2O 2:1 (170 ml). Aquece-se a mistura reaccional enquanto se purga com um injector de N_2 e então aquece-se a 65°C, durante 18 horas. Arrefece-se a

mistura reaccional até à temperatura ambiente e transfere-se para uma ampola de decantação e sifona-se a camada inferior (25 ml). Adiciona-se EtOAc e evaporam-se os solventes sob pressão reduzida. Tomam-se os sólidos novamente em EtOAc e evapora-se sob pressão reduzida no azeótropo para remover traços de água. Dissolve-se o sólido castanho em CH_2Cl_2 e 5% MeOH e então faz-se cromatografia utilizando SiO_2 eluindo com um gradiente lento de 0% a 10% de 2M de NH_3 em MeOH com o restante de CH_2Cl_2 . Evaporam-se as fracções de produto sob pressão reduzida para originar 4,5 g de um sólido amarelo claro/castanho (89%). MS(ES), m/z 196 (M+1).

A. 7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina Método B:

1) A um balão de fundo redondo de 250 ml sob atmosfera de azoto, carrega-se 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (5,07 g, 33,2 mmol, 1 eq.), bis(pinacolato)-diboro (10,18 g, 40,1 mmol, 1,2 eq.), carbonato de potássio (6,86 g, 49,6 mmol, 1,5 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (370 mg, 1,6 mmol, 0,05 eq.), triciclo-hexilfosfina (914 mg, 3,3 mmol, 0,10 eq.), diglima (50 ml) e água (68 μl). Aquece-se a mistura reaccional a 100°C, durante 24 horas e então agita-se durante do fim-de-semana à temperatura ambiente. Filtra-se e então enxagua-se com 2 x 10 ml de diglima. Misturam-se os sólidos em 50 ml de água, durante 1 hora e então filtra-se e enxagua-se com 2 x 10 ml de água. Seca-se o bolo húmido (~10 g) *in vacuo* a 60°C, durante a noite, para originar o

composto do título sob a forma de um sólido cinzento (6,54 g, 26,8 mmol, 81% de rendimento) com uma pureza de 99,3% por HPLC.

2) A um balão de fundo redondo de 100 ml com uma barra de agitação e um condensador, sob atmosfera de azoto, carrega-se cloridrato 4-bromopiridina (3,98 g, 20,5 mmol, 1 eq), 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina (5,47 g, 22,4 mmol, 1,1 eq), Pd(OAc)₂ (90 mg, 401 mmol, 0,02 eq), trifenilfosfina (217 mg, 827 mmol, 0,04 eq), K₃PO₄ (8,6 g, 40,5 mmol, 2 eq), 1-propanol (36 ml) e água (12 ml). Aquece-se esta mistura reaccional a refluxo (90°C) durante a noite e então arrefece-se até à temperatura ambiente. Separam-se as camadas e adiciona-se 40 ml de MTBE e 40 ml de HCl 1M à camada de PrOH. Lava-se a camada aquosa com 40 ml de MTBE e enxagua-se duas vezes com 6 ml de 1-propanol. Adiciona-se metanol (4 ml) à camada aquosa, que é aquecida a 45°C antes de se adicionar 9 ml de NaOH 5M. Arrefece-se a mistura reaccional e sedimenta-se a 25°C. Filtra-se a mistura reaccional após 1,5 horas e enxagua-se com 2 x 4 ml de água com 10% MeOH e então com 8 ml de MTBE (para ajudar a remover a água do bolo e uma fácil secagem). Secam-se os sólidos *in vacuo* a 60°C. Isola-se o composto do título sob a forma de um sólido amarelo (2,90 g) com um rendimento de 73% com 98% de pureza por HPLC (a 215 nm).

B. 3-Iodo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina

Carrega-se um balão de fundo redondo de 250 ml com: um agitador magnético, com a temperatura controlada por uma manta de aquecimento, atmosfera de N₂, com 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (3,35 g, 17,2 mmol), NIS (3,8 g, 16,8 mmol), EtOH (3A). Aquece-se a mistura reaccional a 65°C, durante 1 hora. Isto pode ser seguido por TLC em SiO₂ (100% EtOAc). Adiciona-se mais NIS (3,8 g, 16,8 mmol) e aquece-se a mistura reaccional a 65°C, durante 1 hora. Mistura-se a mistura reaccional enquanto se arrefece num banho de gelo, durante 30 minutos e então filtram-se e enxaguam-se os sólidos com MeOH. Secam-se os sólidos ao ar e secam-se em estufa de vácuo, a 40°C, para originar 4,59 g (83%). Pode ser obtido produto adicional a partir do filtrado. MS(ES), *m/z* 322 (M+1).

C. 4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina.

Carrega-se um balão de fundo redondo de 250 ml equipado com um agitador magnético, a temperatura controlada com uma manta de aquecimento, sob atmosfera de N₂, condensador, com 3-iodo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (4,95 g, 15,4 mmol), ácido 4-amino-fenilborónico (1,07 g), 4-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxanborolan-2-il)anilina (2,69 g) [estes combinados originam (18,5 mmol, 1,2 equivalentes) total do ácido borónico], dimetoxietano (140 ml), K₂CO₃ 2M (40 ml, 28,8 mmol, 1,1 eq.) e Pd(PPh₃)₄ (836 mg). Aquece-se a mistura reaccional enquanto se purga com N₂ e então aquece-se a 65°C durante

18 horas. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e transfere-se para uma ampola de decantação e sifona-se a camada inferior (25-30 ml). Evapora-se o DME sob pressão reduzida e toma-se o resíduo para MeOH (1 l) e NH₃ 2M em MeOH (10 ml). Filtra-se a solução e remove-se Pd(0) e evapora-se sob pressão reduzida para revestir em SiO₂-gel. Seca-se por vácuo a SiO₂ e cromatografa-se usando SiO₂ eluindo com um gradiente 0% a 10% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Evaporam-se os solventes sob pressão reduzida originando 2,6 g de um sólido amarelo brilhante (60%). MS(ES), *m/z* 286 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com a Preparação 64:

Prepara- ração	Nome	Dados físicos MS(ES), <i>m/z</i> (M+1)
65	4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina	244
66	4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	258
67	4-(7-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	307
68	3-Iodo-7-piridin-3-il-[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina	322

(continuação)

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
69	Ester terc-butílico do ácido {2-[4-(3-Iodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-piridin-2-il]-1-metil-etil}-carbâmico	479
70	3-Iodo-7-(6-metil-piridin-3-il)-imidazo-[1,2-a]piridina	336

Preparação 71

1-(5-Bromo-piridin-2-il)-3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-
ureia

Dissolve-se o éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbâmico (0,480 g, 1,52 mmol, 1,0 eq) e 5-bromo-piridin-2-il-amina (0,263 g, 1,52 mmol, 1,0 eq.) em DMSO (2,0 ml). Adiciona-se trietilamina (0,22 ml, 1,52 mmol, 1,0 eq.). Agita-se a mistura reaccional a 80°C, durante cerca de 16 horas, arrefece-se, e então dilui-se com éter dietílico (100 ml), lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml), água (2 x 20 ml), seca-se, filtra-se e concentra-se para produzir um óleo castanho. Purifica-se o óleo por cromatografia rápida em sílica-gel empregando um gradiente 0-10% de acetato de etilo em diclorometano para fornecer 0,302 g (58%) do composto do título sob a forma de um sólido castanho. MS(ES), m/z 339, 341 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 71:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
72	1-(4-Bromo-fenil)-3-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-ureia	339

Os intermediários seguintes são preparados utilizando essencialmente o mesmo procedimento que para o Exemplo 64 atrás:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
73	1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-ureia	356, 358
74	1-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-3-(5-terc-butyl-isotiazol-3-il)-ureia	372, 374

Preparação 75

Éster terc-butílico do ácido {4-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico

A. Éster terc-butílico do ácido [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil}-carbâmico

Adiciona-se a uma suspensão de 3-iodo-7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (4,80 g, 17,2 mmol, 1,0 eq.) em dioxano (90 ml) Na_2CO_3 2M (30 ml) e ácido (4-aminometilfenil)-borónico (3,88 g, 20,7 mmol, 1,2 eq.). Desoxigena-se a mistura e enche-se com azoto. Adiciona-se tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,50 g, 0,43 mmol, 0,025 eq.). Desoxigena-se a mistura reaccional e enche-se com azoto. Agita-se a mistura reaccional a 85°C, durante três dias. Adiciona-se $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4,51 g, 20,7 mmol, 1,2 eq.) e agita-se a mistura a 60°C, durante 20 minutos. Concentra-se a mistura até à secura *in vacuo*. Mistura-se o sólido resultante em diclorometano/metanol e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo* até se obter um sólido amarelo (5,60 g). Emprega-se cromatografia rápida em sílica-gel utilizando um gradiente 0-4% de MeOH/DCM para originar 4,50 g (12,5 mmol, 73%) do composto do título sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo como produto. MS(ES), m/z 358 (M+1).

B. Éster terc-butílico do ácido {4-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico

Suspende-se éster terc-butílico do ácido [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil}-carbâmico (1,90 g, 5,30 mmol, 1,0 eq.) em dioxano/água (2:1, 36 ml). Adiciona-se ácido 2-fluoro-5-piridinoborónico (0,75 g, 5,30 mmol, 1,0 eq.), K_3PO_4 (2,25 g, 10,6 mmol, 2,0 eq.), e S-Phos (0,272 g, 0,66 mmol, 0,125 eq.). Desoxigena-se a mistura

reaccional e enche-se com azoto. Adiciona-se $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,059 g, 0,265 mmol, 0,05 eq.). Desoxigena-se a mistura reaccional e enche-se com azoto. Agita-se a mistura reaccional a 80°C sob atmosfera de azoto durante 16 horas, Formou-se um sólido branco após a solução ter arrefecido. Remove-se por filtração o sólido branco, lava-se com água (3 x 15 ml), EtOAc (3 x 15 ml). Recolhe-se o sólido (1,50 g). Purifica-se o filtrado por cromatografia rápida em sílica gel, com um gradiente 0-5% MeOH/DCM para originar o composto do título (0,52 g) como a forma de um sólido ligeiramente amarelo. Combina-se o produto da cromatografia e filtram-se os sólidos para originar um sólido ligeiramente amarelo (2,02 g, 4,83 mmol). MS(ES), m/z 419 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 75:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS(ES), m/z (M+1)
75	{5-[3-(4-Amino-fenil)-imidazo[1,2-a]pi- ridin-7-il]-piridin-2-il}-dimetil- amina	405
76	4-[-(6-Fluoro-piridin-3-il)- imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenilamina	305

Preparação 78

4-(7-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina

A. 7-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridina

Num balão de fundo redondo de 500 ml, agita-se uma suspensão de 7-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (7,5 g, 49,2 mmol) em 250 ml de 1,4-dioxano com bis(pinacolato)-diboro (13,74 g, 54,1 mmol, 1,1 eq.), acetato de potássio (7,24 g, 73,8 mmol, 1,5 eq.) e triciclo-hexilfosfina (1,66 g, 5,99 mmol, 0,12 eq.). Desoxigena-se a mistura resultante com dois ciclos de evacuação a borbulhamento de azoto através da mistura durante 10 minutos cada. Monta-se um condensador de refluxo no balão e adiciona-se tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (2,25 g, 2,45 mmol, 0,05 eq.) e agita-se a mistura sob atmosfera de azoto a 80°C, durante a noite. Filtra-se a mistura quente num tampão de ~1 cm de celite, lava-se com 50 ml de 1,4-dioxano, então concentram-se os filtrados combinados e lava-se para originar um sólido pastoso castanho. Suspende-se uma porção do sólido (32,8 mmol) em 80 ml de dioxano, combina-se com 41,25 ml de solução aquosa de carbonato de sódio 2 M (82,5 mmol, 2,5 eq) e 2-bromotiazole (4,38 ml, 8,07 g, 49,2 mmol, 1,5 eq), então desoxigena-se duas vezes através de evacuação e borbulhamento de azoto na suspensão. Adiciona-se tetraquis(trifenilfosfina)paládio (1,89 g, 1,64 mmol, 0,05 eq), adapta-se o balão com um condensador de refluxo e agita-se a mistura sob atmosfera de azoto a 100°C, durante a noite. Filtra-se a mistura quente castanho escura-negra através de um tampão de 1 cm de Celite®, lava-se com 50 ml de dioxano, e então aplica-se o filtrado combinado e lava-

se igualmente para três cartuchos de 25 g de SCX Mega Bond-ElutTM SCX (Varian) cada um pré-lavado com 200 ml de CH₂Cl₂:MeOH 1:1. Após se aplicar vácuo, lavou-se cada cartucho com 200 ml de CH₂Cl₂:MeOH 1:1 e então elui-se com 160 ml de CH₂Cl₂:NH₃-MeOH 2M 1:1. Concentram-se os eluatos combinados *in vacuo* e purifica-se através de um cartucho de 330 g de sílica-gel utilizando um gradiente de 0 a 5% de metanol em diclorometano. Concentram-se as frações juntas e seca-se para originar 3 g (45%) de 7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridina como um sólido castanho. MS(ES), *m/z* 202 (M+1).

B. 3-Bromo-7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridina

Dissolve-se 7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridina (1,14 g, 5,66 mmol) em 25 ml de etanol absoluto, e então adiciona-se NBS (1,0 g, 5,66 mmol), agita-se a mistura à temperatura ambiente, durante 15 minutos, dilui-se com 35 ml de diclorometano e aplica-se num cartucho de 10 g de SCX Mega Bond-ElutTM (Varian) pré-lavado com 150 ml de CH₂Cl₂:MeOH 1:1. lava-se o cartucho SCX com 300 ml de CH₂Cl₂:MeOH 1:1, elui-se com 150 ml de CH₂Cl₂:NH₃-MeOH 2M e concentram-se os eluatos e seca-se para proporcionar 1,07 g (67%) do composto do título sob a forma de um sólido castanho. MS (ES) 280, 282.

C. 4-(7-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenilamina

Toma-se 3-bromo-7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridina (1,07 g, 3,82 mmol) e cloridrato de 4-aminofenilborónico (793 mg, 4,58 mmol, 1,2 eq.) em 15 ml de dioxano e 7 ml de carbonato de sódio aquoso 2N, então desoxigena-se com vácuo/borbulhamento de azoto, tal como descrito atrás. Adiciona-se tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (221 mg, 0,191 mmol, 0,05 eq), adapta-se o balão reaccional com um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 95°C, com agitação sob atmosfera de azoto, durante aproximadamente 16 horas. Arrefece-se a mistura reaccional castanho escura, dilui-se com acetato de etilo (~40 ml) e separam-se as camadas numa ampola de decantação. Seca-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e então aplica-se um cartucho de 10 g de SCX Mega Blond-Elut™ pré-lavado com 100 ml de CH₂Cl₂: MeOH 1:1. Após carregamento, lava-se o cartucho com mais 200-250 ml da solução de CH₂Cl₂:MeOH, então elui-se o produto com 100 ml de CH₂Cl₂:NH₃-MeOH 2M, concentra-se até se obter um óleo castanho-alaranjado e purifica-se por cromatografia rápida com um gradiente de 0 a 5% de metanol em diclorometano. Juntam-se as fracções limpas e concentra-se para proporcionar 750 mg (67%) do composto do título sob a forma de um sólido amarelo-acastanhado após secagem. MS(ES), *m/z* 293 (M+1).

Preparação 79

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

A. 2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina

Dissolve-se 4-bromo-2-cloro-fenilamina (4,2 g, 20 mmol) em dioxano (80 ml) num RBF sob atmosfera de azoto. Adiciona-se trietilamina (10 ml, 3,6 equiv.) e então sopra-se com azoto para desgaseificar. Adiciona-se 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (8,5 ml, 2,9 equiv.) gota a gota através de uma seringa, durante aproximadamente 5 minutos. Sopra-se durante 5 minutos adicionais com azoto e então adiciona-se [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) (0,603 g, 3,7 % mol, 1:1 complexo com diclorometano). Coloca-se sob atmosfera de azoto e aquece-se a 80°C, durante a noite. Após a mistura reaccional ter arrefecido, filtra-se através de Celite® lavando com hexanos. Concentra-se o filtrado até à secura e usa-se o produto em bruto.

B. 2-Cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenilamina

Combina-se 3-iodo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (2,18 g, 6,8 mmol), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (material em bruto do passo anterior, em excedente), carbonato de potássio (2,8 g, 3 equiv.), dioxano (30 ml) e água (15 ml). Desgaseifica-se bem com azoto e então adiciona-se dicloro-bis(trifenilfosfino)paládio(II) (0,143 g, 3 % mol). Aquece-se a mistura reaccional a 80°C durante a noite. Concentra-se até

à secura e então mistura-se em DCM e filtra-se através de Celite®, lava-se com DCM. Concentra-se o filtrado e então purifica-se num tampão de sílica (hexanos → hexanos:acetato de etilo 1:1 → 2,5% metanol:DCM → 5% metanol:DCM) para originar um sólido amarelo-alaranjado (1,42 g, 46%). MS(ES), m/z 321,1 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes ao anterior:

Preparação	Nome	Dados físicos MS(ES), m/z (M+1)
80	4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-trifluorometil-fenilamina	355
81	4-[7-(2-Metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-trifluorometil-fenilamina	369

Preparação 82

Ácido 3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-propiónico

Combina-se 3-iodo-7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (125,0 mg, 0,314 mmol, 1,0 equiv.) com ácido [4-(2-carboxietil)fenilborónico (122 mg, 0,628 mmol, 2,0 equiv) na presença de tetraquis(trifenilfos-

final)paládio(0) (36,3 mg, 0,031 mmol, 0,10 equiv) e carbonato de sódio (99,8 mg, 0,942 mmol, 3,0 equiv) numa mistura de DME e água (1:1) (4 ml) num vaso de microondas com um volume reaccional de 2-5 ml. Veda-se o vaso reaccional com um septo e então coloca-se a cavidade de microondas. Agita-se a mistura durante 20 segundos utiliza-se então irradiação de microondas para elevar a temperatura desde a temperatura ambiente até 100°C. Uma vez atingida a temperatura desejada, mantém-se a mistura reaccional a esta temperatura durante 3 horas. Deixa-se o vaso reaccional a arrefecer até à temperatura ambiente antes da abertura. Aplica-se a mistura reaccional numa resina SCX, que é eluída com diclorometano, metanol e então amoníaco 2,0 M em metanol. Concentra-se a fracção de amoníaco metanólico até à secura sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo. Utiliza-se o resíduo (0,139 mg) sem purificação adicional. MS(ES), m/z 421 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 82:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS(ES), m/z (M+1)
83	Ácido 3-{3-[7-(metanossulfonil-fenil)- imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}- propiónico	421

Preparação 84

2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

A. 2-(4-Bromo-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

Dissolve-se ácido 4-bromofenilacético (10,00 g, 46,50 mmol), diisopropiletilamina (12,02 g, 16,20 ml, 93,00 mmol) e 1,1'-carbonildiimidazole (8,29 g, 51,15 mmol) em tetra-hirotfurano (200 ml) à temperatura ambiente. Agita-se o conteúdo sob atmosfera de azoto durante uma hora. Adiciona-se m-trifluorometil-anilina (15,00 g, 93,00 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional quase até à secura, dissolve-se em diclorometano (250 ml) e extrai-se com NaOH 2M (200 ml), água (100 ml) e HCl 1N (2 x 200 ml). Lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 ml), seca-se com MgSO₄, filtra-se e concentra-se. Coloca-se o material seco em sílica (100 g) e cromatografa-se sobre sílica utilizando diclorometano como eluente para originar o produto (13,00 g, 78,1%). MS(ES), *m/z* 356/358 (M+1).

B. 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

Dissolve-se 2-(4-bromo-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (3,00 g, 8,38 mmol), bis(pinacolato)di-

boro (2,65 g, 10,48 mmol), acetato de potássio (1,23 g, 12,57 mmol) e triciclo-hexil-fosfina (295 mg, 1,05 mmol) em dioxano anidro (95 ml). Desoxigena-se a mistura reaccional com azoto durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Adiciona-se acetato de paládio(II) (95 mg, 0,42 mmol) à mistura reaccional. Adapta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura reaccional a 80°C, durante 15 horas, arrefece-se a mistura reaccional e dilui-se com acetato de etilo (200 ml). Extrai-se/lava-se a solução de acetato de etilo com água (3 x 100 ml), seca-se com MgSO₄, filtra-se e concentra-se até à secura. Dissolve-se o sólido em bruto em diclorometano quente e lentamente adiciona-se hexano. Após arrefecimento, formam-se cristais; adiciona-se hexanos adicionais às fases orgânicas e após repouso durante duas horas, filtra-se a suspensão para originar o produto (3,00 g, 88,5%). Lava-se com hexanos. MS(ES), *m/z* 404 (M-1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da preparação 49:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS(ES), <i>m/z</i> (M+1)
85	4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-butiramida	432 (M-1)
86	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida	385 (M+1)

(continuação)

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), <i>m/z</i> (M+1)
87	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida	398 (M+1)
88	N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida	402 (M+1)
89	2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	407 (M+1)
90	2-[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	408 (M+1)
91	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida	419 (M+1)

Preparação 92

N-(4-Cloro-3-trifluorometol-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida

A. 2-(4-Bromo-fenil)-N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

Dissolve-se ácido 4-bromofenilacético (25,39;

118,07 mmol) em éter (200 ml). Adiciona-se piridina anidra (1 ml) e arrefece-se a mistura reaccional a 0°C, então adiciona-se cloreto de oxalilo (18,44 g, 12,86 ml, 145,32 mmol). Após 15 minutos deixou-se a mistura reaccional a atingir a temperatura ambiente. Passado 1,5 horas adicionou-se DMF (0,4 ml) e agitou-se durante 1 hora adicional. Concentrou-se até se obter um óleo grosso da cor do âmbar. Dilui-se com diclorometano (118 ml) para proporcionar uma solução 1N de cloreto de (4-bromo-fenil)-acetilo (118 mmol).

Dissolve-se 4-cloro-3-trifluorometil-anilina (4,13 g, 21,1 mmol) em diclorometano anidro (21 ml) com N,N-diisopropiletilamina (13,57 g, 18,29 ml, 105 mmol) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se à anilina na solução arrefecida no gelo a solução de cloreto ácido em diclorometano (21,1 ml) gota a gota. Agita-se durante a noite à temperatura ambiente. Dilui-se ainda com diclorometano (100 ml) e lava-se com HCl 1N (1 x 50 ml), água (1 x 50 ml), NaOH 1M (2 x 50 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml). Secam-se as camadas orgânicas com MgSO₄, filtra-se e então concentra-se para proporcionar a amida em bruto. Cromatografa-se em sílica utilizando 1:1 de (15% de acetato de etilo em diclorometano)/hexanos. Recristaliza-se a partir de diclorometano/hexanos. (2,78 g, 7,08 mmol, 42,2%). MS(ES), *m/z* 390/392 (M+1).

B. N-(4-Cloro-3-trifluorometol-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida

Utiliza-se um procedimento semelhante ao da Preparação 84. MS(ES), m/z 438 (M+1). Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 92:

Preparação	Nome	Dados físicos MS(ES), m/z (M+1)
93	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	402
94	2-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	440
95	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida	419
96	2-[2-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	441

Preparação 97

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

Suspende-se 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-butiramida

(0,47 g, 1,15 mmol), 7-cloro-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (0,29 g, 1,05 mmol) e carbonato de potássio sólido (0,48 g, 3,45 mmol) em dioxano (4 ml) e água (2 ml). Desoxigena-se a mistura reaccional com azoto durante 10 minutos à temperatura ambiente. Adiciona-se trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paládio (II) (22 mg, 0,03 mmol) à mistura reaccional. Monta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura reaccional a 105°C, durante o fim de semana. Arrefece-se a mistura reaccional, dilui-se com diclorometano e filtra-se através de Celite®. Concentra-se o filtrado e então cromatografa-se em sílica, utilizando 0-3% de metanol/acetato de etilo, para originar o produto (301 mg, 57%). MS(ES), m/z 458 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 97:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
98	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluoro-fenil]-acetamida	443

Preparação 99

C-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-tiazol-2-il}-metilamina

A. Éster terc-butílico do ácido [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-tiazol-2-ilmetil]-carbâmico

A uma solução de éster terc-butílico do ácido (4-trimetilestanil-tiazol-2-ilmetil)-carbâmico (0,480 g, 1,27 mmol, 1,0 eq.) [preparado tal como no pedido PCT WO2004046101, de 3 de Junho de 2004, apresentado em 10 de Novembro de 2003] em dioxano anidro (4 ml), adiciona-se 7-cloro-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (0,354 g, 1,27 mmol, 1,0 eq.) e LiCl (0,162 g, 3,0 eq.). Adiciona-se Pd(PPh₃)₄ (0,102 g, 0,07 eq.). Desoxigena-se a mistura reaccional e enche-se com azoto. Agita-se a 90°C, durante a noite, e então dilui-se com 5% MeOH/DCM (100 ml), lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml), água (2 x 20 ml), seca-se, filtra-se e concentra-se. Cromatografia em sílica-gel primeiro com um gradiente de 50-100% de EtOAc/DCM e então um gradiente de 5% MeOH/DCM para originar 0,180 g do composto do título, que é utilizado no passo seguinte sem mais purificação: MS(ES), m/z 365 (M+1).

B. Éster terc-butílico do ácido {4-[7-(4-metanosulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbâmico

A uma suspensão de éster terc-butílico do ácido [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-tiazol-2-ilmetil]-carbâmico (0,180 g, 0,48 mmol, 1,0 eq.) em dioxano/água

(2:1, 6 ml), adiciona-se ácido 4-(metilsulfonil)-benzeno-borónico (0,108 g, 1,1 eq.), K_3PO_4 (0,208 g, 2,0 eq.), S-Phos (0,025 g, 12,5% eq.) e $Pd(OAc)_2$ (0,006 g, 0,05 eq.). Desoxigena-se a mistura reaccional e enche-se com azoto e agita-se a 100°C, durante 4 horas. Arrefece-se a mistura até à temperatura ambiente e dilui-se com 5:95 de MeOH/DCM (100 ml). Lava-se a mistura com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml), água (2 x 20 ml), seca-se, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o resíduo sobre sílica-gel com um gradiente de 0-80% de EtOAc/hexano, e então com 5:95 de MeOH/DCM para originar 0,160 g do composto do título son a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

C-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-tiazol-2-il}-metilamina

A uma solução de éster terc-butílico do ácido {4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-tiazol-2-ilmetil}-carbâmico (0,160 g, 0,33 mmol, 1,0 eq.) em 1:1 de MeOH/DCM (20 ml), adiciona-se HCl (4M em dioxano, 6 ml). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas e então a 60°C durante 2 horas. Evapora-se a mistura reaccional sob vácuo e utiliza-se sem mais purificação.

Preparação 100

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

Liga-se 3-iodo-5-cloro-imidazo[1,2-a]piridina (655 mg, 2,35 mmol) e 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (1,00 g, 2,47 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao da preparação 99B. MS (ES) m/z 430 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 100:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
101	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)- 2-[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	409

Preparação 102

7-Iodo-imidazo[1,2-a]piridina

Combina-se 4-iodo-piridin-2-ilamina (4,00 g, 18,18 mmol) e cloroacetaldeído (2,77 ml, 21,82 mmol) em etanol (40 ml). Monta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 83°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Filtra-se a solução resultante para originar o produto sob a forma de um sólido castanho (1,40 g, 32%). MS (ES) m/z 245 (M+1).

Preparação 103

7-Etinil-imidazo[1,2-a]piridina

A. 7-[(Triisopropilsilanil)-etinil]-imidazo[1,2-a]piridina

Combina-se 7-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (2,64 g, 10,82 mmol), etinil-triisopropil-silano (3,61 ml, 16,23 mmol), iodeto de cobre(I) (0,103 g, 0,541 mmol) e tri-etilamina (7,54 ml, 54,09 mmol) em 1,4 dioxano (50 ml). Borbulha-se azoto através da mistura durante cinco minutos. Adiciona-se [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropalládio(II) (0,442 g, 0,541 mmol, complexo 1:1 com diclorometano). Liga-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 85°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Filtra-se a mistura através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo* até se obter um óleo castanho escuro e utiliza-se como tal. MS (ES) m/z 299 (M+1).

B. 7-Etinil-imidazo[1,2-a]piridina

Combina-se 7-[(triisopropilsilanil)-etinil]-imidazo[1,2-a]piridina (3,23 g, 10,82 mmol) e fluoreto de tetrabutylamónio (1,19 ml, 1,19 mmol, 1,0 M em THF) em THF (5 ml). Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante 40 minutos, então concentra-se *in vacuo* até se obter um óleo negro. Purifica-se através de cromatografia em coluna

(acetato de etilo) para originar o produto (1,10 g, 71%).
MS (ES) m/z 143,1 (M+1).

Preparação 104

7-(1H-[1,2,3]-Triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

Combina-se 7-etinil-imidazo[1,2-a]piridina (1,10 g, 7,74 mmol), iodeto de cobre(I) (0,074 g, 0,387 mmol) e azida de trimetilsililo (1,53 ml, 11,61 mmol) numa mistura 9:1 de DMF:metanol (13,8 ml) num recipiente de pressão. Veda-se o recipiente com uma tampa de rosca de teflon e aquece-se a mistura reaccional a 100°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até temperatura ambiente. Concentra-se a mistura até à secura *in vacuo*. Mistura-se o sólido resultante em diclorometano e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo* até se obter um sólido laranja. Purifica-se a cromatografia em coluna (acetato de etilo → 5% de metanol em diclorometano → 8% em metanol em diclorometano) para originar o produto (0,82 g, 57%). MS (ES) m/z 186 (M+1).

Preparação 105

3-Iodo-7-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

Utiliza-se um processo semelhante ao da Preparação 27B com 7-(1H-[1,2,3]-triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina para originar o composto do título. MS (ES) m/z 312 (M+1).

Preparação 106

7-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridina

Prepara-se a partir de 7-iodo-imidazo[1,2-a]piridina e 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (Acta. Chemica. Scandinavica. B42, (1988) páginas 373-377) utilizando um procedimento semelhante ao da Preparação 27A. MS (ES) m/z 224 (M+1).

Preparação 107

5-(1-Metil-ciclopropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina

Combina-se ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (10,00 g, 99,88 mmol) e tiosemicarbazida (9,10 g, 99,88 mmol) em dioxano (110 ml). Aquece-se a mistura a 90°C sob atmosfera de N₂ e então adiciona-se oxicloreto de fósforo(III) (9,14 ml, 99,88 mmol) gota a gota ao longo de 25 minutos. A mistura reaccional é agitada durante 6 horas, a 90°C e então 8 horas à temperatura ambiente. Decanta-se em 200 g de gelo e adiciona-se hidróxido de amónio para tornar básica. Filtra-se para remover os sólidos; o filtrado é extraído com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com água. Secam-se os extractos orgânicos com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se para originar o produto (2,54 g, 16%). MS (ES) m/z 156 (M+1).

Preparação 108

Dicloridrato 4-dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-
tiazol-2-ilamina

A. Éster metílico do ácido 2-amino-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazole-4-carboxílico

Combina-se (1-metil-ciclopropil)-metanol (5,00 g, 58,05 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (10,20 g, 87,08 mmol) e peneiros de 4 angstroms (5,6 g) em CH_2Cl_2 (200 ml). Agita-se a mistura reaccional durante 20 minutos, à temperatura ambiente, sob atmosfera de N_2 . Adiciona-se peruretano de tetrapropilamónio (1,02 g, 2,90 mmol) e agita-se durante 5 horas. Purifica-se num tampão de sílica-gel; elui-se com CH_2Cl_2 . Combinam-se as fracções contendo o produto e concentra-se *in vacuo*; algum CH_2Cl_2 permanece. Usa-se este material directamente no passo reaccional seguinte.

Combina-se 1-metil-ciclopropanocarbaldeído (4,88 g, 58,01 mmol) e dicloroacetato de metilo (5,46 ml, 52,74 mmol) em éter dietílico (20 ml); arrefece-se a 0°C. Adiciona-se gota a gota uma solução de sódio (1,21 g, 52,74 mmol) em metanol (20 ml). Agita-se a mistura reaccional durante 4 horas a 0°C, sob atmosfera de N_2 . Extrai-se a mistura com éter dietílico versus água. Secam-se os extractos orgânicos resultantes com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até se obter um líquido límpido. Combina-se o líquido com tioureia (4,42 g, 58,01 mmol) em metanol (25 ml). Aquece-se a mistura reaccional durante 14 horas a 60°C, sob atmosfera de azoto. Concentra-se *in vacuo* e purifica-se num tampão de sílica-gel, eluindo com hexanos

→ 3% de metanol em diclorometano → 5% de metanol em diclorometano para originar o produto (5,10 g, 46% em dois passos). MS (ES) m/z 213 (M+1).

B. Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazole-4-carboxílico

Combina-se éster metílico do ácido 2-amino-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazole-4-carboxílico (5,10 g, 24,03 mmol) e dicarbonato de di-terc-butilo (5,24 g, 24,03 mmol) em piridina (15 ml). Agita-se a mistura reaccional durante 1 hora e então adiciona-se uma solução de trimetilsilanolato de potássio (17,12 g, 120,13 mmol) em THF (100 ml). Agita-se a mistura reaccional durante 14 horas sob atmosfera de N₂. Extrai-se a mistura com acetato de etilo versus HCl 1N. A camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. As fases orgânicas resultantes são secas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se num tampão de sílica-gel, eluindo com hexanos → 5% de metanol em diclorometano para originar o produto (4,55 g, 64%). MS (ES) m/z 243 (M+1, produto - terc-butilo).

C. Éster terc-butílico do ácido [4-hidroximetil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-carbâmico

Dissolve-se ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazole-4-carboxílico (2 g, 6,7 mmol) em THF (100 ml) e arrefece-se a 0°C sob atmosfera de azoto.

Adiciona-se trietilamina (0,93 ml, 1 equiv.) seguido de adição gota a gota de cloroformato de isobutilo (0,87 ml, 1 equiv.). Agita-se 30 minutos a 0°C e então filtra-se, lava-se com THF. Arrefece-se o filtrado a 0°C e então adiciona-se boro-hidreto de sódio (0,76 g, 3 equiv.) numa quantidade seguido de adição gota a gota de metanol (4,1 ml, 15 equiv.). Após 45 minutos a 0°C remove-se o banho de arrefecimento e deixa-se aquecer até à temperatura ambiente durante 15 minutos. Termina-se a reacção (cuidadosamente) com HCl 1N (aq), aproximadamente 50 ml. Extrai-se com DCM. Lava-se as camadas orgânicas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as camadas orgânicas com MgSO₄ e então filtra-se e concentra-se. Purifica-se sobre sílica-gel (2:1 hexanos:acetato de etilo → 1:1 hexanos:acetato de etilo) para originar um sólido branco (1,11 g, 58%). LCMS (ES), *m/z* 229 (M+1, produto - t-butilo).

D. Éster terc-butílico do ácido [4-dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-carbâmico

Dissolve-se éster terc-butílico do ácido [4-hidroximetil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-carbâmico (1,11 g, 3,9 mmol) em DCM (50 ml) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se trifenilfosfina (2,05 g, 2 equiv.) seguido por tetrabrometo de carbono (2,6 g, 2 equiv.). Deixa-se a agitar à temperatura ambiente durante 15 minutos e então concentra-se e purifica-se em sílica-gel (hexanos → 9:1 de hexanos:acetato de etilo) para originar brometo (1,02 g, 75%). Redissolve-se este material em THF (40 ml) e

adiciona-se dimetilamina (7,3 ml de uma solução 2M em THF, 5 equiv.) a agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Filtra-se a mistura reaccional, lavando com THF. Concentra-se o filtrado para originar o produto (0,9 g, 99%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,2 (bs, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (s, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,73 (m, 2H).

E. Dicloridrato da 4-dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-ilamina

Dissolve-se éster terc-butílico do ácido [4-dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-carbâmico (0,9 g, 2,9 mmol) em dioxano (40 ml) sob atmosfera de azoto e então adiciona-se HCl 4M em dioxano (7,2 ml, 10 equiv.) e agita-se à temperatura ambiente durante a noite. LCMS mostra principalmente material de partida. Eleva-se a temperatura a 60°C e aquece-se durante a noite. LCMS mostra que a reacção foi completa. Apresenta-se um precipitado branco; filtra-se para isolar um sólido, O sólido parece higroscópico. Redissolve-se o sólido em metanol e concentra-se para originar um sólido branco (0,784 g, 95%). MS (ES) m/z 212 (M+1).

Preparação 109

5-terc-Butil-4-dimetilaminometil-tiazol-2-ilamina

Prepara-se utilizando procedimentos semelhantes aos da Preparação 108. Isola-se o produto utilizando um

cartucho SCX (10 g VARIAN bond elut), eluindo com 1:1 metanol:diclorometano, e então 1:1 de NH_3 2M em metanol:diclorometano. Concentra-se este último para originar o composto do título (0,190 g, 1>100%). MS (ES) m/z 169 ($M+1$, produto - NMe_2).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos das Preparações 108/109:

Preparação	Nome do Composto	Dados físicos MS (ES), m/z ($M+1$)
109b	5-terc-Butil-4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-ilamina	256

Preparação 110

2-(2-Amino-tiazol-5-il)-propan-2-ol

Adiciona-se *n*-butol-lítio (solução 1,6 M em hexano, 24 ml, 38 mmol, 20,0 eq.) gota a gota a -78°C sob atmosfera de azoto à solução de 2-amino-tiazole (1,90 g, 18,97 mmol, 1,0 eq.) em THF anidro (80 ml). Adiciona-se clorotrimetil-silano (4,8 ml, 38 mmol, 2,0 eq.) lentamente à mistura a -78°C . Deixa-se a mistura reaccional a aquecer lentamente a 0°C durante 10 minutos. Arrefece-se a solução a -78°C e adiciona-se *n*-butil-lítio (solução 1,6 M em hexano, 19 mmol, 1,0 eq.) gota a gota. Adiciona-se acetona (1,4 ml, 19 mmol, 1,0 eq.) no fim. Agita-se a mistura reaccional a -78°C durante 10 minutos e então à temperatura

ambiente durante 30 minutos. Termina-se a reacção com cloreto de amónio (sat. 10 ml) a -78°C . Então aquece-se à temperatura ambiente. Adiciona-se acetato de etilo (200 ml). Lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3 x 30 ml), água (3 x 30 ml). Seca-se a fase orgânica com MgSO_4 e filtra-se o reagente de secagem. Concentra-se *in vacuo*. Purifica-se por cromatografia em coluna (0% \rightarrow 5% de metanol em diclorometano \rightarrow 10% de metanol em diclorometano) para originar o produto (1,38 g, 46%). MS (ES) m/z 159 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 110:

Preparação	Nome do Composto	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
111	4-(2-Amino-tiazol-5il)-tetra-hidro-piran-4-ol	242
112	1-(2-Amino-tiazol-5-il)-ciclobutanol	171

Preparação 113

5-Ciclobutil-tiazol-2-ilamina

Hidrogenato de 1-(2-amino-tiazol-5-il)-ciclobutanol (0,94 g, 5,52 mmol, 1,0 eq.) em ácido trifluoroacético (16 ml) na presença de catalisador de pearlman (0,16 g) sob atmosfera de H_2 (52 psi) durante a noite. Filtra-se o catalisador. Lava-se com metanol. Concentra-se

in vacuo. Adiciona-se diclorometano (100 ml) ao resíduo. Lava-se a camada orgânica com bicarbonato de sódio (sat. 2 x 30 ml), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml) e água (2 x 30 ml). Seca-se a fase orgânica com MgSO_4 e filtra-se o reagente de secagem. Concentra-se *in vacuo*. Purifica-se através de cromatografia em coluna (0% → 5% de metanol em diclorometano) para originar o produto (0,508 g, 60%). MS (ES) m/z 155 (M+1).

Preparação 114

5-Isopropil-4-pirrolidin-1-ilmetil-tiazol-2-ilamina

A. 4-Metil-1-pirrolidin-1-il-pentano-1,2-diona

Adiciona-se lentamente cloreto de oxalilo (5,3 ml, 60,24 mmol, 1,6 eq.) à solução de ácido 4-metil-2-oxovalérico (4,90 g, 37,65 mmol, 1,0 eq.) em diclorometano (50 ml) a 0°C sob atmosfera de azoto. Adiciona-se dimetilformamida (2 gotas) no fim. Agita-se a mistura reaccional durante a noite. Concentra-se *in vacuo*. Adiciona-se diclorometano (100 ml). Adiciona-se esta solução à solução de pirrolidina (6,90 g, 97,02 mmol, 2,6 eq.) em diclorometano (50 ml) a 0°C, lentamente sob atmosfera de azoto. Agita-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente após adição. Lava-se com HCl (1 N) até a camada aquosa ser acídica, e então com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml) e água (2 x 30 ml). Seca-se a fase orgânica com MgSO_4 e filtra-se o reagente de secagem. Concentra-se *in vacuo*. Purifica-se

através de cromatografia em coluna (0% → 5% de acetato de etilo em diclorometano) para originar o produto (4,60 g, 66%).

B. 3-Bromo-4-metil-1-pirrolidin-1-il-pentano-1,2-diona

Adiciona-se 4-metil-1-pirrolidin-1-il-pentano-1,2-diona (4,50 g, 24,56 mmol, 1,0 eq.) em clorofórmio (120 ml) a uma solução de brometo de cobre(II) (16,45 g, 73,67 mmol, 3,0 eq.) em acetato de etilo (200 ml) a 68°C. Agita-se a mistura reaccional durante a noite. Filtra-se através de um tampão de sílica, lava-se com diclorometano. Concentra-se *in vacuo*. Utiliza-se o óleo castanho (23,3 mmol, 95%) no próximo passo sem mais purificação.

C. (2-Amino-5-isopropol-tiazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona

Adiciona-se 3-bromo-4-metil-1-pirrolidin-1-il-pentano-1,2-diona (3,0 g, 11,44 mmol, 1,0 eq.) à solução de tioureia (1,31 mmol, 1,5 eq.) em etanol (40 ml). Agita-se a mistura reaccional sob refluxo durante a noite. Concentra-se *in vacuo*. Adiciona-se diclorometano (200 ml). Lava-se a camada orgânica com bicarbonato de sódio (sat. 2 x 30 ml), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml) e água (2 x 30 ml). Seca-se a fase orgânica com MgSO₄ e filtra-se o reagente de secagem. Concentra-se *in vacuo*. Purifica-se através de cromatografia em coluna (0% → 5% de

acetato de etilo em diclorometano) para originar o produto (4,60 g, 66%). MS (ES) m/z 240 (M+1).

D. 5-Isopropil-4-pirrolidin-1-ilmetil-tiazol-2-ilamina

Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos da preparação de 3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina. MS (ES) m/z 226 (M+1).

Preparação 115

5-terc-Butil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenilamina

Aquece-se uma mistura de 4-amino-2-terc-butil-5-metil-fenol (600 mg, 3,2 mmol), sal HBr de brometo de N,N-dimetilaminoetilo (820 mg, 3,4 mmol) e hidróxido de potássio /50 mg, 13,4 mmol) em 1,2-dimetoxietano num recipiente de microondas com irradiação de <10 Watts a uma temperatura de 150-170°C durante 5 minutos. Após a mistura reaccional arrefecer, filtra-se em Celite® e lava-se com diclorometano. Concentra-se o filtrado e purifica-se por cromatografia em coluna de sílica-gel, com um gradiente de 100% de DCM a 5% de MeOH em DCM a 5% (amoníaco 2N em MeOH) em DCM para originar o composto do título sob a forma de um óleo vermelho-acastanhado (26% de rendimento). LCMS (ES), m/z 251 (M+1).

Preparação 116

3-terc-Butil-5-morfolin-4-ilmetil-fenilamina

A. 4-(3-terc-Butil-5-iodo-benzil)-morfolina

Dissolve-se 1-terc-butil-3-iodo-5-metil-benzeno (1 g, 3,6 mmol, preparado de acordo com *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1987, página 859-866) em tetracloreto de carbono (20 ml) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se NBS (0,71 g, 1,1 equiv.) seguido de AIBN (0,06 g, 0,1 equiv.) e aquece-se durante a noite a 70°C. Filtra-se de manhã, lavando com hexanos. Concentra-se o filtrado e utiliza-se o produto em bruto. Dissolve-se este resíduo em THF (10 ml) sob atmosfera de azoto e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se gota a gota morfolina (0,64 ml, 2 equiv.) através de uma seringa e agita-se 5 minutos com arrefecimento. Remove-se o banho de gelo e deixa-se a aquecer até à temperatura ambiente. Após uma hora concentra-se até à secura e purifica-se o resíduo em sílica-gel (hexanos → 4:1 em hexanos:acetato de etilo) para originar o produto (0,785 g, 60% em 2 passos). MS (ES), m/z 360,1 (M+1).

B. 3-terc-Butil-5-morfolin-4-ilmetil-fenilamina

Combina-se 4-(3-terc-butil-5-iodo-benzil)-morfolina (0,785 g, 2,2 mmol), benzofenona-imina (0,44 ml, 1,2 equiv.), terc-butóxido de sódio (0,29 g, 1,4 equiv.), BINAP racémico (0,061 g, 4,5 % mol) e THF (10 ml), Desgaseificação com azoto e então adição de bis(dibenzilideno-acetona)paládio (0,037 g, 3% mol) e aquece-se a mistura reaccional a 50°C durante a noite sob corrente de azoto. De

manhã adiciona-se aproximadamente 4 ml de HCl 5N (aq) e aquece-se durante uma hora a 50°C. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e então dilui-se com acetato de etilo e torna-se básico com NaOH 1N (aq). Lavam-se as fases orgânicas co água e então com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas com MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo*. Purifica-se em sílica-gel (4:1 de hexanos:acetato de etilo → 10% de Metanol:DCM) para originar o produto (0,449 g, 83%). MS (ES), *m/z* 249,3 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 116:

Preparação	Nome do Composto	Dados físicos MS (ES), <i>m/z</i> (M+1)
117	3-terc-Butil-5-dimetilaminometil-fenilamina	207

Preparação 118

1-(3-Amino-fenil)-2,2-dimetil-propan-1-ona

A. 1-(3-Iodo-fenil)-2,2-dimetil-propan-1-ona

Combina-se NaOtBu (3,6 g, 4 equiv.), THF (10 ml) e NMP (10 ml) num balão de fundo redondo. Coloca-se sob atmosfera de azoto e arrefece-se a 0°C. Dissolve-se 1-(3-iodo-fenil)-propan-1-ona (2 g, 9,4 mmol) em THF (10 ml) e

adiciona-se gota a gota à mistura reaccional. Imediatamente a seguir, adiciona-se iodeto de metilo (2,3 ml, 4 equiv.) através de uma seringa. Agita-se a 0°C durante 5 horas. Termina-se a reacção com água e então dilui-se com acetato de etilo. Lavam-se as fases orgânicas com água e então com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se *in vacuo*. Purifica-se por cromatografia em sílica (Hex → 5% EtOAc:hexanos) para originar 2,0 g de um líquido límpido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 1,23 (s, 9H).

B. 1-(3-Amino-fenil)-2,2dimetil-propan-1 ona

Combina-se 1-(3-iodo-fenil)-2,2-dimetil-propan-1-ona (2,0 g, 8,3 mmol), benzofenona-imina (1,7 ml, 1,2 equiv.), BINAP racémico (0,23 g, 4,5 %mol), NaOtBu (1,1 g, 1,4 equiv.) e THF (30 ml). Desgaseifica-se bem com azoto e então adiciona-se bis(dibenzilidenoacetona)paládio (0,14 g, 3 %mol) e coloca-se sob atmosfera de azoto. Aquece-se a mistura reaccional a 50°C durante a noite. Na manhã seguinte adiciona-se aproximadamente 8 ml de HCl 5N (aq) e aquece-se durante uma hora adicional a 50°C. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e então dilui-se com acetato de etilo e torna-se básico com NaOH 1N (aq). Lavam-se as camadas orgânicas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se *in vacuo*. Purifica-se por cromatografia em sílica (hex → 9:1 de hex-EtOAc → 4:1 de Hex:EtOAc)

para originar um resíduo amarelo (1,2 g, 82%). MS (ES), m/z 178 (M+1).

Preparação 119

3-(6-Amino-4-terc-butil-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acrilamida

A. 5-Bromo-4-terc-butil-piridin-2-ilamina

Dissolve-se 4-terc-butil-piridin-2-ilamina (3 g, 20 mmol) em acetonitrilo anidro (25 ml). Adiciona-se N-bromossuccinimida (3,56 g, 20 mmol). Agita-se a mistura reaccional no escuro durante a noite à temperatura ambiente. Dilui-se com EtOAc e lava-se com NaOH 1N (aq.) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se a camada orgânica. Lava-se a camada aquosa ainda com DCM. Secam-se as fases orgânicas combinadas (MgSO_4) e purifica-se por cromatografia em coluna de sílica-gel /EtOAc/hexano) para originar 2 g do composto do título (44%). LCMS (ES), m/z 231 (M+1).

B. 3-(6-Amino-4-terc-butil-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acrilamida

Desgaseifica-se a mistura de 5-Bromo-4-terc-butil-piridin-2-ilamina (330 mg, 1,4 mmol), N,N-dimetil-acrilamida (0,22 ml, 2,1 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,1 mmol) em tolueno (4 ml) enquanto se purga com azoto durante 3 minutos. Adiciona-se acetato de paládio (II) (60 mg, 0,28

mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (690 mg, 0,6 mmol) sob atmosfera de azoto. Aquece-se a mistura reaccional num vaso fechado a 120°C. Arrefece-se a mistura até à temperatura ambiente, filtra-se através de Celite® e concentra-se. Purifica-se por cromatografia em coluna de sílica-gel (100% DCM a 3% MeO em DCM) para originar o composto do título (81% de rendimento). LCMS (ES), m/z 248 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 119:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
120	3-(6-Amino-2-metil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acrilamida	274

Preparação 121

2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[3-(morfolino-4-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida

A. Morfolin-4-il-(3-nitro-4-trifluorometil-fenil)-metanona

Dissolve-se ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzóico (2,9 g, 12,6 mmol) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (25 ml de uma solução 0,5 M em DMF) em THF. Adiciona-se 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (2,6 g, 12,6 mmol) e morfolina (1

g, 11 mmol). Agita-se a mistura durante 48-72 horas à temperatura ambiente. Dilui-se a suspensão resultante com DCM e termina-se a reacção com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Lava-se a camada orgânica ainda mais com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e água, seca-se (MgSO_4) e concentra-se até se obter um resíduo amarelo-esbranquiçado. Purifica-se por cromatografia em coluna de sílica-gel, com um gradiente de 100% de hexano a 50% de hexano em acetato de etilo, originando o composto do título sob a forma de 2,5 g de um sólido branco (75% de rendimento). LCMS (ES), m/z 305 (M+1).

B. (3-Amino-5-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il-metanona

Dissolve-se a morfolin-4-il-(3-nitro-5-trifluorometil-fenil)-metanona (830 mg, 2,7 mmol) em MeOH (40 ml) à temperatura ambiente. Adiciona-se cloreto de amónio (3 g, 56 mmol) e agita-se durante 10 minutos antes de adicionar Zn em pó (5 g, 76 mmol) com agitação durante mais 5-10 minutos. Filtra-se e lava-se com MeOH. Concentra-se para se obter 2 g de um material sólido branco, contendo excesso de cloreto de amónio. LCMS (ES), m/z 275 (M+1). Utiliza-se no passo seguinte sem mais purificação.

C. 2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[3-(morfolino-4-carbonilo)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida

Dissolve-se ácido (4-bromo-2-fluoro-fenil)-acético (692 mg, 3,0 mmol) em THF (24 ml e adiciona-se

cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (618 mg, 3,2 mmol), agita-se durante 10 minutos. Dissolve-se (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (740 mg, incluindo excesso de cloreto de amónio) do passo precedente em DCM (24 ml) com Et₃N (3,3 ml, 23 mmol). Adiciona-se o ácido activado à mistura de amina e agita-se à temperatura ambiente durante a noite. Dilui-se a suspensão resultante com EtOAc e lava-se com NaHCO₃ saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, sucessivamente. Seca-se a camada orgânica (MgSO₄), concentra-se e purifica-se por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente de EtOAc/hexano) para se obter o composto do título (rendimento de 15%). LCMS (ES), *m/z* 491 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 121:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), <i>m/z</i> (M+1)
122	3-[-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)- acetilamino]-N-(tetra-hidro-piram-4- il)-5-trifluorometil-benzamida	505

Preparação 123

3-Morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina

Dissolve-se (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-morfolin-4-il-metanona (1,2 g, 4,3 mmol) em THF e gota a gota

e adiciona-se uma solução de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (6,5 ml, 13,1 mmol, 2M em THF). Agita-se à temperatura ambiente durante 3 horas. Adiciona-se outra porção da solução de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (2,2 ml, 4,3 mmol, 2M em THF) e aquece-se a 65°C durante 1,5 horas sob atmosfera de azoto. Arrefece-se até à temperatura ambiente e termina-se a reacção cuidadosamente com adição gota a gota de HCl 1N:água 1:1 (8 ml), agita-se durante 30-60 minutos. Extrai-se co EtOAc e lava-se com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel com um gradiente de 100% de DCM a 6% de MeOH em DCM até 5% (NH_3 2M em MeOH/ em DCM , originando o composto do título (600 mg, 54% de rendimento). LCMS (ES), m/z 261 (M+1).

Preparação 124

4-Dimetilaminometil-piridin-2-ilamina

A. 2-Amino-N,N-dimetil-isonicotinamida

A LDA /7,3 ml, 13 mmol, 1,8 M em éter/heptano) a 0°C adiciona-se gota a gota dimetilamina (13 ml, 26 mmol, 2M em THF) sob atmosfera de azoto. Agita-se durante 30 minutos e adiciona-se éster metílico do ácido 2-amino-4-piridina-carboxílico (2 g, 13 mmol, em 3 ml de THF anidro e 2 ml de éter anidro). Veda-se e aquece-se a 85°C durante a noite. Arrefece-se a mistura até à temperatura ambiente e termina-se a reacção com água. Dilui-se com EtOAc e isola-se a camada orgânica superior. Extrai-se a camada aquosa

ainda mais com solução saturada de bicarbonato de sódio e éter, e então DCM. Juntam-se as camadas orgânicas, seca-se (MgSO_4) e concentra-se. Purifica-se através de uma coluna de permuta catiónica forte (SCX) para se obter o produto em bruto e utiliza-se no passo seguinte sem mais purificação. LCMS (ES), m/z 166 (M+1).

B. 4-Dimetilaminometil-piridin-2-ilamina

Utiliza-se o mesmo procedimento que foi descrito para a preparação de 3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenilamina para se obter o composto desejado. Utiliza-se no passo seguinte sem purificação por cromatografia.

Preparação 125

4-Ciclopropil-piridin-2-ilamina

A. 4-Ciclopropil-piridina

Num balão de fundo redondo de 3 tubuladuras com THF anidro (60 ml), adiciona-se piridina (6,1 ml, 75 mmol) e arrefece-se a -20°C . Adiciona-se CuI (463 mg, 2,5 mmol) e então adiciona-se gota a gota cloroformato de etilo (4,8 ml, 50 mmol) através de uma seringa e agita-se. À mesma temperatura adiciona-se gota a gota solução de brometo de ciclopropilmagnésio (100 ml, 0,5 M em éter, 50 mmol), através de uma seringa, ao longo de 10-15 minutos. Agita-se durante 15 minutos, a -30°C e então à temperatura ambiente, durante 2 horas. Dilui-se a mistura reaccional com éter

(200 ml) e termina-se a reacção à temperatura ambiente com adição de NH_4Cl (20% aq.). Lava-se a camada orgânica com porções de 30-50 ml de tampão de 20% de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (1:1), água, HCl a 10%, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, subsequentemente. Seca-se a camada orgânica com MgSO_4 e concentra-se até se obter um óleo castanho-alaranjado/amarelado. Faz-se purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel com um gradiente de hexano a 50% de hexano/éter para originar o intermediário de di-hidropiridina.

Aquece-se o intermediário em bruto de di-hidropiridina (3,3 g, aproximadamente 17 mmol) com enxofre (em bruto, 656 mg, 20 mmol) a 190-200°C durante 100 minutos enquanto a destilação do etanol prossegue. Após a remoção do etanol se ter completado, destilação por vácuo do resíduo remanescente origina o composto do título com um rendimento de 30% (2 passos). LCMS (ES), m/z 120 ($M+1$).

B. 4-Ciclopropil-piridin-2-ilamina

Refluxa-se 4-ciclopropil-piridina (600 mg, 5 mmol), N,N -dimetilanilina (1,4 ml, 11 mmol) e NaNH_2 (50% em tolueno, 468 mg, 6 mmol) a 150-160°C, sob atmosfera de azoto, em tolueno, durante a noite. Arrefece-se a mistura e dilui-se com água e acetato de etilo. Extrai-se a camada orgânica com uma quantidade mínima de água. Seca-se a camada orgânica (combinação de MgSO_4 anidro, Na_2SO_4 e K_2CO_3), concentra-se e purifica-se por cromatografia em

coluna de sílica-gel para se obter o composto do título com um rendimento de 12%. LCMS (ES), m/z 135 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 125:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
126	4-Isobutil-piridin-2-ilamina	151
127	4-sec-Butil-piridin-2-ilamina	151

Preparação 128

2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[5-(1-metil-ciclopropil)-
[1,3,4]tiadiazol-2-il]-acetamida

Combina-se ácido (4-bromo-2-fluoro-fenil)-acético (3,81 g, 16,35 mmol) e (5-(1-metil-ciclopropil)- [1,3,4]-tiadiazol-2-ilamina (2,54 g, 16,35 mmol) em THF (45 ml). Sob atmosfera de N_2 adicionou-se 4-metil-morfolina (2,16 ml, 19,62 mmol) e então cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,4]triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io (5,43 g, 19,62 mmol). Agita-se a mistura reaccional durante 14 horas sob atmosfera de N_2 . Extrai-se com acetato de etilo versus água. Lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Tritura-se o sólido resultante a partir de acetato de etilo/hexanos, filtra-se e seca-se para gerar um

sólido branco felpudo do composto do título (2,86 g, 47%).
MS (ES), m/z 370, 372 (M+1).

Preparação 129

Éster terc-butílico do ácido 4-(3-amino-5-trifluorometil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

A. Éster terc-butílico do ácido 4-(3-nitro-5-trifluorometil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

Prepara-se o composto do título de acordo com o mesmo procedimento que na Preparação 128. MS (ES), m/z 402 (M-1).

B. Éster terc-butílico do ácido 4-(3-amino-5-trifluorometil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

Hidrogena-se o éster terc-butílico do ácido 4-(3-nitro-5-trifluorometil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (4,8 g, 11,9 mmol) em MeOH (120 ml) com 10%Pd sobre carvão activado (400 mg), à temperatura ambiente, durante 3 horas. Filtra-se e concentra-se para se obter um sólido branco como composto do título (3,94 g, 10,55 mmol, 89%). MS (ES), m/z 372 (M-1). Utiliza-se no passo seguinte sem purificação.

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 128:

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
130	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5-terc- butil-tiazol-2-il)-acetamida	373 (M+2, padrão Br)
131	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5- isopropil-tiazol-2-il)-acetamida	359 (M+2, padrão Br)
132	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5- isopropil-4-metil-tiazol-2-il)- acetamida	373 (M+2, padrão Br)
133	N-(3-Acetil-fenil)-2-(4-bromo-2- fluoro-fenil)-acetamida	352 (M+2, padrão Br)
134	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(3-terc- butil-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)- acetamida	465,2, 463,3 (M+1, padrão brometo)
135	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[4- dimetilaminometil-5-(1-metil- ciclopropil)-2-tiazol-2-il]-acetamida	426 (M+1)
136	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-terc- butil-piridin-2-il)-acetamida	365,13, 367,12 isótopos Br (M+2)
137	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4- trifluormetil-piridin-2-il)-acetamida	377, 379 (M+1)
138	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5-terc- butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida	372, 374 (M+1)
139	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[5-terc- butil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2- metil-fenil]-acetamida	466 (M+1)

(continuação)

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), <i>m/z</i> (M+1)
140	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-acetamida	476 (M+1)
141	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-dimetilaminometil-piridin-2-il)-acetamida	367 (M+1)
142	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(3-terc-butil-fenil)-acetamida	365 (M+1)
143	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-ciclopropil-piridin-2-il)-acetamida	350 (M+1)
144	3-{6-[2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-acetilamino]-4-terc-butil-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acrilamida	463 (M+1)
145	3-{6-[2-(4-Bromo-2-fluorofenil)-acetilamino]-2-metil-4-trifluorometil-piridin-3-il}-N,N-dimetil-acrilamida	489 (M+1)
146	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5-ciclobutil-tiazol-2-il)-acetamida	371 (M+1)
147	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[5-(1-hidroxi-tetra-hidro-piran-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida	375 (M+1)
148	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-acetamida	415, 417 (M+1)

(continuação)

Prepara- ção	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
149	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-[5-(1-hidroxi-tetra-hidro-piran-4-il)- tiazol-2-il]-acetamida	365, 367 (M+1)
150	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-sec- butil-piridin-2-il)-acetamida	365, 367 (M+1)
151	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5- isopropil-4-pirrolidin-1-ilmetil- tiazol-2-il)-acetamida	440, 442 (M+1)
152	Éster terc-butílico do ácido 4-[3-(4- bromo-2-fluoro-benz oilamino)-5- trifluorometil-benzoil]-piperazino-1- carboxílico	372 (M+1)

Preparação 153

4-[7-(2-Dietilaminometil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-
a]piridin-3-il]-2-fluoro-fenilamina

Combina-se dietil-(4-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-
piridin-2-ilmetil)-amina (1,00 g, 3,57 mmol), 4-bromo-2-
fluoro-fenilamina (1,36 g, 7,13 mmol) e acetato de potássio
(0,700 g, 7,13 mmol) em DMSO (4 ml). Desgaseifica-se a
mistura durante 10 minutos com N₂. Adiciona-se dicloro-
bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,250 g, 0,357 mmol);
agita-se a mistura reaccional, durante 14 horas, sob
atmosfera de N₂ a 100°C. Purifica-se utilizando um cartucho
SCX (10 g Varian Bond elut), eluindo com 1:1 de meta-

nol:diclorometano, e então 1:1 de NH_3 2M em metanol:diclorometano. Purifica-se através de cromatografia de fase inversa utilizando uma coluna de 25 cm por 50,8 mm (d.i.) com partículas de 10 (MeCN/0,03% HCl H_2O (5:95) a 100% MeCN; 30 min). O composto obtido é repartido entre acetato de etilo e NaOH 1N. Lava-se a camada orgânica com solução aquosa de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se para originar o composto do título (0,286 g, 21%). MS (ES), m/z 390 (M+1).

Preparação 154

Éster terc-butílico do ácido 4-[4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzoil]-piperazino-1-carboxílico

Combina-se ácido 4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzóico (2,00 g, 3,89 mmol), éster terc-butílico do ácido piperazino-1-carboxílico (1,09, 5,84 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,821 g, 4,28 mmol), trietilamina (1,63 ml, 11,68 mmol), e 1-hidroxibenzotriazole (0,579 g, 4,28 mmol) em DMF (50 ml). Agita-se à temperatura ambiente durante 14 horas. Reparte-se entre acetato de etilo e NaOH 1N, lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se. Tritura-se o sólido resultante a partir de CH_2Cl_2 /hexanos, filtra-se e seca-se para originar um sólido esbranquiçado como produto (1,53 g, 58%). MS (ES), m/z 683 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes ao anterior:

Preparação	Nome	Caracterização
155	{4-[3-(4-Amino-3-fluoro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	430 (M+1)
156	N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-4-(3-iodo-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzamida	452 (M+1)

Preparação 157

Éster terc-butílico do ácido (4-{7-[4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-fenil]imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-carbâmico

Combina-se éster terc-butílico do ácido [4-(7-ácido borónico-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-carbâmico (1,86 g, 5,07 mmol), (4-bromo-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (1,6 g, 5,65 mmol), carbonato de sódio (1,08 g, 10,14 mmol) em 1,4-dioxano (50 ml) e água (5 ml). Borbulha-se azoto através da mistura durante cinco minutos. Adiciona-se tetraquis-(trifenilfosfino-paládio(0)) (0,29 g, 0,25 mmol). Monta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 80°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Adiciona-se acetato de etilo/água (300 ml/100 ml). Extrai-se a fase aquosa 2X com acetato de etilo (100 ml). Extrai-se a fase orgânica

combinada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml) e então seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Filtra-se a fase orgânica e concentra-se o filtrado até se obter um resíduo. Purifica-se por cromatografia (hexanos → 50% de acetato de etilo/hexanos → 5% de metanol em diclorometano → 10% de metanol em diclorometanol → 10% amoníaco 2N em metanol em diclorometano) para originar o composto do título (0,87 g, 33%). MS (ES), m/z 526 (M+1).

Preparação 158

Tricloridrato de {4-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-dietil-amina

A. 4-Iodo-2-metil-piridina

Dissolve-se 4-cloro-2-metil-piridina (1,2 g, 9,4 mmol) em THF sob atmosfera de azoto. Adiciona-se HCl 4M em dioxano (2,4 ml, 1,0 equiv.) gota a gota à mistura reaccional para originar um precipitado branco. Agita-se durante cinco minutos e então concentra-se até à secura. Adiciona-se iodeto de sódio (4,8 g, 3,4 equiv.) e acetonitrilo (40 ml) ao sólido e refluxa-se durante a noite sob atmosfera de azoto. Dilui-se com DCM e então lava-se com uma solução de K_2CO_3 e $NaHCO_3$ (aproximadamente 10% e 5% respectivamente). Secam-se as fases orgânicas com $MgSO_4$ e então filtra-se e concentra-se. Purifica-se através de sílica-gel (hexanos → 9:1 hexanos:acetato de etilo → 4:1

hexanos:acetato de etilo) para originar um óleo límpido (1,1 g, 53%). MS (ES), m/z 220,0 (M+1).

B. Dietil-(4-iodo-piridin-2-ilmetil)-amina

Combina-se 4-iodo-2-metil-piridina (1,1 g, 5 mmol), NBS (0,98 g, 1,1 equiv.) e tetracloreto de carbono (50 ml) num balão de fundo redondo sob atmosfera de azoto. Adiciona-se AIBN (82 mg, 0,1 equiv.) e aquece-se a mistura reaccional, durante a noite, sob refluxo. Filtra-se a mistura reaccional, lavando com hexanos. Concentra-se o filtrado até um volume de aproximadamente 10-20 ml. Redissolve-se em THF (20 ml) e arrefece-se a 0°C sob atmosfera de azoto. Adiciona-se dietilamina (1,04 ml, 2 equiv.) gota a gota através de uma seringa a agita-se uma hora a 0°C. Remove-se o banho de arrefecimento e deixa-se a aquecer até à temperatura ambiente. Após um total de 6 horas, concentra-se até à secura e purifica-se por sílica-gel (1:1 de hexanos:acetato de etilo → acetato de etilo) para originar um líquido castanho (0,51 g, 35% em dois passos). MS (ES), m/z 291,0 (M+1).

C. Éster terc-butílico do ácido {4-[7-(2-dietil-aminometil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico

Combina-se éster terc-butílico do ácido {4-[7-(ácido borónico)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-

carbâmico (0,46 g, 1,3 mmol), dietil-(4-iodo-piridin-2-ilmetil)-amina (0,51 g, 1,4 equiv.), Na_2CO_3 (0,265 g em 1,25 ml H_2O) em DME (20 ml). Desgaseifica-se com azoto e então adiciona-se tetraquis(trifenilfosfina)paládio (72 mg, 5% mol) e aquece-se, durante a noite, a 80°C, sob atmosfera de azoto. Carrega-se directamente num cartucho Varian MegaElut® SCX (cartucho de 10g, pré-lavado com metanol), decantando com Na_2CO_3 tanto quanto possível. Enxagua-se com metanol para remover impurezas e elui-se o produto em bruto com NH_3 2M em metanol. Concentra-se esta solução *in vacuo* e então purifica-se através de cromatografia em sílica-gel (acetato de etilo → 5% de metanol:DCM → 10% de metanol:DCM) para originar um resíduo amarelo (0,246 g, 40%). MS (ES), m/z 486,2 (M+1).

D. Tricloridrato de {4-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-2-ilmetil}-dietil-amina

Dissolve-se éster terc-butílico do ácido {4-[7-(2-dietilaminometil-piridin-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico (0,24 g, 0,49 mmol) em dioxano (10 ml), sob atmosfera de azoto. Adiciona-se HCl 4M em dioxano (5 ml) à mistura reaccional e agita-se durante 2 horas. Concentra-se até à secura e utiliza-se em bruto como sal tri-HCl (0,321 g, em bruto). MS (ES), m/z 386,2 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da Preparação 158:

Preparação	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), m/z (M+1)
159	{6-[3-(4-Aminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-piridin-3-ilmetil}-dietil-amina	486
160	4-[7-(1-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzilamina	304
161	4-[7-(1H-Pirazol-4-il)-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il]-benzilamina	290

Preparação 162

7-[6-(2-Morfolin-4-il-propil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridina

A. 1-(6-Cloro-piridin-2-il)-propan-2-ona

Carrega-se para um RBF com um fluxo de N₂ bem agitado 2-cloro-6-metil-piridina (15 g, 1777 mmol), THF (120 ml) e arrefece-se a -78°C num Dewar contendo gelo seco/acetona. Adiciona-se lentamente ao longo de 15 minutos N-BuLi 1,6 M em hexano (80 ml, 128 mmol) através de um funil de adição. Mistura a mistura reaccional durante 30 minutos a -78°C e então adiciona-se dimetilacetamida (15,3 g, 16,3 ml, 175 mmol) ao longo de 10 minutos. Termina-se adicionando lentamente MeOH. Concentra-se removendo o solvente sob pressão reduzida. Mistura o resíduo com hexano:EtOAc (1:1) e filtra-se. Cromatografa-se o filtrado em duas porções em SiO₂ (120 g ISCO®) com um gradiente de

20% a 50% de EtOAc com o restante de hexano. Removem-se os solventes sob pressão reduzida para originar um óleo dourado (35,2%) e também 5,6 g de 2-cloro-6-metil-piridina pode ser recuperada. MS (ES), m/z 170 (M+1).

B. 1-(6-Imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-propan-2-ona

Prepara-se a partir de 1-(6-cloro-piridin-2-il)-propan-2-ona e 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina utilizando condições semelhantes aos da preparação 21 passo A. MS (ES), m/z 170 (M+1).

C. 7-[6-(2-Morfolin-4-il-propil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridina

Num balão de fundo redondo bem misturado sob atmosfera de N₂ carrega-se 1-(6-imidazo[1,2-a]piridin-7-il-piridin-2-il)-propan-2-ona (1,8 g, 7,2 mmol), mono sal HCl de morfolina (16 g, 129 mmol), peneiros moleculares 3Å (em pó, secos em estufa de vácuo, a 110°C, durante 24 horas, 3,6 g), metanol (200 ml) e solução 1M em NaNBH₃ em THF (12,9 ml, 12,9 mmol). Agita-se durante 24 horas à temperatura ambiente. Filtra-se através de Celite® removem-se os solventes sob pressão reduzida. Toma-se em DCM e ajusta-se o pH a 10 com NaOH 5M e extrai-se com DCM (5X). Concentra o DC; sob pressão reduzida e cromatografa-se em SiO₂ (120 g ISCO®) eluindo com um gradiente lento de 0% a 12% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de DCM. A remoção dos

solventes sob pressão reduzida deu origem a 1,67 g de um óleo límpido (72%). MS(ES), m/z 323 (M+1).

Preparação 163

7-[6-(2-Morfolin-4-il-propil)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridina

Prepara-se de modo semelhante à 7-[6-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridina. No primeiro passo é utilizado LDA com material de partida 5-bromo-2-metilpiridina. MS(ES) m/z 323 (M+1).

Preparação 164

Éster terc-butílico do ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético

Combina-se ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético (15 g, 0,064 mol), diclorometano (30 ml) e ácido sulfúrico concentrado (1,1 ml) num vaso de Parr® de aço inox. Arrefece-se o vaso e o conteúdo num banho de gelo seco-acetona. Isobuteno acabado de destilar (60 ml) com um condensador de gelo seco-acetona e adiciona-se o isobuteno ao vaso de Parr® arrefecido. Veda-se e pressuriza-se o vaso com azoto (20 psig), agita-se enquanto se deixa a reacção a aquecer até à temperatura ambiente e continua-se a agitar à temperatura ambiente, durante 18 horas. Arrefece-se o vaso a 10-15°C com gelo seco, ventila-se e adiciona-se cuidadosamente 150 ml de uma solução saturada de carbonato de sódio arrefecida com gelo e mistura-se. Decanta-se o conteúdo do vaso, enxagua-se o vaso com diclorometano (100

ml), agita-se a mistura e separam-se as fases. Extrai-se duas vezes a fase aquosa com porções de 100 ml de diclorometano, combinam-se as camadas orgânicas e lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com MgSO_4 e concentra-se para produzir 18,61 g (90%) do composto do título sob a forma de um óleo laranja. MS(ES) m/z 288/290, (M+1).

Preparação 165

4-terc-Butil-6-morfolin-piridin-2-ilamina

A. (4-terc-Butil-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Suspende-se cloridrato do ácido 4-terc-butil-piridino-2-carboxílico (11,14 g, 51,8 mmol) em 50 ml de diclorometano, adiciona-se 4-metilmorfolina (10,48 g, 11,4 ml, 104 mmol), agita-se, adiciona-se 100 ml de THF e agita-se a suspensão durante alguns minutos. Adiciona-se N,N'-carbonildiimidazole (8,4 g, 51,8 mmol) a esta suspensão agitada, nota-se a evolução moderada de gás e agita-se a suspensão clara à temperatura ambiente durante 30 a 90 minutos. Adiciona-se morfolina (13,54 g, 13,61 ml, 155 mmol) através de uma pipeta, agita-se durante a noite, à temperatura ambiente. Dilui-se a suspensão com 400 ml de diclorometano, lava-se com 400 ml de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extrai-se a fase aquosa com 100 ml de diclorometano. Combinam-se as camadas orgânicas e lavam-se com porções de 300 ml de solução

saturada de bicarbonato de sódio (uma vez) e dilui-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (três vezes). Secam-se as camadas orgânicas com MgSO_4 , concentra-se até se obter um óleo e purifica-se num cartucho de 400 g de sílica com um gradiente de 0 \rightarrow 10% de acetona em EtOAc durante 20 minutos. Juntam-se as fracções, concentram-se e secam-se as fracções para proporcionar 10,24 g de um óleo viscoso sem cor. LCMS(ES) m/z 249 (M+1).

B. (4-terc-Butil-1-oxi-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Dissolve-se (4-terc-butil-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (10,24 g, 41,2 mmol) em diclorometano (21 ml), adiciona-se metiltrioxorénio(VII) (MTO, 620 mg, 2,48 mmol, 0,06 eq.) e agita-se para dar origem a uma solução verde clara. A um balão emcamisado com um banho de água à temperatura ambiente, adiciona-se 8,5 ml de peróxido de hidrogénio aquoso através de uma pipeta para produzir uma emulsão amarelo-canário que desenvolve gás. Agita-se a emulsão à temperatura ambiente, durante a noite e então adiciona-se uma suspensão de MnO_2 (25 mg) em 5 ml de água para eliminar o excesso de peróxido. Agita-se durante 45-60 minutos até a evolução de gás parar, filtra-se a mistura através de um filtro de papel e então removem-se os voláteis por evaporação sob vácuo para proporcionar um óleo amarelo viscoso. Purifica-se o óleo num cartucho de 400 g de sílica com um gradiente de 0 \rightarrow 20% MeOH em acetona durante 20 minutos. Juntam-se as fracções, concentram-se e

secam-se as fracções adequadas para proporcionar 9,49 g (87%) do composto do título sob a forma de uma espuma pegajosa. LCMS(ES) m/z 265 (M+1).

C. (6-Amino-4-terc-butil-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Dissolve-se (4-terc-butil-1-oxi-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (9,8 g, 37 mmol) em piridina anidra (29,33 g, 30 ml, 370 mmol) e adiciona-se cloreto de p-toluenossulfonilo (10,58 g, 55,5 mmol, 1,5 eq.), adapta-se o balão com um condensador de refluxo e aquece-se a solução límpida castanho-avermelhada, a 45°C, durante a noite, sob atmosfera de azoto. Removem-se os voláteis sob vácuo com uma temperatura do banho de 50°C para originar um óleo viscoso castanho-avermelhado. Dissolve-se o óleo em etanolamina (55 ml) com uma agitação vigorosa para proporcionar uma solução castanho-avermelhada escura. Arrefece-se o balão com água para manter a mistura reaccional a cerca da temperatura ambiente e agita-se durante 30-60 minutos. Dilui-se a mistura com 400 ml de água de arrefecimento e 50 ml de NaOH 1M, agita-se e adicionam-se alguns pedaços de gelo. Agita-se a mistura e remove-se por filtração o sólido castanho-amarelado com um funil de frita. Dissolve-se o bolo de filtração em diclorometano (150 ml), seca-se com $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se para proporcionar um sólido laranja-esbranquiçado. Purifica-se este sólido num cartucho de sílica de 400 g empregando um gradiente de 0 → 5% MeOH em diclorometano ao longo de 30 minutos. Concentram-se as

fracções e seca-se sob alto vácuo para originar 6,02 g de um sólido esbranquiçado. Extrai-se material adicional do filtrado (acima) extraíndo três vezes com porções de 200 ml de diclorometano. Combinam-se as camadas orgânicas, seca-se com MgSO_4 , concentra-se até se obter um óleo castanho-alaranjado. Dissolve-se o óleo em 15 ml de diclorometano e aplica-se num cartucho de sílica de 400 g e elui-se o produto com acetona comercial. Concentram-se e secam-se as fracções limpas até se proporcionar 2,0 g de produto. Recupera-se 8,02 g (82%) do composto do título. LCMS(ES) m/z 264 (M+1).

D. 4-terc-Butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina

Suspende-se (6-Amino-4-terc-butil-piridin-2-il)-morfolin-4-il-metanona (6,02 g, 22,86 mmol) em 40 ml de THF anidro. Adiciona-se uma solução 2M do complexo $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ em THF (34,3 ml, 68,6 mmol, 3 eq.) gota a gota à temperatura ambiente. Por adição de uma solução de $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S/THF}$, a suspensão torna-se límpida e de cor amarelo-vivo após se completar a adição. Agita-se durante a noite, à temperatura ambiente, durante a atmosfera de azoto. Cuidadosamente termina-se a reacção com uma lenta adição de MeOH (24 ml), agita-se 3 horas, a 60°C e concentra-se *in vacuo*. Purifica-se o resíduo num cartucho de sílica de 300 g com um gradiente de 0 → 2% de MeOH em diclorometano ao longo de 2 minutos, seguido de 2 → 10% de MeOH em diclorometano ao longo de 40 minutos. Concentra-se e secam-se as fracções

limpas para originar 2,0 g (35%) do composto do título sob a forma de um sólido branco. LCMS(ES) m/z 250 (M+1).

Preparação 166

N-(4-Ciano-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida

A. 2-(4-Bromo-fenil)-N-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

Dissolve-se ácido 4-bromo-fenilacético (5 g, 23,3 mmol) em 125 ml de diclorometano. Adiciona-se 1 ml de DMF, agita-se para originar uma solução límpida, e então adiciona-se cloreto de oxalilo (3,25 g, 2,23 ml, 25,5 mmol) às porções através de uma seringa e agita-se à temperatura ambiente, durante 15-30 minutos, até cessar a evolução de gás. Removem-se os voláteis num evaporador rotativo para originar um óleo amarelo límpido. Dissolve-se o óleo em 100 ml de amileno-clorofórmio estabilizado, arrefece-se em gelo e adapta-se ao balão um funil de adição. Enche-se o funil de adição com uma solução de 4-amino-2-trifluorometil-benzonitrilo (4,65 g, 25 mmol) e piridina (6,05 g, 6,19 ml, 76,5 mmol) em 200 ml de amileno-clorofórmio estabilizado. Adiciona-se a solução de benzonitrilo à solução de cloreto ácido frio com agitação ao longo de 30 minutos, remove-se o banho de gelo e agita-se, durante a noite, à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com 200 ml de diclorometano, lava-se duas vezes com porções de 250 ml de

NaHSO₄ 1N, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se então com MgSO₄ e concentra-se até se obter um sólido castanho. Purifica-se com um cartucho de Biotage 75L® em 4,5:4,5:1 de CH₂Cl₂:hexanos:éter dietílico para originar 4,33 g (48%) do composto do título sob a forma de um sólido amarelo pálido-marfim. LCMS(ES) *m/z* 381, 383 (M-1).

B. N-(4-Ciano-3-trifluorometil-fenil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida

Dissolve-se 2-(4-bromo-fenil)-N-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (4,23 g, 11 mmol) em 125 ml dioxano, adiciona-se bis(pinacolato)diboro (3,5 g, 13,8 mmol), triciclo-hexilfosfina (386, mg, 1,38 mmol) e acetato de potássio anidro (1,62 g, 16,5 mmol). Borbulha-se azoto através da mistura durante, pelo menos, 15 minutos, para desoxigenar e então adiciona-se acetato de paládio(II) (123 mg, 0,55 mmol), adapta-se um condensador de refluxo ao balão e aquece-se a 80°C, sob atmosfera de azoto, durante 4 horas. Arrefece-se a mistura reaccional e passa-se através de um cartucho de sílica de 50 g com 400 ml de EtOAc. Concentra-se o eluato castanho límpido até se obter um sólido castanho-acinzentado e recristaliza-se a partir de diclorometano-hexanos para originar 3,7 g (78%) do composto do título sob a forma de cristais castanho-acinzentados. LCMS(ES) *m/z* 429 (M-1).

Preparação 167

2-(4-Bromo-fenil)-N-(6-metil-4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida

Dissolve-se ácido 4-bromo-fenilacético (660 mg, 3,07 mmol) e 6-metil-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina (500 mg, 2,84 mmol) em 10 ml de THF seco. Adiciona-se 4-metil-morfolina (345 mg, 0,375 ml, 3,4 mmol), agita-se durante alguns minutos sob atmosfera de azoto e então adiciona-se DMTMM (865 mg, 3,12 mmol) e agita-se a mistura amarela clara durante a noite. Dilui-se a mistura com 90 de ml de EtOAc, lava-se duas vezes com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e então seca-se a camada orgânica com MgSO_4 e concentra-se para originar um sólido cristalino de cor marfim. Purifica-se este sólido num cartucho de sílica de 120 g com 0 → 5% de EtOAc em diclorometano para originar 660 mg (62%) do composto do título sob a forma de um sólido cristalino branco. LCMS(ES) m/z 373/375 (M+1).

Preparação 168

4-terc-Butil-6-metil-piridin-2-ilamina

A. 2-Metil-4-terc-butil-piridina

Arrefece-se a solução de metil-lítio em éter (200 ml, 1,6 M, 320,00 mmol) num banho de gelo e adiciona-se 4-terc-butil-piridina (20,28 g, 150,00 mmol) gota a gota. Uma vez o substrato adicionado, aquece-se a mistura reaccional

até à temperatura ambiente, durante 3 horas. Concentra-se a mistura reaccional até próximo da secura para remover o éter e então adicionar tolueno anidro (200 ml) e aquece-se, sob refluxo, durante 20-21 horas. Arrefece-se num banho de gelo adicionando lentamente e cuidadosamente gelo para terminar a reacção. Adiciona-se água (200 ml) e então extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (2 X 250 ml) e separam-se as camadas. Juntam-se as fracções, dessecam-se, filtram-se e concentram-se os extractos orgânicos até se obter um óleo. Cromatografa-se o óleo em sílica utilizando um gradiente de 0 → 50% de acetato de etilo:hexanos durante 25 minutos para originar o composto do título (16,60 g, 111,23 mmol). MS(ESI) m/z 150 (M+1).

B. 4-terc-Butil-2-metil-piridina-1-óxido.

Dissolve-se 2-metil-4-terc-butil-piridina (16,60 g, 111,23 mmol) em diclorometano (80 ml) e adiciona-se metiltrioxorénio(VII) (0,139 g, 0,56 mmol) com agitação vigorosa. À temperatura ambiente, adiciona-se peróxido de hidrogénio a 30% (40 ml) e agita-se vigorosamente durante 18 horas. Termina-se a reacção adicionando gota a gota solução aquosa de dióxido de manganês (100 mg em 20 ml). Após cessar a saída de gás, a solução aquosa torna-se num cinzento enevoadado, as camadas são separadas e a fase aquosa é re-extraída com diclorometano (3 X 100 ml). As fases orgânicas são juntas, dessecadas, filtradas e concentradas para originar o composto do título analiticamente puro (16,60 g, 100,61 mmol). MS(ESI), m/z 166 (M+1).

C. 2-Cloro-6-metil-4-terc-butil-piridina.

Adiciona-se oxicloreto fosforoso (15 ml) a 4-terc-butil-2-metil-piridina-1-óxido (2,00 g, 12,10 mmol) e aquece-se, a 100°C, durante 36 horas. Evapora-se o excesso de oxicloreto fosforoso. Trata-se cuidadosamente o óleo com gelo e água com agitação e basifica-se por tratamento com uma solução aquosa de bicarbonato. Extrai-se com diclorometano (3 X 75 ml) juntam-se as fracções, dessecam-se, filtram-se e concentram-se. Cromatografa-se o produto em bruto em sílica utilizando um gradiente de (0 → 5 → 8%) de acetato de etilo em diclorometano para originar o composto do título (0,82 g, 4,46 mmol). MS(ESI), m/z 184 (M+1).

D. 4-terc-Butil-6-metil-piridin-2-ilamina.

Combina-se 2-cloro-6-metil-4-terc-butil-piridina (0,18 g, 1,00 mmol), benzofenona-imina (0,22 g, 1,2 mmol), terc-butoxido de sódio (0,14 g, 1,4 mmol), BINAP (0,09, 0,02 mmol) num balão de fundo redondo e suspende-se em tolueno. Borbulha-se azoto na suspensão durante 5 minutos, então adiciona-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,03 g, 0,03 mmol) e aquece-se a 90°C, durante 18 horas. Carrega-se a mistura reaccional em bruto sobre sílica e elui-se com um gradiente (0 → 3%) metanol em diclorometano para originar o intermediário imina, que é então tomado em tetra-hidrofurano (6 ml) e HCl 5N (6 ml) e agita-se, a 60°C, durante 2,5 horas. Concentra-

se a mistura reaccional até à secura e então redissolve-se em metanol e usa-se SCX para originar o composto do título (0,07 g, 0,43 mmol). MS(ESI), m/z 165 (M+1).

Preparação 169

4-terc-Butil-6-dimetilaminometil-piridin-2-ilamina

A. 2-Bromometil-4-terc-butil-6-cloro-piridina

Dissolve-se 2-cloro-6-metil-4-terc-butil-piridina (3,00 g, 16,33 mmol), N-bromossuccinimida (3,20 g, 17,97 mmol) e AIBN (0,03 g, 0,16 mmol) em tetracloreto de carbono (60 ml) e aquece-se sob refluxo. Após aquecimento, durante 6 horas, agita-se o conteúdo durante a noite, à temperatura ambiente. O conteúdo é então concentrado até à secura e carrega-se seco para um tampão de sílica e elui-se com diclorometano para se obter o composto do título (1,90 g, 7,23 mmol). MS(ES), m/z 263 (M+1).

B. (4-terc-Butil-6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dime-tilamina.

Agita-se uma solução de dimetilamina 2N (9,00 ml, 18,08 mmol) em tetra-hidrofurano, N,N-diisopropiletilamina (2,80 g, 3,80 ml, 21,69 mmol) enquanto se adiciona uma solução de 2-bromometil-4-terc-butil-6-cloro-piridina (1,90 g, 7,23 mmol) em tetra-hidrofurano (20 ml). Agita-se durante 2,5 horas, à temperatura ambiente, dilui-se a mistura reaccional com solução aquosa de bicarbonato de

sódio (80 ml) e extrai-se a camada aquosa com acetato de etilo (3 x 75 ml). Juntam-se as fracções, dessecam-se, filtram-se e concentram-se as fases orgânicas para originar o composto do título (99%) (1,64 g, 7,23 mmol). MS(ES), m/z 227 (M+1).

C. Benzil-(4-terc-butil-6-dimetilamino-piridin-2-il)amina

Num método semelhante ao da Preparação 168 D, trata-se (4-terc-Butil-6-cloro-piridin-2-ilmetil)-dimetilamina (1,64 g, 7,23 mmol) com benzilamina em vez de benzofenona-imina para proporcionar após cromatografia (0,88 g, 2,96 mmol).

D. 4-terc-Butil-6-dimetilaminometil-piridin-2-il-amina

Adiciona-se ácido sulfúrico concentrado (20 ml) a benzil-(4-terc-butil-6-dimetilamino-piridin-2-il)amina (0,88 g, 2,96 mmol) à temperatura ambiente e agita-se durante 1,5 horas. Ajusta-se o pH da solução aquosa cuidadosamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (3 X 75 ml) juntam-se as fracções dessecam-se, filtram-se e concentram-se até se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em metanol e sujeita-se o material a cromatografia SCX. Concentra-se o eluente de amoníaco metanólico e cromatografa-se em tampão a amina para proporcionar o

composto do título (0,56 g, 2,7 mmol). MS(ES), m/z 208 (M+1).

Preparam-se os intermediários seguintes utilizando um procedimento semelhante ao da Preparação 169:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z
170	4-terc-Butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina	250 (M+1)
171	4-terc-Butil-6-morfolin-1-ilmetil-piridin-2-ilamina	234 (M+1)

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos da preparação 128:

Preparação	Nome	Dados físicos MS (ES), m/z
172	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-terc-butil-6-dimetilaminometil-piridin-2-il)-acetamida	422/424 (M+2)
173	2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-acetamida	448/450 (M+2)

Preparação 174

N-(4-terc-Butil-6-metil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida

A. Éster terc-butílico do ácido [2-fluoro-4-(7-piidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético

Liga-se o éster terc-butílico do ácido 4-bromo-2-fluoro-fenilacético (3,65 g, 18,68 mmol) com 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (5,40 g, 18,68 mmol) tal como descrito na Preparação 153. MS(ES), m/z 404 (M+1).

B. Dicloridrato do ácido [2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético

Suspende-se éster terc-butílico do ácido [2-fluoro-4-(7-piidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético (1,36 g, 3,369 mmol) em água (8 ml) e ácido clorídrico 4N em dioxano (40 ml) e agita-se, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Concentração sob vácuo proporciona quantitativamente o composto do título (1,42 g, 3,69 mmol). MS(ES), m/z 348 (M+1).

C. N-(4-terc-Butil-6-metil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida

Combina-se dicloridrato do ácido [2-fluoro-4-(7-piidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético (0,66 g, 1,57 mmol), 4-terc-butil-6-metil-piridin-2-il-amina (0,26 g, 1,57 mmol), HATU (0,72 g, 1,57 mmol), diisopropiletilamina (8,12 g, 11,2 ml, 6,28 mmol) em DMF (10 ml) e agita-se, à temperatura ambiente, durante 3

horas. Deita-se o conteúdo reaccional numa coluna pré-lavada (com metanol) Varian SCX (25 g) e lava-se a coluna com porções de (30 ml) de diclorometano (2X) e metanol (3X). Elui-se o produto com amoníaco metanólico 2N (75 ml) e concentra-se a solução até à secura. Cromatografa-se o produto em bruto em sílica utilizando (0-5%) de metanol em diclorometano. Recristalização a partir de diclorometano/éter/hexanos proporciona N-(4-terc-Butil-6-metil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida (0,17 g). MS(ES), m/z 494 (M+1).

Preparação 175

Bis-cloridrato de {4-[3](4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

Combina-se éster terc-butílico do ácido (4-{7-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-carbâmico (0,87 g, 0,65 mmol), HCl 4N em 1,4-dioxano (15 ml, 60 mmol) em 1,4-dioxano (35 ml) e agita-se durante a noite (16 horas). Concentra-se a mistura até se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em metanol (50 ml) e concentra-se até se obter o composto do título (0,90 g, 100%). MS(ES), m/z 426 (M+1 para base livre).

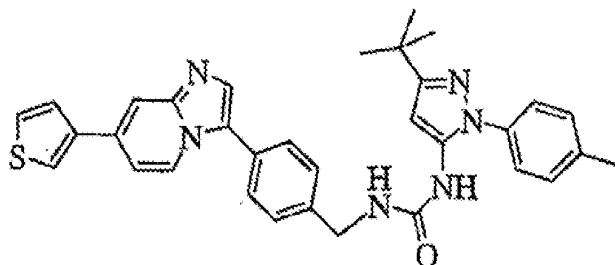
Preparação 176

2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida

Dissolve-se ácido 4-bromo-2-fluoro-fenil)-acético (1,10 g, 4,72 mmol) e N-(5-terc-butil-[1,3,4]tiaziazol-2-il)amina (0,89 g, 5,67 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (10 ml). Adiciona-se N-metil-morfolina (0,62 ml, 5,67 mmol) e DMTMM (1,57 g, 5,67 mmol). Agita-se a mistura reaccional durante 2 horas, à temperatura ambiente. Concentra-se até se obter um sólido. Adiciona-se água (40 ml) e agita-se vigorosamente durante 10 minutos. Filtra-se o sólido branco e recristaliza-se em acetato de etilo e hexano para proporcionar 1,13 g do produto sob a forma de um sólido branco. Concentra-se o filtrado e purifica-se através de cromatografia rápida em sílica-gel (0-20% acetato de etilo/hexano) para originar mais 0,51 g, originando um rendimento combinado de 1,64 g (4,39 mmol, 93%). MS(ES), m/z 371/374 (M+1).

Exemplo 1

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-tiofen-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia



Dissolve-se 4-(7-tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina (0,058 g, 0,19 mmol), éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (5-terc-butil-2-p-tolil-2H-

pirazol-3-il)-carbâmico (0,093 g, 0,23 mmol) e diisopropiletilamina (0,071 g, 0,55 mmol) em DMSO (3,6 ml). Aquece-se a mistura a 62°C, durante 8 horas. Após evaporação do solvente, dilui-se a mistura reaccional com água e acetato de etilo. Extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo e lavam-se as camadas orgânicas combinadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e evapora-se até à secura. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica-gel (gradiente de diclorometano/acetato de etilo) para originar 0,023 g (21% de rendimento) do composto desejado: MS(ES), m/z 561 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 1:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) m/z
2	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(tien-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	485 (M+1)
3	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	633 (M+1)
4	Trifluoroacetato de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	617 (M-1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
5	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	543 (M+1)
6	1-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	547 (M+1)
7	Bis-trifluoroacetato de 1-(5-terc-butyl-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	543 (M+1)
8	1-[3-(1-Etil-1-metil-propil)-isoxazol-5-il]-3-{4-[7-(4-metano-sulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	572 (M+1)
9	1-[3-(1,1-Dimetil-butyl)-isoxazol-5-il]-3-{4-[7-(4-metano-sulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	572 (M+1)
10	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metano-sulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	557 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
11	1-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	544 (M+1)
12	1-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-{4-[7-(4-metano-sulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	561 (M+1)
13	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metano-sulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	544 (M+1)
14	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metano-sulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	530 (M+1)
15	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	480 (M+1)
16	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	466 (M+1)
17	1-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	470 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
18	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	453 (M+1)
19	1-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	452 (M+1)
20	1-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	484 (M+1)
21	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	467 (M+1)
22	1-(5-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	467 (M+1)
23	1-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	466 (M+1)
24	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	466 (M+1)
25	1-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	466 (M+1)
26	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-fenil)-ureia	459 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
27	1-(5-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	453 (M+1)
28	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(7-tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	561 (M+1)
29	1-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	466 (M+1)
30	1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	556 (M+1)
31	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	467 (M+1)
32	1-(5-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	467 (M+1)
33	1-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	484 (M+1)
34	1-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	476 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
35	1-(5-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-[4-(7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	473 (M+1)
36	1-(5-n-Propil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	455 (M+1)
37	1-(5-Isopropil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	455 (M+1)
38	1-(5-Isopropil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	469 (M+1)
39	Metanossulfonato de 1-(5-terc-butil-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	483 (M+1)
40	1-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	483 (M+1)
41	Metanossulfonato de 1-(5-etil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	441 (M+1)
42	Metanossulfonato de 1-(5-butil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	469 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
43	Metanossulfonato de 1-(5-n-propil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	469 (M+1)
44	Metanossulfonato de 1-(5-isopropil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	469 (M+1)
45	Metanossulfonato de 1-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	483 (M+1)
46	1-(5-terc-butil-tiazol-2-il)-3-{4-[7-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	443 (M+1)
47	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	457 (M+1)
48	1-{4-[7-(2-Metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	478 (M+1)
49	1-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	456 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) m/z
50	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	471 (M+1)
51	1-{4-[7-(2-Metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	492 (M+1)
52	Metanossulfonato de 1-(5-terc-butil-oxoxazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	453 (M+1)
53	1-(5-terc-Butil-isoxazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	453 (M+1)
54	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	483 (M+1)
55	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	560 (M+1)
56	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2-cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	487 (M+1)

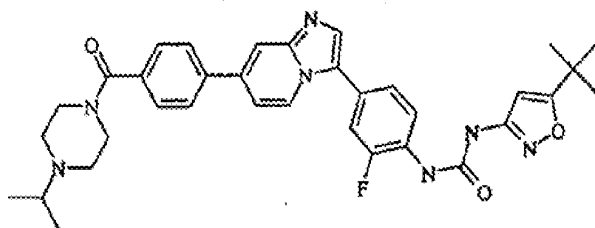
(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
57	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	496 (M+1)
58	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-{4-[7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benil}-ureia ^{a)}	486,0 (M+1)
59	1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia	475 (M+1)
60	1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia	489 (M+1)
61	1-[3-(1-Metil-1-etil-propil)-isoxazol-5-il]-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	495 (M+1)
62	1-[3-(1,1-Dimetil-butyl)-isoxazol-5-il]-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	495 (M+1)

a) 72°C, 18 horas. Passa através de uma coluna SCX pré-lavada; cromatografado em sílica-gel; e mistura em EtOAc com um traço de MeOH.

Exemplo 63

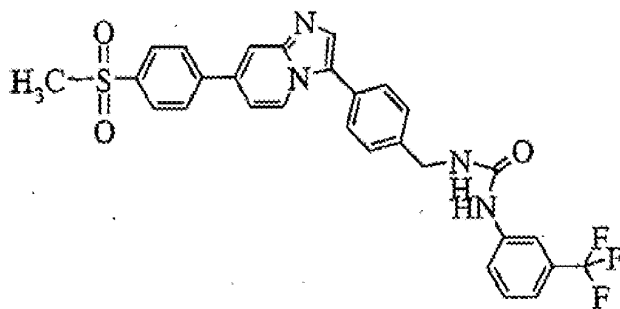
1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia



Dissolve-se cloridrato de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenil]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia (0,290 g, 0,469 mmol) em metanol (5 ml) e acetona (0,041 ml, 0,563 mmol). Adiciona-se ácido acético (0,032 ml, 0,563 mmol); agita-se a mistura durante cinco minutos. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio (0,053 g, 0,845 mmol). Agita-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 14 horas. Concentra-se até à secura e termina-se com HCl 1N (5 ml). Reparte-se entre acetato de etilo e NaOH 1N, lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secam-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se por cromatografia em coluna (hexanos → 5% de metanol em diclorometano → 10% de metanol em diclorometano → 10% de NH₃ 2M em metanol em diclorometano) para originar o produto (0,019 g, 7%). MS(ES), *m/z* 624 (M+1).

Exemplo 64

1-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



Dissolve-se 4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzilamina (2,37 g, 6,28 mmol) e diisopropiletilamina (2,44 g, 3,28 ml, 18,84 mmol) em sulfóxido de dimetilo sob atmosfera de azoto, à temperatura ambiente. Adiciona-se isocianato de 3-trifluorometilfenilo (1,17 g, 6,28 mmol) e agita-se a mistura durante 2,5 horas. Deita-se o conteúdo reaccional numa coluna Varian SCX (50 g) pré-lavada com metanol. Lava-se a coluna com diclorometano, 1:1 de metanol/diclorometano e metanol (150 ml cada). Elui-se o composto do título com NH_3 2N/metanol (300 ml). Concentra-se a solução metanólica até à secura e cromatografa-se em sílica utilizando 0 \rightarrow 3 \rightarrow 5 \rightarrow 10% metanol/diclorometano durante 4, 15 e 30 minutos, respectivamente. Dissolve-se o produto em CHCl_3 aquecido (65 ml), seguido de tratamento com hexanos (5 ml) e arrefecimento. Seca-se o precipitado resultante *in vacuo* para originar o produto (2,33 g, 66%). MS(ES), m/z 565 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 64:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
65	1-[4-(7-Tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	493 (M+1)
66	1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[4-(7-tien-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	527 (M+1)
67	1-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	551 (M-1)
68	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia	565 (M+1)
69	1-(4-terc-Butil-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	553 (M+1)
70	1-(4-Difluorometoxi-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	563 (M+1)
71	1-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-tiazol-2-ilmetil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	573 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
72	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(2-trifluorometil-fenil)-ureia	565 (M+1)
73	1-(4-Bromo-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	575 (M+1)
74	1-(4-Isopropil-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	539 (M+1)
75	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-p-tolil-ureia	511 (M+1)
76	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(4-fenoxi-fenil)-ureia	589 (M+1)
77	1-(4-Cloro-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	531 (M+1)
78	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-metoxi-fenil)-ureia	527 (M+1)
79	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(4-metoxi-fenil)-ureia	527 (M+1)
80	1-{4-[7-(Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-ureia	581 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
81	1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
82	1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(2-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
83	1-[3-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
84	1-(4-Isopropil-fenil)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	462 (M+1)
85	1-[3-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(2-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
86	1-(4-Difluorometoxi-fenil)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	472 (M+1)
87	1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia	474 (M+1)
88	1-[3-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
89	1-(4-Isopropil-fenil)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	448 (M+1)

(continuação)

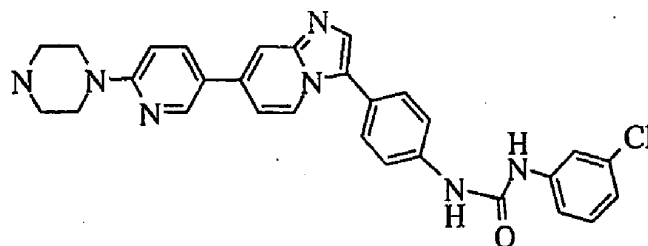
Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) <i>m/z</i>
90	1-(4-terc-Butil-fenil)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	462 (M+1)
91	1-[4-(7-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	480 (M+1)
92	1-[4-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	494 (M+1)
93	1-[4-(7-Piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
94	1-[4-(7-Piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	488 (M+1)
95	1-{4-[7-(2-Dietilaminometil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	573 (M+1)
96	1-{4-[7-(5-Dietilaminometil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	573 (M+1)
97	1-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	506 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS/ES) m/z
98	1-{4-[7-(1H-Pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	477 (M+1)

Exemplo 99

1-(3-Cloro-fenil)-3-{4-[7-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia



A. 1-{4-[7-(6-Fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

Prepara-se com procedimentos semelhantes aos do exemplo 55. MS(ES), m/z 458 (M+1)

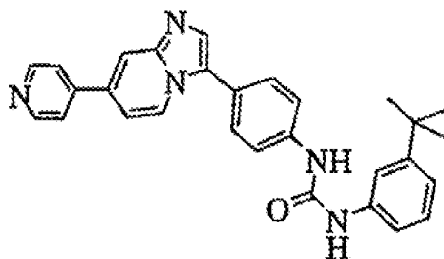
B. 1-(3-Cloro-fenil)-3-{4-[7-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia

Carrega-se 1-{4-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia (270 mg, 0,41 mmol), piperazina (53 mg, 0,62 mmol), DMSO (12 ml), K_2CO_3 (283 mg, 2,1 mmol) num balão tapado com

septo. Aquece-se a 70°C e mistura-se 24 horas. Arrefece-se e adiciona-se água. Dissolve-se em MeOH e purifica-se com uma coluna Varian SCX® (25 g) que é pré-lavada com água e metanol, sendo o produto eluído com (15%) NH₃ 2N em metanol/(85%) DCM. Evaporam-se as fracções contendo produto sob pressão reduzida. Cromatografa-se utilizando SiO₂ (40 g, ISCO®) com um gradiente de 0% a 15% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Evaporam-se os solventes, seca-se sob vácuo, a 40°C, durante 48 horas, para originar 29,1 mg do composto do título (13,5%) 524,0 (ES), *m/z* (M+1).

Exemplo 100

1-(3-terc-Butil-fenil)-3-[4-(7-piridin-4-il- imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia



Dissolve-se fosgénio (20% em tolueno, 3,2 ml) em CHCl₃. À solução arrefecida a 0°C adiciona-se gota a gota uma solução de 3-t-butilanilina (0,149 g, 1,0 mmol) e tri-etilamina (0,202 g, 2,0 mmol) em CHCl₃. Após se ter completado agita-se a mistura reaccional, à temperatura ambiente, durante 6 horas. Remove-se o excesso de fosgénio com uma corrente de azoto, seguido de evaporação. Evapora-se até à secura novamente com tolueno. Utiliza-se o cloreto de carbamoílo bruto no passo seguinte sem purificação.

Dissolve-se o material anterior em CHCl_3 e arrefece-se num banho de gelo. À solução adiciona-se uma solução de 7-(4-piridinil)-imidazopiridin-3-il)-4-anilina (0,114 g, 0,40 mmol) e trietilamina (0,202 g). Agita-se a mistura reaccional, à temperatura ambiente, durante a noite. Dilui-se com CHCl_3 . Ajusta-se o pH da solução a pH 4-5 e extrai-se com CHCl_3 e lava-se a camada orgânica com solução saturada de NaCl. Concentram-se as camadas orgânicas combinadas e cromatografa-se em sílica-gel para originar o composto do título, 105 mg (rendimento de 57%). MS(ES) m/z 462 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 100:

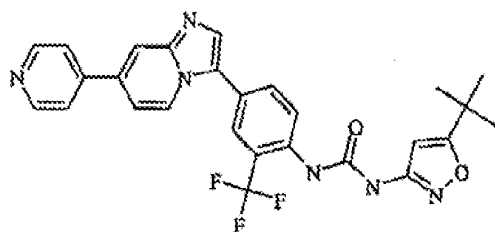
Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS(ES) m/z
101	1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	540 (M+1)
102	1-(4-Metanossulfonil-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	575 (M+1)
103	1-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-{4-[(3,4-dimetil-isoxazol-5-il)aminossulfonil]-fenil}ureia	671 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES) m/z
104	1-(4-Ciano-fenil)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	522 (M+1)
105	1-(4-Metil-tiazol-2-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-ureia	441 (M+1)

Exemplo 106

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-trifluorometil-fenil]-ureia



Dissolve-se 4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-trifluorometil-fenilamina (0,4 g, 1,1 mmol) em DCM (40 ml) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se trietilamina (0,39 ml, 2,5 equiv.) seguido a adição cuidadosa de trifosgênio (0,13 g, 0,4 equiv.). Após 15 minutos à temperatura ambiente, adiciona-se 5-terc-butil-isoxazol-2-ilamina (0,19 g, 1,2 equiv.) e agita-se durante 2 dias, à temperatura ambiente. Termina-se com água e então dilui-se com acetato de etilo. Lavam-se as fases orgânicas com NaOH 1N seguido de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as camadas orgânicas com $MgSO_4$ e então filtra-se e

concentra-se. Purifica-se por tecnologia de fase inversa (5% MeCN:0,03% HCl em água → 65% MeCN:0,03% HCl em água). Diluem-se as fracções contendo produto com acetato de etilo e então lava-se com NaOH 1N seguido de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas com MgSO₄ e então filtra-se e concentra-se para originar a base livre (0,33 g de sólido esbranquiçado, 56%). MS(ES), *m/z* 521,1 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 106:

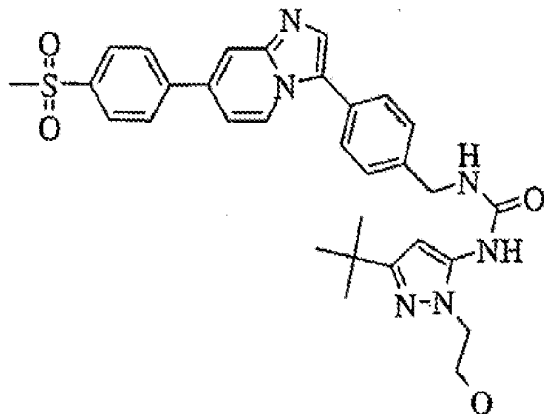
Ex.	Nome	MS
107	1-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-ureia	493 (M+1)
108	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	487 (M+1)
109	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	487 (M+1)
110	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-{2-fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	501 (M+1)
111	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-{4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	483 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	MS
112	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia	612 (M+1)
113	1-(5-terc-Butil-isoxazol-2-il)-3-{4-[7-(2-dietilaminometil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-fenil}-ureia	556 (M+1)
114	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-trifluorometil-fenil]-ureia	537 (M+1)
115	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-{4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	497 (M+1)
116	1-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-3-{4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-trifluorometil-fenil}-ureia	551 (M+1)
117	1-(3-terc-Butil-5-dimetilaminometil-fenil)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	537 (M+1)

Exemplo 118

1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia



A. 1-{5-terc-Butil-2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia

Prepara-se o composto do título de maneira análoga à do Exemplo 1 a partir de 4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzilamina e éster 2,2,2-tricloroetílico do ácido {5-terc-butil-2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-carbâmico. MS(ES), m/z 701 (M+1).

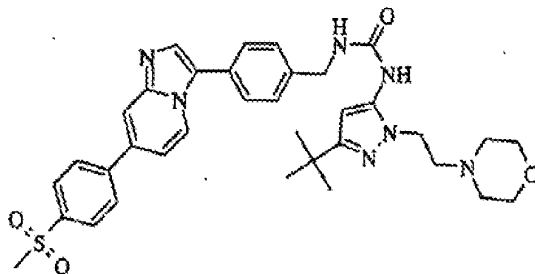
B. 1-[5-terc-Butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia

Num balão de fundo redondo dissolve-se 1-{5-terc-butil-2-[2-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-etil]-2H-pirazol-3-il}-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia (0,26 g, 0,37 mmol) em THF (5

ml) sob atmosfera de N₂, adiciona-se TBAF (0,41 ml de uma solução 1M em THF, 1,1 equiv.) através de uma seringa e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 minutos. Carrega-se directamente a mistura reaccional numa coluna de sílica e purifica-se (EtOAc a 5% MeOH:DCM a 10% de NH₃ 2M em meOH:DCM) para originar um sólido amarelo pálido (0,168 g, 77%). MS(ES), m/z 587 (M+1).

Exemplo 119

1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-
3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-
il]-benzil}-ureia



A. Éster 2-[3-terc-butil-5-(3-{4-[7-(4-metanossul-
fonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}ureido)-
pirazol-1-il]-etílico do ácido metanossulfónico

Num balão de fundo redondo dissolve-se 1-[5-terc-
butil-2-(2-hidroxi-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[7-(4-
metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-
ureia (0,2 g, 0,34 mmol) e trietilamina (0,48 ml, 10
equiv.) em DCM (20 ml) sob atmosfera de N₂. Adiciona-se

cloreto de metanossulfonilo (0,13 ml, 4,8 equiv.) gota a gota e agita-se a mistura reaccional, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Carrega-se a mistura reaccional em bruto directamente em sílica-gel e purifica-se (EtOAc a 5% MeOH:DCM) para originar um sólido amarelo (0,22 g, 97%). MS(ES), m/z 665 (M+1).

B. 1-[5-terc-Butil-2-(2-morfolin-4-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia

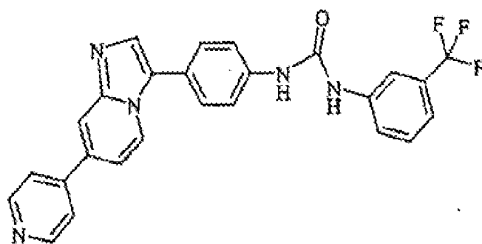
Num balão de fundo redondo dissolve-se éster 2-[3-terc-butil-5-(3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}ureido)-pirazol-1-il]-etílico do ácido metanossulfónico (75 mg, 0,11 mmol) em DMF (2 ml). Adiciona-se morfolina (0,1 ml, 10 eq) e aquece-se a mistura reaccional, a 70°C, durante a noite, sob atmosfera de N₂. Dilui-se a mistura reaccional com EtOAc e então lava-se com água, NaOH 1M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as camadas orgânicas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o composto numa coluna de sílica-gel (EtOAc a 5% de MeOH:DCM a 10% de NH₃ 2M:DCM) para originar um sólido amarelo pálido (46 mg, 62%). MS(ES), m/z 656 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 119:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
120	1-[5-terc-Butil-2-(2-piperidin-1-il-etil)-2H-pirazol-3-il]-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	654 (M+1)

Exemplo 121

1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



A. Ácido 4-{[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-borónico

Carrega-se um balão de fundo redondo de 100 ml equipado com um septo, um injetor de N₂ e um agitador magnético com o sal cloridrato do ácido (4-aminofenil)borónico (2,46 g, 14,2 mmol), diisopropiletilamina (3,6 g, 4,7 ml, 28,4 mmol), CH₂Cl₂ (seco) (40 ml), DMSO (2 ml). Desoxigena-se a mistura reaccional com N₂, durante 4 minutos e adiciona-se uma solução de isocianato de 3-trifluorometilfenilo (15,7 mg, 0,012 ml, 0,084 mmol) em (17 ml) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura durante 24

horas. Evapora-se a mistura sob pressão reduzida até se obter 7,6 g de um sólido castanho que é utilizado directamente na reacção seguinte MS(ES), m/z 324 (M+1).

B. 1-[4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

Carrega-se para um balão de fundo redondo de 100 ml equipado com: septo, atmosfera de N₂, condensador, agitador magnético, manta de aquecimento de temperatura controlada, ácido 4-{[3-(3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenil}-borónico (6,10 g, 18,8 mmol), 7-cloro-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (5,0 g, 18 mmol), Cs₂CO₃ (13,19 g, 40,5 mmol), DMF (70 ml), EtOH (12 ml). Desoxigena-se a mistura com N₂ e adiciona-se Pd(PPh₃)₄ (417 mg). Aquece-se a mistura a 70°C, durante 18 horas. Deita-se a mistura reaccional em água fria (400 ml) e mistura-se durante 15 minutos. Removem-se os sólidos por filtração. Dissolve-se o produto em bruto em CH₂Cl₂ e cromatografa-se utilizando SiO₂ eluindo com um gradiente de 0% a 8% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Mistura-se o produto semi-puro em MeOH/CH₂Cl₂ e então tritura-se com uma quantidade mínima de hexano para originar um sólido amarelo. Seca-se em estufa de vácuo o sólido para originar 3,38 g do composto do título. É obtido produto adicional (1,0 g) por concentração do filtrado. MS(ES), m/z 431 (M+1).

C. 1-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

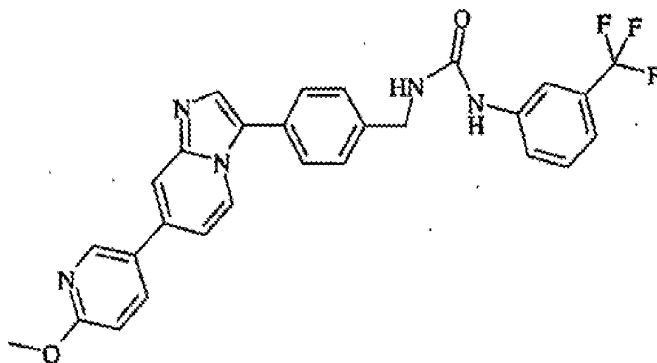
Carrega-se para um balão de 5 ml tapado com um septo o seguinte: uma barra pequena de agitação magnética, 1-[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia (250 mg, 0,58 mmol), ácido 4-piridil-borónico (77,4 mg, 0,63 mmol, 1,1 eq), S-Phos (236 mg), Pd(OAc)₂ (60 mg), K₃PO₄ (237 mg, 1,12 mmol), 1,4-dioxano:H₂O 2:1. Aquece-se a mistura reaccional, a 50°C, durante 24 horas, arrefece-se e purifica-se com uma coluna Varian SCX® (10 g) que é pré-lavada com água e metanol, e elui-se o produto com NH₃ 2N em metanol. Evaporam-se as fracções contendo produto sob pressão reduzida e tomam-se em CH₂Cl₂ e cromatografa-se utilizando SiO₂ eluindo com um gradiente de 0% a 10% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Evaporam-se as fracções contendo o produto sob pressão reduzida, e então seca-se em estufa de vácuo, a 40°C, para originar o composto do título sob a forma de um sólido amarelo 61,8 mg (22,5%). MS(ES), *m/z* 474 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 121C:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS(ES), (<i>m/z</i>)
122	1-{4-[7-Dimetilaminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	530 (M+1)
123	1-{4-[7-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	504 (M+1)

Exemplo 124

1-{4-[7-6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-
fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



A. 1-[4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-
benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

Carrega-se um balão de 50 ml equipado com uma barra de agitação magnética, 4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina (720 mg, 2,79 mmol), diisopropiletilamina (723 mg, 0,93 ml, 5,6 mmol). Purga-se o balão com N₂ e adiciona-se isocianato de 3-trifluorometilfenilo (1,04 g, 0,77 ml, 5,6 mmol) através de uma seringa. Mistura a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 24 horas. Evapora-se a mistura reaccional *in vacuo* e cromatografa-se o resíduo utilizando SiO₂ eluindo com um gradiente de 1% a 15% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Evaporam-se as fracções que contêm o produto sob pressão reduzida e seca-se em estufa de vácuo o sólido marfim resultante, a 40°C, para originar 624 mg do composto do título (50,3%). MS(ES), *m/z* 445,3 (M+1).

B. 1-{4-[7-(6-Metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

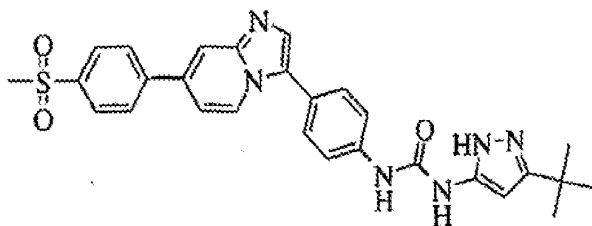
Carrega-se um balão de 5 ml tapado com um septo com o seguinte: uma barra pequena de agitação magnética, 1-[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia (208 mg, 0,46 mmol), ácido 6-metoxi-piridin-3-il-borónico (0,51 mmol, 1,1 Eq), 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-difenilo (23,6 mg), Pd(OAc)₂ (5 mg), K₃PO₄ (218 mg, 1,03 mmol), dioxano:H₂O 2:1 (3 ml). Desoxigena-se a mistura reaccional com N₂ e aquece-se, a 40°C, durante 24 horas. Arrefece-se a mistura e deita-se numa ampola de decantação contendo CH₂Cl₂ (45 ml) e H₂O (2 ml). Extrai-se o CH₂Cl₂ e evapora-se sob pressão reduzida. Mistura-se o resíduo com CH₂Cl₂ e uma pequena quantidade de acetona. Filtra-se o sólido resultante e enxagua-se com uma pequena quantidade de CH₂Cl₂ e seca-se ao ar. Seca-se o sólido em estufa de vácuo a 40°C para originar o composto do título com um rendimento de 56%: MS(ES), *m/z* 518 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 124B:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (<i>m/z</i>)
125	1-{4-[7-(4-Dimetilaminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	544 (M+1)

Exemplo 126

1-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-3-{4[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia



A um balão de fundo redondo, adiciona-se 1-(4-bromo-fenil)-3-(5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-ureia (0,41 g, 1,2 mmol), triciclo-hexilfosfina (24 mg, 0,07 equiv.), acetato de potássio (0,36 g, 3 equiv.). bis(pinacolato)diboro (0,34 g, 1,1 equiv.) e DMSO (5 ml). Desoxigena-se bem esta mistura com N₂ e então adiciona-se tris(dinezilidenoacetona)-di-paládio (0) (33 mg, 0,03 equiv.) e aquece-se, a 100°C, durante a noite. Dilui-se a mistura reaccional com EtOAc e lava-se com água e então solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Passa-se a camada orgânica através de um tampão de Celite® e então seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até se obter um resíduo (0,72 g). MS(ES), *m/z* 385,4 (M+1) está presente. Adiciona-se a este resíduo 3-iodo-7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (0,25 g, 0,6 mmol), carbonato de potássio (0,26 g, 1,86 mmol), dioxano (10 ml) e água (5 ml). Desoxigena-se esta mistura com N₂ e então adiciona-se dicloro-bis(trifenilfosfina)paládio (II)

(13 mg, 0,03 equiv.) e refluxa-se a mistura reaccional durante a noite, sob atmosfera de N₂. Concentra-se a mistura reaccional até à secura e mistura-se em acetona e filtra-se para remover insolúveis. Concentra-se o filtrado e então purifica-se numa coluna de sílica (1:1 Hex:EtOAc a 1:2 Hex:EtOAc até 5% de MeOH:DCM) para originar o produto em bruto. Tritura-se em DCM para originar um sólido amarelo pálido (0,059 g, 18%). MS(ES), *m/z* 529 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 126:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS(ES), (<i>m/z</i>)
127	1-{2-Fluoro-4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	569 (M+1)
128	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2,6-difluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	489 (M+1)
129	Metanossulfonato de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	485 (M+1)
130	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	471 (M+1)

(continuação)

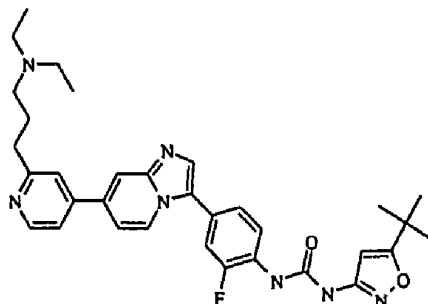
Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
131	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-BENZil]-ureia	485 (M+1)
132	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	562 (M+1)
133	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	548 (M+1)
134	4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida	601 (M+1)
135	Metanossulfonato de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	471 (M+1)
136	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	471 (M+1)
137	Trifluoroacetato de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-[3-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	471 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
138	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[7-(3-fluoro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	489 (M+1)
139	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{2-fluoro-4-[7-(2-isopropil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia	513 (M+1)
140	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(2-etil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-fenil}-ureia	499 (M+1)
141	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[2-oxo-1-(3-piridin-1-il-propil)-1,2-di-hidro-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia	612 (M+1)
142	1-(5-terc-Butil-isotiazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	487 (M+1)

Exemplo 143

1-(5-terc-Butil-isotiazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(3-dietilamino-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-fenil}-ureia



A. 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(3,3-dietoxi-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-fluoro-fenil)-ureia

Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 99. LCMS (S), m/z 601 (M+1).

B. Cloridrato de 1-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[2-(3-oxo-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia

Mistura-se 1-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(3,3-dietoxi-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-fluoro-fenil)-ureia (1 g, 1,7 mmol) em acetato de etilo (35 ml). Adiciona-se HCl 1N (3,3 ml, 2 equiv.) e agita-se à temperatura ambiente. Após 1,5 horas, concentra-se até à secura para originar um sólido laranja (0,98 g, 105%). MS (ES), m/z 527 (M+1).

C. 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(3-dietilamino-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-fluoro-fenil)-ureia

Dissolve-se cloridrato de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[2-(3-oxo-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia (0,5 g, 0,89 mmol) em ácido acético (20 ml) sob atmosfera de azoto. Adiciona-se dietilamina (0,46 ml, 5 equiv.) e agita-se durante a noite, à temperatura ambiente. De manhã, adiciona-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,38 g, 2 equiv.) e agita-se durante 20 minutos. Nesta altura adiciona-se um excesso de dietilamina e agita-se durante a noite, à temperatura ambiente. Concentra-se até à secura e purifica-se em sílica-gel (10% Metanol:DCM) para originar o produto impuro. Purifica-se por fase inversa (25% MeCN:0,03% HCl em água → 100% MeCN). Diluem-se as fracções contendo produto com acetato de etilo e então lava-se com NaOH 1M seguido de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas com MgSO₄, filtra-se e concentra-se para originar a base livre (0,083 g, 16%) sob a forma de um sólido amarelo. LCMS (ES), *m/z* 584,2 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 143:

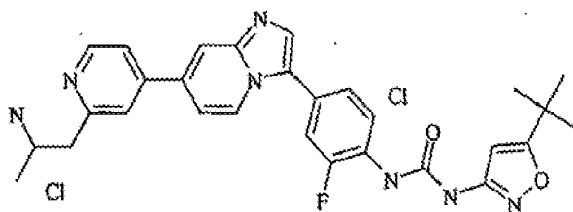
Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (<i>m/z</i>)
144	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[2-(3-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia	598 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
145	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-{2-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-propil]-piridin-4-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	610 (M+1)
146	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[2-fluoro-4-(7-{2-[3-(2-hidroxi-etilamino)-propil]-piridin-4-il}-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-ureia	572 (M+1)

Exemplo 147

Dicloridrato de 1-(4-{7-[2-(2-amino-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-fluoro-fenil)-3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureia



A. Éster terc-butílico do ácido {2-[4-(3-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-piridin-2-il]-1-metil-etil}-carbâmico

Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 99 a partir de éster terc-butílico do

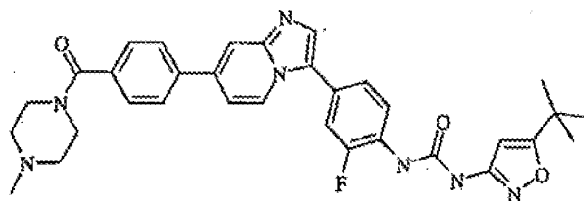
ácido {2-[4-(3-iodo)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-piridin-2-il]-1-metil-etil}-carbâmico. MS (ES), m/z 628 (M+1).

B. Dicloridrato de 1-(4-{7-[2-(2-amino-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-2-fluoro-fenil)-3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureia

Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos do 108E. LCMS (ES), m/z 528 (M+1).

Exemplo 148

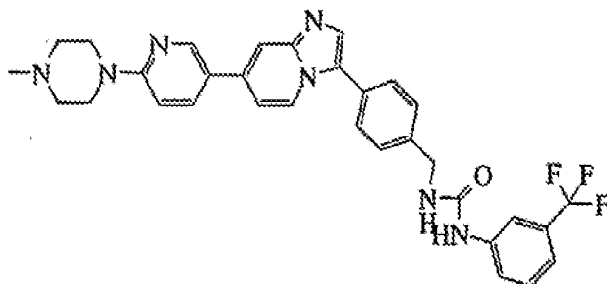
4-[4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzoil]-1-metil-piperazina



Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos da preparação do éster terc-butílico do ácido 4-[4-(3-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzoil]-1-metil-piperazino-1-carboxílico. MS(ES), m/z 596 (M+1).

Exemplo 149

1-(4-{7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



A. Éster terc-butílico do ácido (4-{7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-carbâmico

Dissolve-se éster terc-butílico do ácido {4-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico (0,500 g, 1,19 mmol, 1.0 eq.) e N-metil-piperazina (0,53 ml, 4,78 mmol, 4,0 eq.) em DMSO (20 ml). Adiciona-se K_2CO_3 (0,330 g, 2,0 eq.). Agita-se a mistura reaccional, a 80°C, durante a noite. Deita-se a mistura em 20 ml de gelo. Filtra-se o sólido e purifica-se por cromatografia em sílica-gel com um gradiente de 0-5% de MeOH/DCM para originar 0,408 g do composto do título (0,82 mmol, 70%) um sólido ligeiramente amarelo. Utiliza-se o sólido directamente na reacção B abaixo: MS(ES), m/z 499 (M+1).

B. 1-(4-{7-[6-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

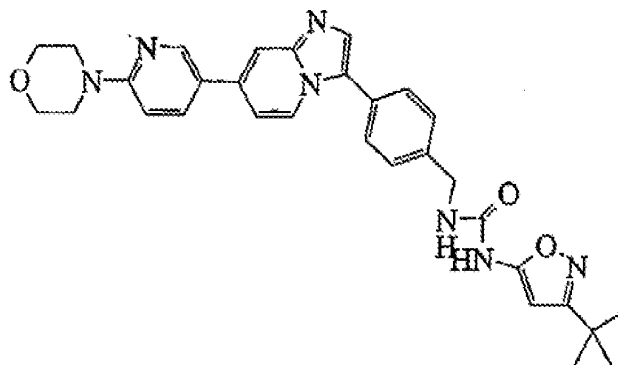
Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 105. MS(ES), m/z 586 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 149:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
150	1-{4-[7-(6-Morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	573 (M+1)
151	1-{4-[7-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	517 (M+1)
152	1-{4-[7-(6-(2-Pirrolidin-1-iletilamino)-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia	586 (M+1)

Exemplo 153

1-(3-terc-Butil-isoxazol-5-il)-3-{4-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia



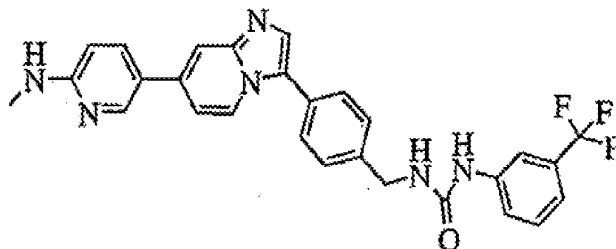
Dissolve-se éster terc-butílico do ácido 1-{4-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico (0,40 g, 0,082 mmol, 1,0 eq.) em DCM/MeOH (2:1, 18 ml). Adiciona-se HCl (4,0 M em dioxano, 4 ml), Agita-se a mistura reaccional, à temperatura ambiente, durante a noite. Evapora-se sob vácuo e dissolve-se em DMSO (12 ml). Adiciona-se trietilamina (0,46 ml, 3,28 mmol, 4 eq.) e éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (3-terc-butyl-isoxazol-5-il)-carbâmico (0,130 g, 0,41 mmol, 1,0 eq.). Agita-se a mistura reaccional, a 80°C, durante a noite, sob atmosfera de azoto. Deita-se a mistura reaccional em 40 ml de gelo. Remove-se o sólido por filtração e purifica-se através de cromatografia em sílica-gel utilizando um gradiente 0-5% de MeOH/DCM para originar o composto do título (0,328 g, 72% de rendimento). MS(ES), m/z 552 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 153:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS(ES), (m/z)
154	1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia	552 (M+1)

Exemplo 155

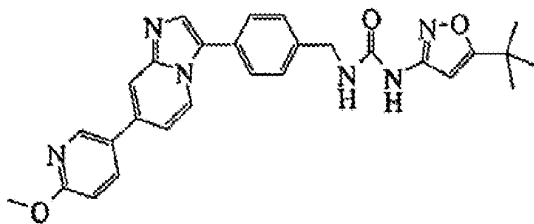
1-{4-[7-(6-Metilamino-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



Dissolve-se 1-{4-[7-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia 80,220 g, 0,435 mmol, 1,0 eq.) em DMSO (2 ml). Adiciona-se K_2CO_3 (0,120 g, 0,870 mmol, 2,0 eq.). Adiciona-se piperazina (0,150 g, 1,74 mmol, 4,0 eq.). Agita-se a mistura reaccional, a 80°C, durante a noite. Deita-se a mistura reaccional em 40 ml de gelo e filtra-se. Purifica-se o sólido amarelo por cromatografia em sílica-gel utilizando um fradiante de 0-5% de MeOH/DCM para originar 0,170 g do composto do título (0,33 mmol, 76%) sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo: MS(ES), m/z 518 (M+1).

Exemplo 156

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia

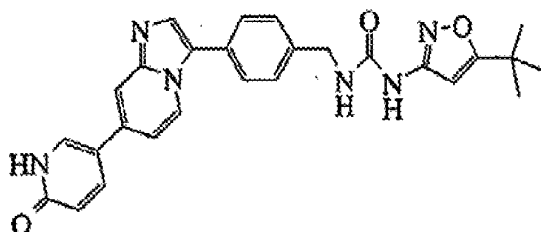


Dissolve-se éster terc-butílico do ácido {4-[7-

(6-fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-carbâmico (0,990 g, 2,37 mmol, 1,0 eq.) em DCM/MeOH (3:1, 120 ml). Adiciona-se HCl (4,0 M em dioxano, 14 ml). Agita-se a mistura reaccional, à temperatura ambiente, durante a noite. Evapora-se a mistura reaccional sob vácuo e dissolve-se o resíduo em MeOH/dioxano (1:2, 90 ml) e trietilamina (2 ml, 14,22 mmol, 6 eq). Adiciona-se éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido 5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbâmico, e agita-se a mistura reaccional, a 80°C, durante a noite, sob atmosfera de azoto. Purifica-se a mistura reaccional por cromatografia em sílica-gel utilizando um gradiente de 0-5% de MeOH/DCM para originar 0,708 g de composto do título (1,43 mmol, 60%) como sólido ligeiramente amarelo: MS(ES), m/z 497 (M+1).

Exemplo 157

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia

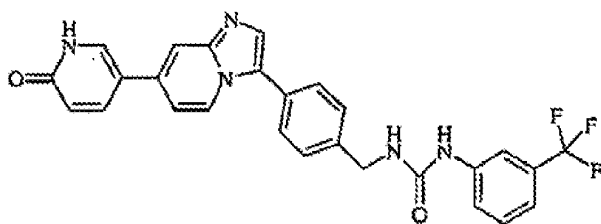


Dissolve-se 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia (0,408 g, 0,82 mmol, 1,0 eq.) em HBr (~48%, 4 ml) e agita-se a 80°C, durante a noite, sob atmosfera de azoto. Evapora-se a mistura reaccional sob vácuo e

purifica-se em quatro passos: 1) cromatografia rápida SCX, 2) HPLC de fase inversa, a mistura é purificada através de HPLC de fase inversa com coluna C18 empregando um gradiente de 5 a 65% de acetonitrilo vs HCl aquoso a 0,03% , 3) cromatografia rápida SCX, e 4) cromatografia de sílica-gel utilizando um gradiente de 0-10% de MeOH/DC para originar 0,156 g do composto do composto do título sob a forma de um sólido branco: MS(ES), m/z 483 (M+1).

Exemplo 158

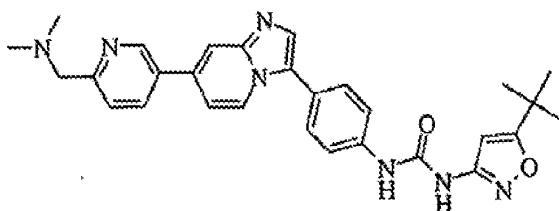
1-{4-[7-(6-Oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



Prepara-se a 1-{4-[7-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia a partir de 1-{4-[7-(6-fluoro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia de acordo com uma sequência de passos que consiste nos mesmo procedimentos utilizados para preparar a 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-ureia. MS(ES), m/z 504 (M+1).

Exemplo 159

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia



A. (5-Bromo-piridin-2-ilmetil)-dimetil-amina

Coloca-se 5-bromo-2-bromometil-piridina (1,7 g, 6,7 mmol, 1 eq) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1994, 4(1), 99) num balão de fundo redondo de gargalo curto, dissolve-se em 100 ml de THF, arrefece-se a 0°C e trata-se com uma solução de N,N-dimetilamina 2M em THF (9 ml, 18 mmol, 2,7 eq.). Após 2 horas, concentra-se a mistura reaccional, dilui-se com 50 ml de CH₂Cl₂ e lava-se com 20 ml de água. Secam-se as fases orgânicas e concentra-se para originar 0,90 g (64%) do composto do título sob a forma de um óleo castanho. MS(ES), *m/z* 217 (M+1).

B. 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-ureia

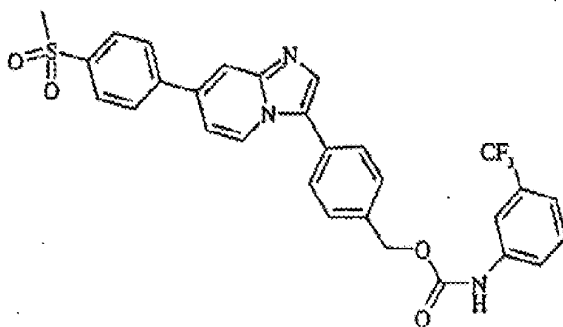
Num balão de fundo redondo de gargalo curto de 100 ml, agita-se uma suspensão de 4-(7-cloro-imidazo[1,2-

a]piridin-3-il)-fenilamina (1 g, 4,1 mmol, 1 eq) em 30 ml de 1,4-dioxano com bis(pinacolato) diboro (1,56 g, 6,15 mmol, 1,5 eq), acetato de potássio (1,2 g, 12 mmol, 3 eq) e 2-bifenil-bisciclo-hexilfosfina (0,29 g, 0,82 mmol, 0,20 eq). Desoxigena-se a mistura resultante com dois ciclos de evacuação e borbulhando azoto através da mistura durante 10 minutos cada. Adapta-se o balão com um condensador de refluxo, adiciona-se acetato de paládio (0,046 g, 0,21 mmol, 0,05 eq) e agita-se a mistura, sob atmosfera de azoto, a 80°C, durante a noite. Filtra-se a mistura quente sobre um tampão de ~1 cm de Celite®, lava-se com 50 ml de metanol e concentram-se os filtrados combinados e lava-se para originar um éster boronato intermédiosob a forma de um sólido pastoso castanho. Dissolve-se o sólido em 60 ml de 1,4-dioxano/água (1:1) e trata-se com (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-dimetil-amina (0,90 g, 3,6 mmol), tetraquis(tri-fenil-fosfina)paládio(o) (0,21 g, 0,18 mmol) e carbonato de sódio 81,1 g, 0,011 mmol). Desoxigena-se a mistura resultante com dois ciclos de evacuação e borbulha-se azoto através da mistura durante 10 minutos cada. Adapta-se o balão com um condensador de refluxo e agita-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto, a 80°C, durante a noite. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e leva-se a pH 5 com HCl 1N. Aplica-se a mistura a um cartucho Mega Bond-Eluttm SCX (Varian) de 25 g pré-lavado com 200 ml de 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH. Após carregamento com o auxílio de vácuo, lava-se o cartucho com 300 ml de 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH, e então elui-se com 160 ml de NH₃ 2M-MeOH. Concentra-se o eluato básico *in vacuo* e dissolve-se o

intermediário de fenilamina em 30 ml de DMSO. Adiciona-se trietilamina (0,40 g, 4,9 mmol) e éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (5-terc-butil-isoxazol-2-il)-carbâmico (1,3 g, 4,1 mmol), desoxigena-se a mistura com N₂ durante 5 minutos e aquece-se a 70°C, durante a noite. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e leva-se a pH 5 com HCl 1N. Aplica-se a mistura a um cartucho Mega Bond-Eluttm SCX (Varian) de 25 g pré-lavado com 200 ml de 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH. Após carregamento com o auxílio de vácuo, lava-se o cartucho com 300 ml de 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH, e então elui-se com 160 ml de NH₃ 2M-MeOH. Concentra-se o eluato básico *in vacuo*. Purifica-se o óleo castanho resultante através de cromatografia de fase inversa utilizando uma coluna de 25 cm por 50,8 mm (d.i.) com partículas de 10 micron. Elui-se com MeCN/0,03% HCl em H₂O (5:95) a 65:35 ao longo de 30 minutos o que origina 0,35 g do composto do título (17% global). MS(ES), *m/z* 510 (M+1).

Exemplo 160

Éster 4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzílico do ácido (3-trifluorometil-fenil)-carbâmico



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

Carrega-se um balão de fundo redondo de 50 ml equipado com: um agitador magnético, uma manta de aquecimento de temperatura controlada, atmosfera de N₂, um condensador, com 7-cloro-3-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 3,6 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenil-borónico (570 mg, 3,75 mmol), K₂CO₃ 2M (7 ml), dimetoxi-etano DME (25 ml). Desoxigena-se com uma purga de azoto e adiciona-se Pd(TPP)₄ (200 mg, 0,17 mmol, 5% mol) e aquece-se a mistura reaccional, a 65°C, durante 48 horas. Arrefece-se a mistura reaccional e sifona-se a camada aquosa inferior (5 ml). Evapora-se a mistura reaccional sob vácuo, a 42°C, para remover DME. Toma-se o resíduo em CH₂Cl₂ e lava-se com água (15 ml). Concentra-se o CH₂Cl₂ e cromatografa-se originando um óleo que solidificou em repouso para dar origem a 670 mg de um sólido marfim (72%). MS(ES), *m/z* 259,1 (M+1).

B. {4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-metanol

Carrega-se um balão de fundo redondo de 100 ml equipado com: um agitador magnético, uma manta de aquecimento de temperatura controlada, atmosfera de N₂, um condensador, com [4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-metanol (1,11 g, 4,3 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)-fenil-borónico (1,27 g, 6,4 mmol), 2-diciclo-hexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (236 mg), Pd(OAc)₂ (60 mg),

K₃PO₄ (3,6 g, 16,9 mmol), dioxano:H₂O 2:1 (50 ml) , EtOH-(3A) (5 ml). Aquece-se a mistura reaccional ao mesmo tempo que se purga com uma agulha de N₂ e então aquece-se a 65°C, durante 18 horas. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e sifona-se a camada inferior (8 ml). Evapora-se a mistura reaccional sob vácuo e dissolve-se o resíduo em MeOH quente e filtra-se para remover sólidos Pd(0). Enxaguam-se os sólidos com MeOH quente e combina-se todo o MeOH (total de 1 l). Evapora-se o produto em bruto dissolvido sob vácuo com 20 g de SiO₂ até à secura e então cromatografa-se utilizando SiO₂ eluindo com um gradiente de 0% a 10% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Seca-se o produto numa estufa de vácuo, a 40°C, durante 24 horas, para originar 1,64 g de um sólido amarelo (100%) com suspeita de solvente retido. MS(ES), *m/z* 379 (M+1).

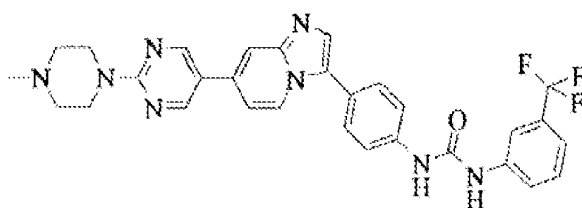
C. Éster 4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzílico do ácido (3-trifluorometil-fenil)-carbâmico

Num balão tapado com septo de 12 ml arrefecido num banho de gelo purgado com N₂ adiciona-se {4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-metanol (32 mg, 0,084 mmol) em CH₂Cl₂ (4 ml). Carrega-se o balão com isocianato de (ααα)-trifluoro-m-tolilo (15,7 mg, 0,012 ml, 0,084 mmol) e aquece-se, a 35°C, durante 6 horas. Cromatografa-se a mistura reaccional em bruto utilizando SiO₂ eluindo com um gradiente de 0% a 8% de NH₃ 2M em MeOH com o restante de CH₂Cl₂. Seca-se o produto numa estufa de

vácuo, a 40°C, durante 24 horas, para originar 23,5 mg (49%). MS(ES), m/z 566 (M+1).

Exemplo 165

1-(4-{7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



A. 3-(4-Nitro-fenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina

Combina-se 7-cloro-3-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (0,417 g, 1,52 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,426 g, 1,68 mmol), triciclo-hexilfosfina (0,051 g, 0,183 mmol) e acetato de potássio (0,224 g, 2,29 mmol) em 1,4-dioxano (20 ml). Borbulha-se azoto na mistura durante cinco minutos. Adiciona-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,070 g, 0,076 mmol). Aquece-se a mistura a 80°C, agita-se durante a noite (15 h), e arrefece-se até à temperatura ambiente. Filtra-se a mistura através de Celite® 521 e concentra-se a solução resultante até se obter um óleo laranja, que é utilizado como está (em bruto). MS(ES), m/z 366 (M+1).

B. 7-[2-(4-(Metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il)-

3-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina

Combina-se 3-(4-nitro-fenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina (0,556 g, 1,52 mmol), 5-bromo-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina, HCl (0,447 g, 1,52 mmol) e carbonato de potássio (0,842 g, 6,09 mmol) em 1,4-dioxano 820 ml) e água (10 ml). Borbulha-se azoto através da mistura durante cinco minutos. Adiciona-se diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,032 g, 0,046 mmol). Adapta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 110°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura até à secura *in vacuo*. Mistura-se o sólido resultante em diclorometano/metanol e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo*. Purifica-se por cromatografia em coluna (acetato de etilo → 10% de metanol em diclorometano) para originar o produto (0,372 g, 59%, dois passos). MS(ES), *m/z* 416 (M+1).

C. 1-(4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia

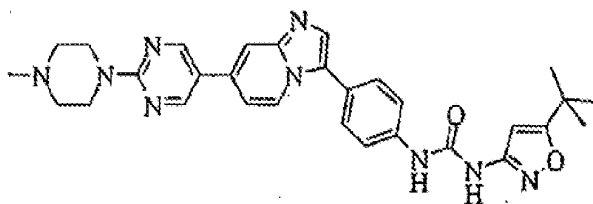
Combina-se 7-[2-(4-(metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il)-3-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (0,318 g, 0,038 mmol), e 1,1-dimetil-hidrazina (0,58 ml, 7,65 mmol) em metanol (0 ml). Adapta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 70°C, agita-se durante a noite (15

horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Mistura-se a mistura em metanol adicional e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo*. Purifica-se por cromatografia em coluna (acetato de etilo → 5% de metanol em diclorometano → 8% de metanol em diclorometano → 10% de metanol em diclorometano) para originar um sólido amarelo de amina intermédia, 4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilamina. Utiliza-se como tal. MS(ES), *m/z* 386 (M+1).

Combina-se a amina (0,164 g, 0,425 mmol), isocianato de 3-trifluorometilfenilo (0,060 ml, 0,425 mmol) e trietilamina (0,119 ml, 0,851 mmol) em DMSO (5 ml). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante noventa minutos. Extrai-se a mistura com acetato de etilo versus água. Lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se. Purifica-se por cromatografia em coluna (acetato de etilo → 5% de metanol em diclorometano → 10% de metanol em diclorometano) para originar produto (0,056 g, 13%, dois passos). MS(ES), *m/z* 573 (M+1).

Exemplo 166

1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia



A. 7-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-3-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina

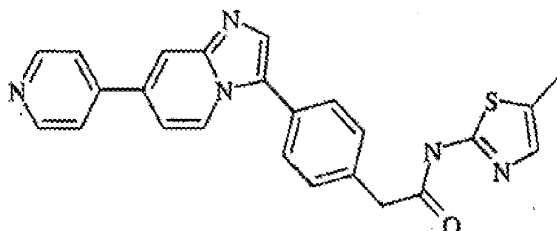
Combina-se 3-(4-nitro-fenil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina (0,556 g, 1,52 mmol), 5-bromo-2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidina, HCl (0,447 g, 1,52 mmol) e carbonato do potássio (0,842 g, 6,09 mmol) em 1,4-dioxano (20 ml) e água (10 ml). Borbulha-se azoto através da mistura durante cinco minutos. Adiciona-se diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,032 g, 0,046 mmol). Adapta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 110°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura até à secura *in vacuo*. Mistura-se o sólido resultante em diclorometano/metanol e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo*. Purifica-se através de cromatografia em coluna (acetato de etilo → 10% de metanol em diclorometano) para originar o produto (0,372 g, 59%, dois passos). MS(ES), *m/z* 416 (M+1).

B. 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia

Combina-se a 7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-3-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridina (0,372 g, 0,895 mmol), cloreto de ferro(III) (0,007, 0,045 mmol) e 1,1-dimetil-hidrazina (0,68 ml, 8,95 mmol) em metanol (10 ml). Adapta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura a 70°C, agita-se durante a noite (15 horas) e arrefece-se até à temperatura ambiente. Mistura-se a mistura em metano, adicional e filtra-se através de Celite® 521. Concentra-se a solução *in vacuo* para originar um sólido amarelo intermédio de amina, 4-{7-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenilamina. Utiliza-se como tal. MS(ES), *m/z* 386 (M+1).

Combina-se a amina (0,323 g, 0,838 mmol), éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbâmico (0,291 g, 0,922 mmol) e trietilamina (0,128 ml, 0,922 mmol) em DMSO (10 ml). Aquece-se a mistura a 70°C, agita-se durante a noite e arrefece-se até à temperatura ambiente. Extrai-se a mistura com acetato de etilo versus água. Lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas resultantes com sulfato de magnésio, filtram-se e concentram-se. Purifica-se por cromatografia em coluna (acetato de etilo → 10% de metanol em diclorometano → 10% de NH₃ 2M em MeOH em diclorometano) para originar o produto (0,057 g, 11%, dois passos). MS(ES), *m/z* 552 (M+1).

N-(5-Metil-tiazol-2-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-fenil]-acetamida



A. éster terc-butílico do ácido [4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-fenil]-acético

Prepara-se utilizando os métodos do exemplo 219 (abaixo) utilizando éster terc-butílico do ácido 4-bromo-fenilacético, e 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina como agentes de ligação. Purifica-se a mistura com uma coluna SCX utilizando 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH/1:1 CH_2Cl_2 : NH_3 2M-MeOH. Concentra-se o eluato para originar um sólido amarelo-alaranjado tipo crosta e purifica-se este sólido num cartucho de sílica de 120 g com 100% de CH_2Cl_2 durante 5 minutos, seguido de um gradiente de 0 \rightarrow 5% de MeOH em CH_2Cl_2 durante 35 minutos. Juntam-se as fracções e concentram-se as fracções adequadas para originar o composto do título sob a forma de um sólido amarelo. MS(ES), m/z 386 (M+1).

B. Ácido [4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético

Suspende-se éster terc-butílico do ácido [4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-fenil]-acético (370 mg, 0,96 mmol) em 10 ml de uma solução de HCl 4N/dioxano, adiciona-se 1 ml de água e agita-se a solução amarela límpida resultante durante a noite à temperatura ambiente. Concentra-se até à secura, dissolve-se em CH₂Cl₂:MeOH e purifica-se num cartucho SCX de 10 g carregando e lavando com 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH. Elui-se a base livre com 1:1 de CH₂Cl₂:NH₃ 2M-MeOH e concentra-se até à secura. LCMS (ES) *m/z* 330 (M+1).

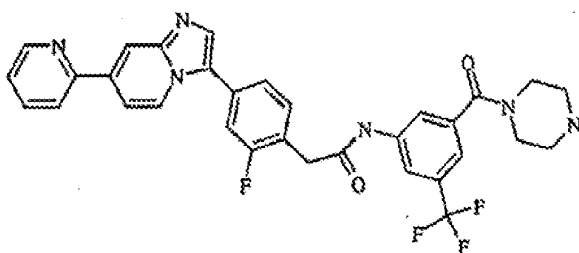
C. N-(5-Metil-tiazol-2-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-fenil]-acetamida

Adiciona-se ácido [4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina-3-il)-fenil]-acético (130 mg, 0,39 mmol) a 5 ml de THF e 3 ml de DMSO, aquece-se rapidamente a 70°C e então arrefece-se até à temperatura ambiente para originar uma solução amarela ligeiramente turva. Adiciona-se 4-metil-morfolina (48 mg, 52 µl, 0,47 mmol, 1,2 eq), 2-amino-5-metil-tiazole (54 mg, 0,47 mmol, 1,2 eq) e agita-se durante 10 minutos, à temperatura ambiente. A esta mistura adiciona-se DMTMM (131 mg, 0,47 mmol, 1,2 eq) e agita-se a mistura pesada à temperatura ambiente. Dilui-se a solução laranja resultante com 30 ml de água, filtra-se e retém-se os sólidos floculentos. Dissolve-se o sólido em CH₂Cl₂ e uma quantidade mínima de MeOH, purifica-se num cartucho de sílica de 40 g durante 5 minutos a 199% de CH₂Cl₂ seguido de um gradiente de 0 → 5% de MeOH em CH₂Cl₂ durante 45

minutos. Juntam-se as fracções, concentram-se e secam-se as fracções adequadas para proporcionar 75 mg do composto do título sob a forma de um pó amarelo fofo. LCMS (ES) m/z 426 (M+1).

Exemplo 168

2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[3-(piperazino-1-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida



A. Éster terc-butílico do ácido 4-(3-{2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-5-trifluorometil-benzoil)-piperazino-1-carboxílico

Prepara-se de acordo com procedimentos semelhantes aos do exemplo 219 (abaixo). MS (ES) m/z 703 (M+1).

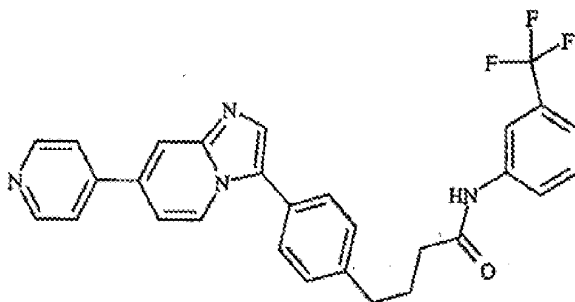
B. 2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[3-(piperazino-1-carbonil)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida

Dissolve-se éster terc-butílico do ácido 4-(3-{2-

[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-5-trifluorometil-benzoil)-piperazino-1-carboxílico (0,76 g, 0,108 mmol) em 1:1 CH₂Cl₂:MeOH (20 ml) e adiciona-se HCl 2M em THF (2 ml), e então agita-se durante 2 horas e concentra-se *in vacuo*. Carrega-se para um cartucho SCX Varian MegaElut® (cartucho de 10 g pré-lavado com metanol), enxagua-se com metanol para remover impurezas e então elui-se o produto em bruto com NH₃ 2M em metanol. Concentra-se esta solução *in vacuo* e então purifica-se por cromatografia de sílica-gel (0% → 10% de NH₃ 2M em metanol:DCM) para originar um resíduo amarelo (0,400 g, 49% em 2 passos). MS (ES) *m/z* 603 (M+1).

Exemplo 169

4-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-butiramida



Combina-se 4-[4-(7-cloro-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-butiramida (0,15 g, 0,32 mmol), ácido 4-piridino-borónico (0,04 g, 0,35 mmol), S-Phos (0,02 g, 0,04 mmol) e K_3PO_4 (0,13 g, 0,63 mmol) com dioxano (3,5 ml) e água (1,5 ml) e agita-se à temperatura ambiente enquanto o conteúdo reaccional é

desgaseificado com azoto durante 5 minutos. Adiciona-se diacetato de paládio (0,01 g, 0,04 mmol). Aquece-se a 100-105°C, durante 20 horas. Arrefece-se e dilui-se com água (10 ml) e diclorometano. A camada orgânica é então filtrada numa coluna SCX Varian (10 g) pré-equilibrada em metanol, lavada com 30 ml de cada de água, metanol, diclorometano e metanol. Elui-se o produto em bruto com amoníaco metanólico 2N (50 ml). Concentra-se a solução de amoníaco *in vacuo* até à secura para originar um resíduo que é cromatografado em sílica (0 → 3% de metanol em acetato de etilo durante 30 minutos) para originar 4-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-butiramida (0,10 g, 0,19 mmol). MS(ESI), m/z 501 (M+1).

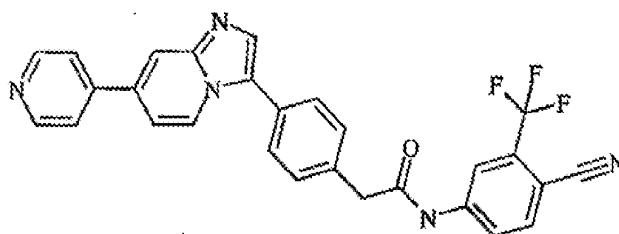
Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 169:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
170	2-{4-[7-(2-Fluoro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	491 (M+1)
171	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-{4-[7-(2-fluoro-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	471 (M+1)

Exemplo 172

N-(4-Ciano-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(7-piridin-4-il-

imidazo[1,2-a]piridino-3-il)-fenil]-acetamida

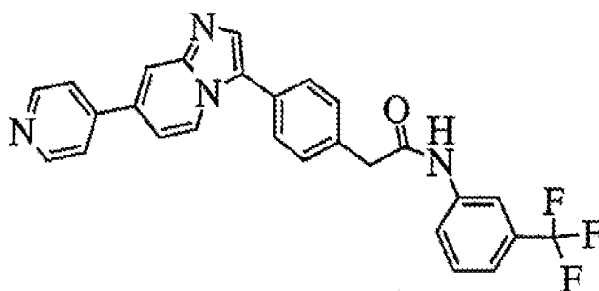


Suspende-se 3-iodo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]-piridina (321 mg, 1 mmol), N-(4-ciano-3-trifluorometil-fenil)-2-[4-(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetamida (473 mg, 1,1 mmol) em 5 ml de dioxano, adiciona-se solução aquosa de carbonato de sódio 2M (1,25 ml, 2,5 mmol), desoxigena-se borbulhando azoto gasoso através da suspensão durante, pelo menos, 15 minutos. Adiciona-se tetraquis(trifenildosfino)paládio(0) (58 mg, 0,05 mmol), adapta-se o balão com um condensador de refluxo e aquece-se a 70°C, durante 16 horas, sob atmosfera de azoto. Arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, dilui-se com EtOAc (70 ml), lava-se com 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separam-se as camadas e extrai-se a camada aquosa com 40 ml de EtOAc. Combinam-se as camadas orgânicas, seca-se com MgSO₄, filtra-se directamente num cartucho SCX de 10 g pré-lavado com 1:1 de diclorometano:MeOH. Lava-se e elui-se o produto a partir do cartucho com 1:1 de diclorometano:MeOH e 1:1 de diclorometano NH₃2M-MeOH, respectivamente, e então concentra-se o eluato *in vacuo* para proporcionar um óleo amarelo. Purifica-se o óleo num cartucho de sílica de 40 g

com 100% de diclorometano durante 5 minutos seguido de um gradiente de 0 → 5% MeOH em diclorometano ao longo de 35 minutos. Juntam-se e concentram-se as fracções limpas para originar 188 mg (37%) do composto do título sob a forma de cristais amarelos. LCMS (ES) m/z 498 (M+1).

Exemplo 173

2-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida



Base livre Método A, Forma III :

Carrega-se a 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (819,5 g, 100 mmol), 2-(4-bromo-fenil)-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (35,8 g, 100 mmol), acetato de potássio (49,0 g, 500 mmol), brometo de tetrabutylamónio (32,2 g, 100 mmol) e NMP (250 ml) num balão de 3 l à temperatura ambiente. Injecta-se azoto no balão e adiciona-se acetato de paládio (1,1 g, 5% mol) e tris-(2,4-di-t-butil-fenil)fosfito (3,2 g, 5% mol) foi adicionado. Injecta-se azoto no balão e aquece-se, a 120°C, durante 2 horas. Deixa-se a mistura reaccional a chegar à temperatura

ambiente e adiciona-se 250 ml de água. Leva-se a solução a pH=1 com HCl concentrado e adiciona-se 200 ml de acetato de etilo. Separam-se as camadas e leva-se a camada aquosa a pH=10 com NaOH. Agita-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite, filtra-se, lava-se com água, recolhe-se e seca-se sob vácuo, a 60°C, para originar 35,78 g de um sólido amarelo. Purifica-se o sólido amarelo por cromatografia em sílica-gel eluindo com dioxano (63,5%)/heptano (34%)/amoníaco 2M em MeOH (2,5%). Purifica-se ainda por eluição através de uma segunda coluna de sílica-gel com THF (42%)/cloreto de metileno (55,5%)/amoníaco 2M em MeOH (2,5%) para originar 30 g do composto do título sob a forma de um sólido amarelo (>99% pureza por HPLC). Aquece-se uma porção do composto do título (5g) sob refluxo em acetonitrilo (15 ml) durante 30 minutos e então arrefece-se até à temperatura ambiente. Agita-se a suspensão amarela à temperatura ambiente durante 30 minutos, arrefece-se a 0°C, filtra-se e seca-se sob vácuo, a 60°C, para originar 47,7 g de um sólido amarelo possuindo um ponto de fusão de 217°C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,7(m, 3H), 8,25(s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,9(m, 3H), 7,7(d, 1H), 7,65(d, 2H), 7,55(m, 3H), 7,4(m, 2H), 3,8(s, 2H).

Preparação da base livre polimorfa de Forma II

Aquece-se a 2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (0,5 g) e metanol (5 ml) sob refluxo para originar uma solução. Adiciona-se água (aprox. 2 ml) gota a gota até se

atingir o ponto de turvação. Continua-se a aquecer e a agitar o sólido pastoso até o sólido cristalizar. Arrefece-se a suspensão até à temperatura ambiente durante 45 min, e então filtra-se e seca-se numa estufa de vácuo, a 60°C, para originar 0,47 g do polimorfo de forma II. P.f. 202°C.

Preparação da base livre polimorfa de Forma I

Aquece-se a 2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (190 g) e metanol (1530 ml) a 60°C, com agitação, num balão de 5 l para originar uma solução. Adiciona-se lentamente água (670 ml) até se atingir o ponto de turvação. Arrefece-se a solução turva a 50°C, quando um óleo se começa a separar da solução. Deixa-se a mistura a arrefecer até à temperatura ambiente e agita-se durante a noite (18 h) para originar uma suspensão de cristais. Arrefece-se a suspensão num banho de gelo/água, filtra-se e seca-se numa estufa de vácuo a 60°C para originar 163 g um polimorfo de forma Invento P.f. 193°C.

Sal succinato

Adiciona-se 2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (4,5 g, 9,4 mmol) a álcool isopropílico (120 ml) e aquece-se a 80°C para originar uma solução. Dissolve-se ácido succínico (1,11 g, 9,4 mmol) em álcool isopropílico (15 ml)

aquecendo a 80°C. Combinam-se as duas soluções e concentram-se até um volume de 70 ml para originar uma suspensão. Arrefece-se a suspensão a 0°C, filtra-se e seca-se para originar 4,7 g de sal succinato sob a forma de um sólido amarelo. Recristaliza-se 4,4g do produto em bruto a partir de álcool isopropílico (40 ml) para originar 3,66 g de um sólido amarelo. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,40 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 7,37-7,88 (m, 11H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,66 (m, 3H), 10,56 (s, 1H), 12,12 (s, 2H).

Sal mono-cloridrato

Dissolve-se 2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (4,5 g, 9,4 mmol) em álcool isopropílico em refluxo (80 ml), então adiciona-se HCl 5N (1,88 ml, 9,4 mmol) numa porção. Arrefece-se a mistura a 23°C e evapora-se o solvente para originar um sólido não cristalino. Suspende-se este sólido em água (100 ml) e aquece-se com agitação a 90°C, então deixa-se a arrefecer até 23°C e agita-se durante a noite. Filtra-se a suspensão e seca-se para originar 3,75 g do mono-sal de HCl sob a forma de um sólido laranja claro. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 2H), 7,36-8,14 (m, 12H), 8,34 (s, 1H), 8,74 (m, 3H), 10,84 (s, 1H).

Base livre do Método B Amorfa:

Suspende-se 3-iodo-7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (0,39 g, 1,21 mmol), 2-[4-(4,4,5,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (0,73 g, 1,80 mmol) e carbonato de potássio (0,50 g, 3,63 mmol) numa solução de dioxano (14 ml) e água (7 ml). Desoxigena-se o conteúdo reaccional com azoto, durante 10 minutos, à temperatura ambiente. Adiciona-se trans-diclorobis(trifenilfosfina)-paládio(II) (22 mg, 0,03 mmol) à mistura reaccional. Adapta-se um condensador de refluxo e aquece-se a mistura reaccional a 105°C durante 3 horas. Arrefece-se a mistura reaccional e dilui-se com acetato de etilo (75 ml) e separam-se as camadas. Extrai-se a camada aquosa com EtOAc (2 X 30 ml). Juntam-se as fracções orgânicas, seca-se com MgSO₄ e filtra-se numa coluna SCX Varian (10 g) pré-lavada com metanol. Elui-se a coluna com diclorometano, 1:1 metanol/diclorometano e metanol (50 ml cada). Elui-se o composto do título com NH₃ 2N/metanol (100 ml). Concentra-se a solução metanólica até à secura e cromatografa-se em sílica utilizando um gradiente de 8 → 10 % de metanol em 1:1 de acetato de etilo:diclorometano ao longo de 45 minutos para originar o composto do título (0,32 g, 54%). ME(ES), *m/z* 473 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 173 da Base Libre Método B:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos
		MS (ES), (<i>m/z</i>)

174	2-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	550 (M+1)
175	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	452 (M+1)
176	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	465 (M+1)
177	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-[4-(7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	471 (M+1)
178	N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	469 (M+1)
179	N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[4-(7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	475 (M+1)
180	N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	547 (M+1)
181	2-[4-(7-Tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	474 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
182	2-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	551 (M+1)
183	2-{4-[7-(6-Metil-piridin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	487 (M+1)
184	2-{4-[7-(2-Metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	487 (M+1)
185	2-[4-(7-Piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	473 (M+1)
186	2-{2-Fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	505 (M+1)
187	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	491 (M+1)
188	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	491 (M+1)
189	N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	584

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
190	N-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-{4-[7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	507
191	2-[2-Cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida	507
192	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[2-cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	486
193	2-[2-Cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	508
194	N-(4-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	568 (M+1)
195	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	529 (M+1)
196	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	547 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
197	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	470 (M+1)
198	N-(2-Fluoro-5-trifluorometil-fenil)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	491 (M+1)
199	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	470 (M+1)
200	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	492 (M+1)
201	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-isopropil-piridin-2-il)-acetamida	466 (M+1)
202	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	492 (M+1)

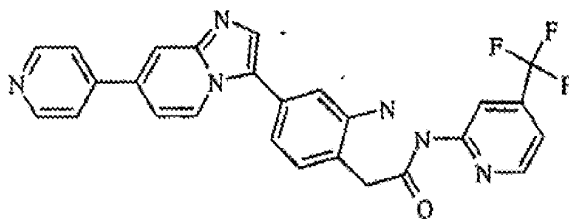
Exemplo 203

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 126:

Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-propionamida	543 (M+1)

Exemplo 204

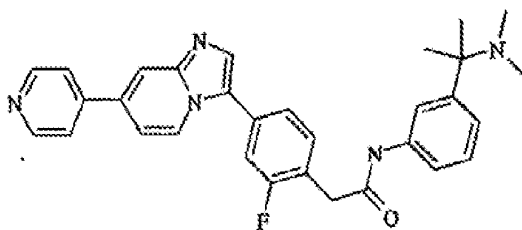
2-[2-Amino-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida



Suspende-se 2-[2-Nitro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida (0,18 g, 0,35 mmol) e formato de amônio (0,11 g, 1,82 mmol) em metanol anidro (5 ml) e borbulha-se azoto através da solução durante 5 minutos. Sob uma corrente positiva de azoto, adiciona-se 10% de Pd sobre carbono (0,03, 0,03 mmol) à solução e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 horas. Filtra-se o conteúdo reaccional através de um tampão de Celite® e lava-se o tampão com metanol (40 ml). Concentra-se a solução e então cromatografa-se o resíduo sobre sílica utilizando um gradiente de (0 → 2 → 5%) de metanol em diclorometano para originar o composto do título (0,03 g, 0,05 mmol). MS(ES), m/z 489 (M+1).

Exemplo 205

N-[3-(2-Dimetilamino-1-metil-etil)-fenil]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida



A. Éster terc-butílico do ácido (1-{3-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-acetilamino]-fenil}-2-metil-etil)-carbâmico

Dissolve-se o ácido (4-bromo-2-fluoro-fenil)-acético (1,49 g, 6,39 mmol) em 25 ml de clorofórmio estabilizado com amileno e adiciona-se hidrato de hidroxibenzotriazole (0,95 g, 7,03 mmol), para originar uma mistura. Adiciona-se cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1,47 g, 7,67 mmol) e agita-se a solução límpida resultante, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Adiciona-se éster terc-butílico do ácido [1-(3-amino-fenil)-1-metil-etil]-carbâmico e agita-se, durante 90 minutos, à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com 20 ml de diclorometano e lava-se com solução saturada de NaHCO_3 , NaHSO_4 1 N, e dilui-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e então seca-se com MgSO_4 e concentra-se para originar uma espuma castanha frágil. Purifica-se a espuma num cartucho de sílica de 120

g com 100% de CH₂Cl₂ durante 5 minutos seguido de um gradiente de 0 → 10% de EtOAc em CH₂Cl₂ durante 40 minutos. Concentram-se e secam-se as fracções limpas para proporcionar 2,11 g (871%) do composto do título sob a forma de uma espuma branca frágil. LCMS (ES) *m/z* 463/465 (M-1).

B. Éster terc-butílico do ácido [1-(3-{2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-fenil)-1-metil-etil]-carbâmico

Prepara-se com agentes de ligação tal como descrito no exemplo 219 (abaixo) com éster terc-butílico do ácido (1-{3-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-acetilamino]-fenil}-2-metil-etil)-carbâmico (0,465 g, 1 mmol) e 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (0,195 g, 1 mmol) para originar 450 mg (77%) do composto do título sob a forma de uma espuma amarelo-esverdeada após cromatografia rápida. LCMS (ES) *m/z* 580 (M+1).

C. N-[3-(1-Amino-1-metil-etil)-fenil]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida

Dissolve-se éster terc-butílico do ácido [1-(3-{2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-fenil)-1-metil-etil]-carbâmico (450 mg, 0,77 mmol) em 2 ml de dioxano e 1 ml de água para originar uma solução amarela límpida. Adiciona-se 8 ml de uma solução de HCl 4N-dioxano e agita-se, à temperatura

ambiente, durante 1-2 horas. Removem-se os voláteis *in vacuo* e a base livre do sólido amarelo em crostas com um cartucho SCX de 10 g. Concentram-se os eluatos de SCX e purifica-se por cromatografia rápida num cartucho de sílica de 40 g com 95:5 de CH₂Cl₂:MeOH e então 95:5 de CH₂Cl₂:NH₃ 2N-MeOH. Concentram-se as fracções puras para originar 313 mg (84%) do composto do título sob a forma de uma espuma amarela pálida. LCMS (ES) *m/z* 480 (M+1).

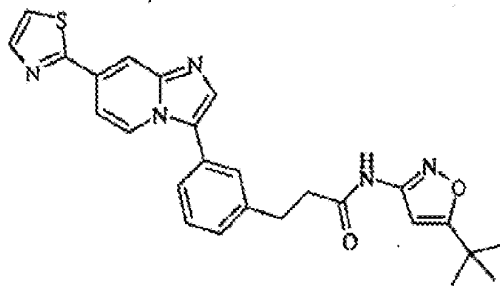
D. N-[3-(1-Dimetilamino-1-metil-etil)-fenil]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida

Dissolve-se N-[3-(1-amino-1-metil-etil)-fenil]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida (185 mg, 0,385 mmol) em 3 ml de etanol absoluto, adiciona-se acetato de sódio (190 mg, 2,31 mmol) e para-formaldeído (129 mg, 1,43 mmol) e agita-se sob atmosfera de azoto, durante 15 minutos, à temperatura ambiente. Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio (90 mg, 1,43 mmol) e agita-se sob atmosfera de azoto durante 16 horas à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com 10 ml de solução aquosa de HVL 1N e agita-se a solução amarela límpida, à temperatura ambiente, durante 15 minutos. Ajusta-se a solução a pH ~8 com solução aquosa de NaOH 1N, extrai-se duas vezes com porções de 20 ml de diclorometano. Combinam-se as camadas orgânicas, seca-se com MgSO₄ e concentra-se para originar um filme amarelo. Purifica-se o filme num cromatógrafo rotativo utilizando um

disco com uma espessura de 1 mm e 93:7 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{NH}_3$ 2N-MeOH como eluente. Concentra-se e secam-se as fracções puras para proporcionar 131 mg (67%) do composto do título sob a forma de uma espuma amarela. LCMS (ES) m/z 508 (M+1).

Exemplo 206

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[3-(7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-propionamida



A. 3-(3-Bromo-fenil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-propionamida

Agita-se uma solução de ácido 3-(3-bromo-fenil)-propiónico (1,930 g, 8,43 mmol, 1,0 eq.), 3-amino-5-terc-butilisoxazol (1,299 g, 9,27 mmol, 1,1 eq.) em THF (30 ml), à temperatura ambiente, durante 10 minutos. Adiciona-se cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolínio (DMTMM, 2,56 g, 1,1 eq.) e N-metil-morfolina (0,1 ml) à mistura. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante cerca de 16 horas, concentra-se *in vacuo* e então adiciona-se DCM (100 ml), lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 20 ml) e

água (2 x 20 ml), seca-se, filtra-se e concentra-se. Purifica-se o material concentrado por cromatografia de sílica-gel empregando diclorometano para fornecer 1,25 g (3,56 mmol, 42%) da amida do título sob a forma de um sólido branco. MS(ES), m/z 351, 353 (M+1).

B. N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[3-(7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-propionamida

A uma solução de 3-(3-bromo-fenil)-N-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-propionamida (1,090 g, 3,1 mmol, 1,0 eq.) em DMSO (10 ml) adiciona-se bis(pinacolato)diboro (0,794 g, 3,1 mmol, 1,0 eq.), acetato de potássio (0,912 g, 3,0 eq.) e [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropalládio(II) (0,068 g, 3% mmol). Desoxigena-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto, a 80°C, durante cerca de 16 horas e arrefece-se à temperatura ambiente. Adiciona-se éter dietílico (160 ml), lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 30 ml) e água (2 x 30 ml), seca-se, filtra-se e concentra-se para proporcionar 1,30 g de um sólido castanho. Dissolve-se uma porção (0,370 g, 0,93 mmol, 1,0 eq.) do sólido em dioxano (20 ml), e então adiciona-se 3-bromo-7-tiazol-2-il-imidazo[1,2-a]-piridina (0,260 g, 0,93 mmol, 1,0 eq.), solução de carbonato de sódio (2M, 4 ml) e tetraquis(trifenilfosfina)palládio(0) (0,054, mmol%). Desoxigena-se a mistura reaccional com azoto e agita-se a 80°C, durante 16 horas. A mistura é purificada numa coluna CSX (Varian) de 5 g, tal como no Exemplo 173. Concentram-se os eluatos de SCX e

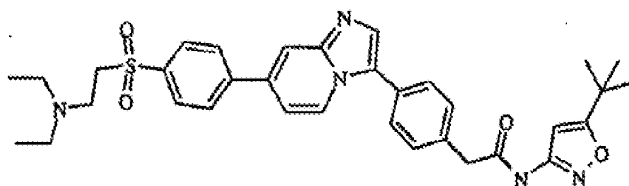
purifica-se através de cromatografia rápida em sílica-gel utilizando um gradiente de 0-4% de metanol/diclorometano para originar 0,168 g (0,36 mmol, 40%) do composto do título sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo. MS (ES), m/z 472 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 206:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
207	N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-[3-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-propionamida	466 (M+1)
208	N-(4-terc-Butil-6-metil-piridin-2-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	476 (M+1)

Exemplo 209

N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-(4-{7-[4-(2-dietilamino-etanossulfonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida



A. Éster terc-butílico do ácido [2-Bromo-benzenossulfonil)-etil]-carbâmico

Suspende-se (4-bromobenzenossulfonil)-acetonitrilo (10,41 g, 40,02 mmol) em THF e arrefece-se a 0°C e adiciona-se complexo de borano-sulfureto de dimetilo (10 M, 12 ml, 120 mmol) à suspensão que é deixada a aquecer lentamente até à temperatura ambiente. No dia seguinte, termina-se a reacção com uma adição lenta de metanol até cessar a saída de gases. Concentra-se a mistura reaccional até à secura e adiciona-se mais metanol e leva-se a refluxo durante 3 horas. Concentra-se a mistura reaccional até à secura, então dissolve-se em diclorometano e extrai-se com HCl 1N (2 X 150 ml). Tornam-se os extractos aquosos acídicos básicos utilizando NaOH a 50% e Na₂CO₃. Trata-se a solução aquosa com dioxano (500 ml) e carbonato de di-terc-butilo (10,91 g, 50,00 mmol) durante 3 dias. Dilui-se a mistura reaccional com diclorometano, separam-se as camadas e re-extrai-se a camada aquosa com diclorometano. Lavam-se os extractos orgânicos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com MgSO₄, filtra-se e concentra-se para originar um óleo em bruto. Cromatografa-se em sílica utilizando (0 → 5 → 8%) de acetato de etilo em diclorometano para originar o composto do título (4,20 g, 11,53 mmol). MS(ES), *m/z* 307/309 (*m*+1 menos t-butilo).

B. Éster terc-butílico do ácido {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzenossulfonil]-etil}-carbâmico

Utiliza-se um procedimento semelhante ao da Preparação 84B, em que éster terc-butílico do ácido [2-bromobenzenossulfonil)-etil]-carbâmico (4,10 g, 11,25 mmol) é convertido no éster boronato (3,03 g, 7,36 mmol). MS(ES), m/z 353 ($m+1$ menos t-butilo).

C. 2-(4-{7-[4-(2-Amino-etanossulfonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-acetamida

Liga-se N-(5-terc-butyl-isoxazol-3-il)-[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida (0,700 g, 1,71 mmol) a éster terc-butílico do ácido {2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzenossulfonil)-etil]-carbâmico (0,775 g, 1,88 mmol) utilizando um procedimento semelhante ao do Exemplo 115. Tratam-se os extractos em bruto por cromatografia de permuta iónica SCX tempo durante o qual o grupo BOC é quebrado. Elui-se da coluna SCX e trata-se com HCl 2N em dioxano (125 ml) e 10 ml de metanol durante 2 horas. Evapora-se *in vacuo* para proporcionar o intermediário (0,87 g, 1,38 mmol). MS(ES), $m(z$ 616 ($M+1$).

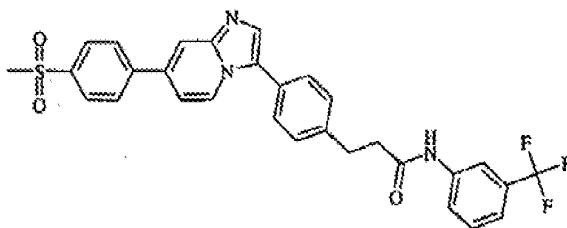
D. N-(5-terc-Butyl-isoxazol-3-il)-2-(4-{7-[4-(2-dietilamino-etanossulfonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida

Combina-se 2-(4-{7-[4-(2-amino-etanossulfonil)-

fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-acetamida (0,87 g, 1,38 mmol) com ácido acético (1 ml), metanol (20 ml) e acetaldeído (0,152 g, 3,45 mmol) à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, durante 10 minutos. Adiciona-se ciano-boro-hidreto de sódio à temperatura ambiente. A mistura reaccional fica completada em 3 horas. Evapora-se sob vácuo, re-dissolve-se em metanol e diclorometano e carrega-se numa coluna de SCX. Lava-se a coluna com diclorometano (50 ml) e metanol (50 ml) e elui-se com amoníaco metanólico. Cromatografia em sílica (0 → 2 → 4 → 5%) metanol e diclorometano origina o composto do título (21,0 mg). MS(ES), m/z 614 (M+1).

Exemplo 210

3-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida



Combina-se ácido 3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-propiónico (132 g, 0,314 mmol, 1,0 equiv) com diclorometano anidro (6,0 ml) na presença de uma quantidade catalítica de DMF (20 μ l). Adiciona-se cloreto de oxalilo 2,0 M em diclorometano (235 μ l, 1,5 equiv) através de uma seringa, ao longo de 30 segundos a então agita-se durante 18 horas, à temperatura

ambiente. Concentra-se a mistura reaccional até à secura sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo.

Dissolve-se o intermediário de cloreto ácido em bruto em diclorometano anidro (3,0 ml) na presença de DMAP (26,6 mg, 0,218 mmol, 0,3 equiv), 3-trifluorometil-fenilamina (181 μ l, 1,45 mmol, 2,0 equiv) e piridina (235 μ l, 2,90 mmol, 4,0 equiv) e deixa-se a agitar à temperatura ambiente, durante 24 horas. Aplica-se a mistura reaccional à resina SCX (10 g) que é eluída com diclorometano, metanol, e então amoníaco 2,0 M em metanol. Concentra-se a fracção de amoníaco metanólico até à secura sob pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo. Sujeita-se o resíduo a purificação por HPLC para originar 133,0 mg do composto do título. MS (ES) m/z 564 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 210:

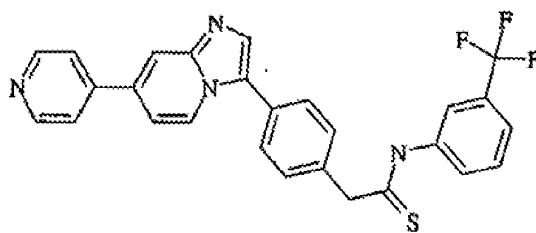
Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
211	N-(5-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-propionamida	542 (M+1)
212	N-(5-terc-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-propionamida	556 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
213	3-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida	564 (M+1)
214	3-{3-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-propionamida	564 (M+1)
215	N-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[7-(4-metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-propionamida	632 (M+1)

Exemplo 216

2-[4-(7-Piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-tioacetamida

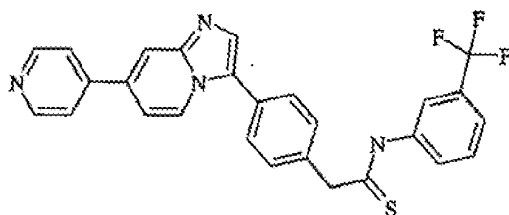


Adiciona-se reagente de Lawesson (0,246 g, 0,61 mmol, 1,2 eq.) à solução de 2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (0,240 g, 0,51 mmol, 1,0 eq.) em hexametilfosforamida (2,5 ml). Agita-se a mistura reaccional, a 80°C, durante a noite. Arrefece-se a mistura

até à temperatura ambiente e carrega-se num cartucho SCX (Varian MegaElut®)cartucho de 5 g pré-lavado com metanol). Enxagua-se com metanol para remover impurezas e então elui-se o produto em bruto com NH_3 2M em metanol. Concentra-se esta solução *in vacuo* e então purifica-se por HPLC para originar uma espuma amarela (0,078 g, 31%). MS(ES), m/z 489 (M+1).

Exemplo 217

N-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-2-(m-trifluorometil-fenil)-acetamida



A. N-[4-(7-Cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-2-(m-trifluorometil-fenil)-acetamida

Num frasco de 40 ml tapado com septo purgado com N_2 adiciona-se 4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzilamina (125 mg, 0,48 mmol), uma barra magnética de agitação, CH_2Cl_2 (6 ml), arrefece-se o balão num banho de gelo e adiciona-se lentamente 1 ml (solução em CH_2Cl_2 de cloreto de m-trifluorometil-fenilacetilo, 0,48 mmol). Adiciona-se isopropil-etil-amina (0,8 ml) com THF (2 ml). Remove-se o balão do banho de gelo e aquece-se a 40°C , durante 6 horas. Adiciona-se um traço de MeOH e evaporam-se

os solventes sob vácuo e toma-se o óleo numa quantidade mínima de CH_2Cl_2 e cromatografa-se utilizando SiO_2 eluindo com um gradiente de 0,5% a 5% de NH_3 2M em MeOH com o restante de CH_2Cl_2 . Isola-se o produto, seca-se numa estufa de vácuo, a 40°C , durante 24 horas, para originar 144 mg (67%). ME (ES), m/z 444 (M+1).

B. N-{4-[7-(4-Metanossulfonil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-benzil}-2-(m-trifluorometil-fenil)-acetamida

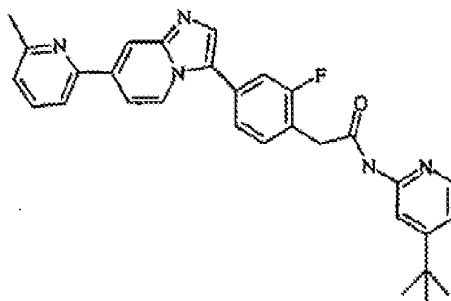
Num frasco de 12 ml tapado com septo purgado com N_2 adiciona-se N-[4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-benzil]-2-(m-trifluorometil-fenil)-acetamida (144 mg, 0,32 mmol), ácido 4-(metilsulfonil)-fenil-borónico (9 mg, 0,44 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (23,6 mg) [X-Phos é alternativamente utilizado como ligando nesta reacção], $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg), K_3PO_4 (218 mg, 1,02 mmol), 1,4-dioxano: H_2O 2:1 (5 ml). Desoxigena-se novamente o balão com N_2 e então aquece-se, a 45°C , durante 24 horas. Arrefece-se a mistura reaccional e transfere-se para uma ampola de decantação e descarrega-se a camada aquosa inferior. Evaporam-se os solventes sob vácuo e toma-se o resíduo em CH_2Cl_2 com um traço de MeOH. Cromatografa-se a mistura reaccional em bruto em SiO_2 eluindo com um gradiente de 0% a 8% de NH_3 2 M em MeOH com o restante de CH_2Cl_2 . Seca-se o produto numa estufa de vácuo, a 40°C , durante 24 horas, para originar 38,6 mg (21%). MS (ES), m/z 564,3 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 217:

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
218	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(4-nitro-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	530 (M+1)

Exemplo 219

N-(5-terc-Butil-piridin-2-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(6-metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida



Num frasco tapado com septo agitado, carrega-se 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-N-(4-terc-butyl-piridin-2-il)-acetamida (400 mg, 1,09 mmol), 7-(6-metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridina (228 mg, 1,09 mmol), KOAc (213 mg, 2,18 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ e sopra-se com uma agulha de N₂ durante 15 minutos e então adiciona-se DMSO (5 ml) e desoxigena-se com uma agulha de N₂ e coloca-se o frasco num banho de óleo a 80 a 90°C, durante 24 horas. Arrefece-se a mistura reaccional e então purifica-se fazendo passar

através de uma coluna Varian SCX® (10 g) que é pré-lavada com água e metanol, sendo o produto eluído com (20%) NH_3 2 N em metanol/(80%) DCM. Evapora-se o solvente das fracções contendo produto e purifica-se por cromatografia de fase inversa (C-18 acetonitrilo/ H_2O com 0,1% TFA). Neutraliza-se, extrai-se e removem-se os solventes. Seca-se em estufa de vácuo para originar 118,4 mg (21,9%) . MS(ES), m/z 494 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219:

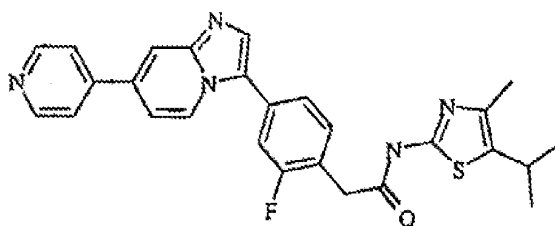
Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
220	N-(5-terc-Butil-piridin-2-il)-2-{4-[7-(2-dietilaminometilpiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluorofenil}-acetamida	565 (M+1)
221	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-{4-[7-(2-dietilaminometilpiridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluorofenil}-acetamida	571 (M+1)
222	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-acetamida	472 (M+1)
223	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-{4-[7-(2-etil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluorofenil}-acetamida	514 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome do composto	Dados físicos MS (ES), (m/z)
224	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(2-morfolin-4-ilmetil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	585 (M+1)

Exemplo 225

2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropil-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida



Combina-se 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (0,242 g, 1,24 mmol), 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-N-(5-isopropil-4-metil-tiazol-2-il)-acetamida (0,460 g, 1,24 mmol) e acetato de potássio (0,243 g, 2,48 mmol) em DMSO (5 ml). Desgaseifica-se a mistura com N₂ durante 10 minutos e então adiciona-se diclorobis(trifenilfosfino)paládio(II) (0,087 g, 0,124 mmol). Agita-se a mistura reaccional, a 100°C, sob atmosfera de N₂, durante 14 horas. Purifica-se utilizando um cartucho SCX (10 g VARIAN bond elut), eluindo com 1:1 de metanol-diclorometano, e então 1:2 de NH₃ 2M em metanol:diclorometano. Este último purifica-se através de cromatografia de fase inversa utilizando uma coluna de 25

cm por 50,8 mm (d.i.) com partículas de 10 micron (MeCN/0,03% HCl H₂O (5:95) a 100% MECN; 30 minutos). O composto obtido extraído com acetato de etilo versus NaOH 1N. A camada orgânica é lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas resultantes em sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se para originar o produto (0,068 g, 11%). MS(ES), *m/z* 486 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219:

Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (<i>m/z</i>)
226	N-(3-Acetil-fenil)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	465 (M+1)
227	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-metil-ciclopropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-acetamida	485 (M+1)
228	N-(3-Dimetilaminometil-5-trifluorometil-fenil)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	548 (M+1)
229	N-(3-terc-Butil-5-morfolin-4-ilmetil-fenil)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	578 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
230	N-(3-terc-Butil-5-dimetilaminometil-fenil)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	536 (M+1)
231	2-(2-Fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-[5-(1-hidroxi-ciclobutil)-tiazol-2-il]-acetamida	627 (M+1)
232	2-{2-Fluoro-4-[7-(6-metil-piridin-2-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	506 (M+1)
233	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-{4-[7-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-fluoro-fenil}-acetamida	508 (M+1)
234	N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-pirrolidin-1-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida	597 (M+1)
235	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-pirrolidin-1-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida	591 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
236	N-(4-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-pirrolidin-1-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida	598 (M+1)
237	2-(2-Fluoro-4-{7-[6-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-[(5-terc-butyl)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-acetamida	614 (M+1)
238	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[6-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida	607 (M+1)
239	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[6-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida	607 (M+1)
240	2-(2-Fluoro-4-{7-[6-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-2-il]-imidazo[1,2-a]-acetilamino}-2-metil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acrilamida	627 (M+1)
241	3-(6-{2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-2-metil-4-trifluorometil-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acrilamida	603 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
242	3-(4-terc-Butil-6-{2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acrilamida	577 (M+1)
243	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-isobutil-piridin-2-il)-acetamida	480 (M+1)
244	N-(4-sec-Butil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	480 (M+1)
245	Sal cloridrato da 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-isobutil-piridin-2-il)-acetamida	480 (M+1)
246	N-(4-Ciclopropil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	464 (M+1)
247	N-(3-terc-Butil-fenil)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	479 (M+1)
248	N-(4-Dimetilaminometil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	481 (M+1)

(continuação)

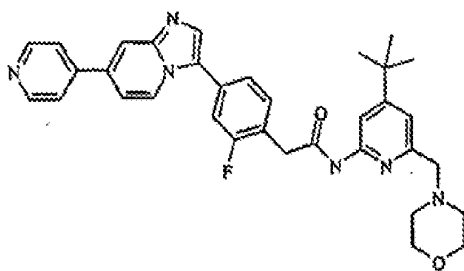
Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
249	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-acetamida	590 (M+1)
250	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-morfolin-4-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-acetamida	590 (M+1)
251	3-{2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetilamino}-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-5-trifluorometil-benzamida	618 (M+1)
252	Sal cloridrato de 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[3-(morfolino-4-carbonyl)-5-trifluorometil-fenil]-acetamida	604 (M+1)
253	N-[5-terc-Butil-4-(2-dimetilamino-etoxi)-2-metil-fenil]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	580 (M+1)
254	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	468 (M+1)
255	N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[2-cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	503 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
256	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-[2-cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	502 (M+1)
257	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[2-cloro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	486 (M+1)
258	2-[2-Nitro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	519 (M+1)
259	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	462 (M+1)
260	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	462 (M+1)
261	N-(4-terc-Butil-6-dimetilaminometil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	537 (M+1)
262	N-(4-terc-Butil-6-dimetilaminometil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	537 (M+1)

Exemplo 263

N-(4-terc-Butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida



Dissolve-se dicloridrato do ácido 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético (6,24 g, 14,84 mmol) e 4-terc-butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamina (3,70 g, 14,84 mmol) em DMF anidro (40 ml). Adiciona-se diisopropil-etilamina (8,5 ml, 48,97 mmol) e HATU (6,21 g, 16,32 mmol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 40 minutos. Dilui-se com acetato de etilo (800 ml). Lava-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3 x 100 ml), bicarbonato de sódio (sat. 3 x 100 ml), água (3 x 100 ml). Seca-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se o reagente de secagem e concentra-se até se obter um óleo. Cromatografa-se o produto em bruto em sílica (0-4% de amoníaco 2M em metanol/diclorometano). Recristaliza-se a partir de diclorometano/éter/hexano para proporcionar 5,50 g do composto do título (9,5 mmol, 64%) sob a forma de um sólido branco como produto. MS (ES), m/z 579 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219:

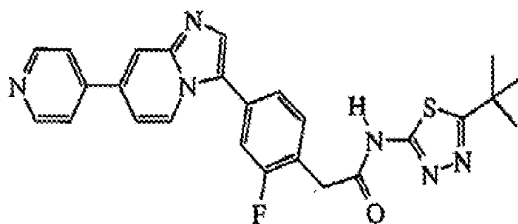
Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
264	N-(4-terc-Butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	579 (M+1)
265	N-(4-terc-Butil-6-pirrolidin-4-ilmetil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	563 (M+1)
266	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[2-metil-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	476 (M+1)
267	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[2-metil-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	476 (M+1)
268	N-(4-terc-Butil-6-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	593 (M+1)
269	N-(5-Ciclobutil-tiazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida	611 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
270	N-(5-Ciclobutil-tiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	484 (M+1)
271	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropil-4-pirrolidin-1-ilmetil-tiazol-2-il)-acetamida	555 (M+1)
272	N-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	471 (M+1)
273	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	486 (M+1)
274	N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	487 (M+1)

Exemplo 275

N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida



Dissolve-se 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-N-(terc-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-acetamida (0,86 g, 2,31 mmol) e 7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridina (0,45 g, 2,31 mmol) em sulfóxido de dimetilo (2,5 ml). Adiciona-se acetato de potássio (0,46 g, 4,62 mmol) e trans-dicloro-bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,16 g, 0,23 mmol), desoxigena-se e enche-se com azoto (2x). Agita-se a mistura reaccional, durante a noite, a 100°C, sob atmosfera de azoto. Adiciona-se água com gelo (16 ml), filtra-se o sólido e purifica-se através de cromatografia rápida em sílica-gel (0-5% de metanol/diclorometano) para originar 0,72 g (1,48 mmol, 64%) de sólido amarelo como composto do título. MS (ES), m/z 487,0 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219:

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
276	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-acetamida	574 (M+1)
277	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-pirrolidin-1-ilmetil-5-trifluorometil-fenil)-acetamida	574 (M+1)

(continuação)

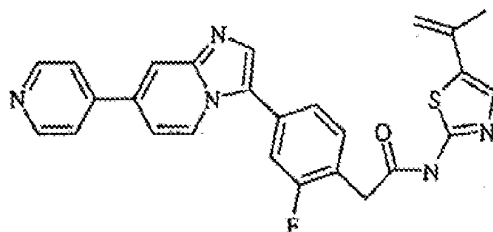
Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
278	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	480 (M+1)
279	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	480 (M+1)
280	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-acetamida	488 (M+1)
281	N-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	500 (M+1)
282	2-{2-Fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida	506 (M+1)
283	N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-{2-fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	494 (M+1)
284	2-{2-Fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-acetamida	502 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
285	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-acetamida	488 (M+1)
286	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-hidroxi-ciclobutil)-tiazol-2-il]-acetamida	500 (M+1)
287	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-hidroxi-ciclobutil)-tiazol-2-il]-acetamida	500 (M+1)
288	2-{2-Fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-[5-(1-hidroxi-ciclobutil)-tiazol-2-il]-acetamida	514 (M+1)
289	N-(6-terc-Butil-pirimidin-4-il)-2-[4-(7-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	463 (M+1)
291	N-(6-Metil-4-il)-2-[4-(7-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	488 (M+1)

Exemplo 292

2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropenil-tiazol-2-il)-acetamida



Isola-se durante a preparação do Exemplo 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-acetamida.

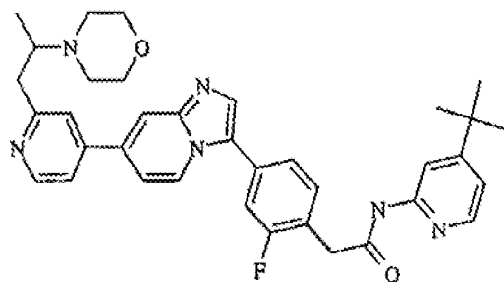
MS(ES), m/z 470 (M+1).

Isola-se o seguinte similarmente a partir das correspondentes sínteses de carbinol:

Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (m/z)
293	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(5-isopropenil-tiazol-2-il)-acetamida	470 (M+1)
294	2-{2-Fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(5-isopropenil-tiazol-2-il)-acetamida	482 (M+1)

Exemplos 295 e 296

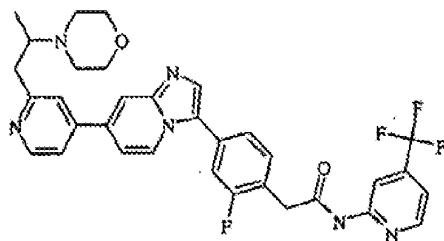
(R) e (S)-N-(4-terc-Butil-piridin-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida



Prepara-se o racemato com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219 e separa-se em enantiômeros através de HPLC quiral (coluna: 0,46x15 cm Chiracel OD-H, Eluente: 100% 3A etanol com 0,2% DMEA, Caudal: 0,6 ml/min, UV: 260nm) ambos enantiômeros a aproximadamente 99% ee tal como caracterizado por cromatografia líquida quiral. Enantiômero A: MS(ES), m/z 607 (M+1); enantiômero B: MS(ES), m/z 607 (M+1).

Exemplos 297 e 298

(R) e (S)-24561102-2-(2-Fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida

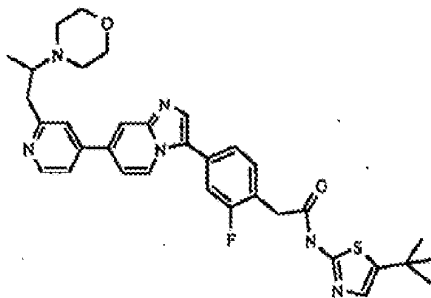


Combina-se 7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 3,1 mmol), 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-n-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-acetamida

(1,29 g, 1,1 equiv.), acetato de potássio (0,61 g, 2 equiv.) e DMSO (5 ml) num balão de fundo redondo. Desgaseifica-se bem com azoto e adiciona-se diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,22 g, 10% mol) e aquece-se a mistura reaccional, durante a noite, a 90°C. Dilui-se com acetato de etilo e NaOH 1N (aq). Extrai-se as fases orgânicas com água, NaOH 1N (aq) e salmoura. Secam-se as fases orgânicas com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até à secura. Purifica-se por fase inversa (25% MeCN:0,03% HCl em água → 100% MeCN, coluna C18). Material impuro após cromatografia. Combinam-se todas as fracções contendo o produto. Dilui-se com acetato de etilo e então lava-se com NaOH 1 N seguido de salmoura. Secam-se os extractos orgânicos com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se para originar a base livre impura (1,17 g). Purifica-se em sílica-gel (3% MeOH:DCM → 6% MeOH:DCM → 10% MeOH:DCM → 10% NH₃ 2M em MeOH:DCM) para originar um sólido amarelo claro (0,977 g). Seca-se durante a noite, a 60°C, numa estufa de vácuo. Uma segunda coluna de sílica (3% MeOH:DCM → 6% MeOH:DCM → 10% MeOH:DCM) proporciona um produto limpo (0,656 g). Seca-se durante a noite, a 60°C, numa estufa de vácuo para originar 0,57 g do produto (30%). LCMS (ES), *m/z* 619 (M+1). Separação de enantiómeros através de HPLC quiral (Coluna: 0,46x15 cm Chiracel OD-H, Eluente: 100% 3A etanol com 0,2% DMEA, Caudal: 0,6 ml/min, UV: 260 nm) proporciona ambos os enantiómeros a aproximadamente 99% ee tal como caracterizado por cromatografia líquida quiral. Ex 297, Isómero 1 - 7,3 minutos. Ex 298, Isómero 2 - 8,8 minutos. Nota: estereoquímica absoluta não determinada.

Exemplos 299 e 300

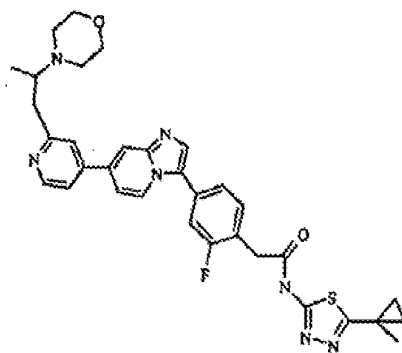
(R) e (S)-N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-(2-fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-acetamida



Prepara-se o racemato com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219 e separam-se nos enantiómeros através de HPLC quiral (Coluna: 0,46x15 cm Chiracel OD-H, Eluente: 100% 3A etanol com 0,2% DMEA, Caudal: 0,6 ml/min, UV: 260 nm) proporciona ambos os enantiómeros a aproximadamente 99% ee tal como caracterizado por cromatografia líquida quiral. MS(ES), m/z 613,3 (M+1).

Exemplos 301 e 302

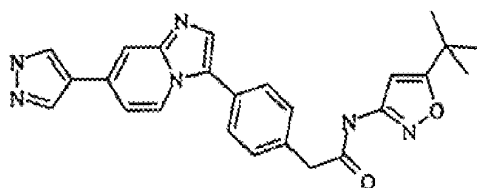
(R) e (S)-2-(2-Fluoro-4-{7-[2-(2-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-N-[5-(1-metil-ciclopropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-acetamida



Prepara-se o racemato com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219 e separam-se em enantiómeros através de HPLC quiral (Coluna: 0,46x15 cm Chiracel OD-H, Eluente: 100% 3A etanol com 0,2% DMEA, Caudal: 0,6 ml/min, UV: 260 nm) proporciona ambos os enantiómeros a aproximadamente 99% ee tal como caracterizado por cromatografia líquida quiral. MS(ES), m/z 612,0 (M+1).

Exemplo 303

N-(5-terc-Butil-isoxazol-2-il)-2-{4-[7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida



A. N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-{4-[7-(1-dimetilsulfamoil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida

Prepara-se com procedimentos semelhantes aos do exemplo 219. MS (ES), m/z 548 (M+1).

B. N-(5-terc-Butil-isoxazol-2-il)-2-{4-[7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida

Dissolve-se a N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-{4-[7-(1-dimetilsulfamoil-1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida em CH_2Cl_2 , metanol e HCl 1N

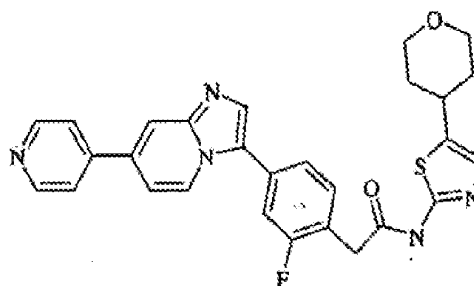
em éter em volumes iguais e então concentra-se para originar um sólido. Dissolve-se o sólido em HOAc e agita-se durante 1 hora. Concentra-se e purifica-se por cromatografia de sílica-gel com 0-5% de MeOH em CH₂Cl₂. MS(ES), *m/z* 441 (M+1).

O exemplo seguinte é preparado com um procedimento semelhante ao o Exemplo 303:

Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (<i>m/z</i>)
304	N-(5-terc-Butil-tiazol-2-il)-2-{4-[7-(1H-pirazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-acetamida	457 (M+1)

Exemplo 305

2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida



A. 2-[2-Fluoro-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(4-hidroxi-tetra-hidro-piran-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida

O composto do título é preparado com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 219. MS(ES), m/z 530 (M+1).

B. 2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida

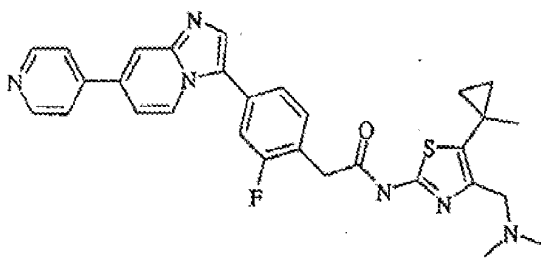
Dissolve-se o composto 2-[2-fluoro-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(4-hidroxi-tetra-hidro-piran-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida (0,186 g, 0,35 mmol, 1,0 eq.) em ácido trifluoroacético (8 ml). Adiciona-se catalisador de Pearlman (0,12 g) à mistura. Agita-se a mistura reaccional em atmosfera de hidrogénio (50 psi) durante a noite. Concentra-se *in vacuo*. Purifica-se por cromatografia em coluna (0% → 5% de amoníaco 2M em metanol em diclorometano) para originar o produto do título (1,38 g, 46%). MS(ES), m/z 514 (M+1).

O exemplo seguinte é preparado com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 305:

Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (m/z)
306	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(tetra-hidro-piran-4-il)-tiazol-2-il]-acetamida	514 (M+1)

Exemplo 307

N-[4-Dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida



Combina-se 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-N-[4-dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il]-acetamida (0,45 g, 1,06 mmol), 7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridina (0,206 g, 1 equiv.), acetato de potássio (0,52 g, 5 equiv.), brometo de tetrabutilamônio (0,34 g, 1 equiv.), tris(2,4-di-t-butilfenil)fosfita (0,034 g, 5% mol) e NMP (10 ml). Desgaseifica-se com azoto e então adiciona-se acetato de paládio(II) (0,012 g, 5% mol) e coloca-se sob atmosfera de azoto. Aquece-se a 120°C, durante 24 horas e então deixa-se a agitar à temperatura ambiente, durante um dia adicional. Dilui-se com acetato de etilo e então lava-se com água, NaOH 1 N (aq), e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secam-se as fases orgânicas com MgSO₄, então filtra-se e concentra-se. Purifica-se por HPLC com cluna C₁₈ de fase inversa empregando um gradiente de 5 a 65% a 100% de acetonitrilo versus 0,03% HCl aquoso e então base livre por extracção com acetato de etilo versus NaOH 1N (aq). Secam-se as fases orgânicas com MgSO₄, então

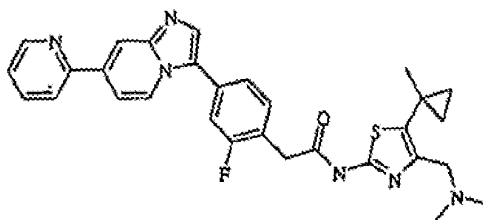
filtra-se e concentra-se para originar o produto (118 mg de sólido castanho, 21%). MS(ES), m/z 541 (M+1).

O composto seguinte é preparado com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 307:

Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (m/z)
308	N-[3-(2,2-Dimetil-propionil)-fenil]-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida	507 (M+1)

Exemplo 309

N-[4-(Dimetilaminometil-5-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida



Combina-se dicloridrato do ácido [2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético (0,190 g, 0,452 mmol) e 4-dimetilaminometil-5-(1-(1-metil-ciclopropil)-tiazol-2-il)amina (0,105 g, 0,497 mmol) em DMF (4 ml). Adiciona-se N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,49

mmol) e então hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (0,190 g, 0,500 mmol). A mistura reaccional é agitada, durante 14 horas, sob atmosfera de N₂. Purifica-se utilizando um cartucho SCX (10 g, VARIAN BondElut®), eluindo com 1:1 de metanol:diclorometano, e então 1:1 de NH₃ 2M em metanol:diclorometano. Purifica-se através de cromatografia de fase inversa utilizando uma coluna de 25 cm por 50,8 mm (d.i.) com partículas de 10 micron (MeCN/0,03% HCl H₂O (5:95) a 100% MeCN; 30 min). Reparte-se entre acetato de etilo e NaOH 1N. Lava-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até se obter o composto do título (0,054 g, 22%). MS(ES), *m/z* 541 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 309:

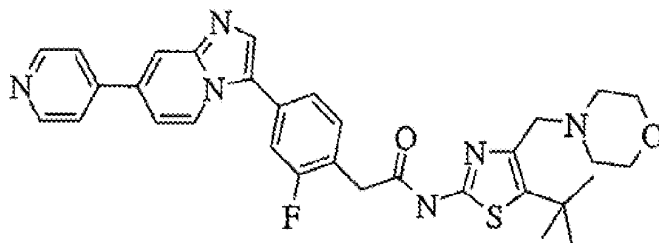
Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (<i>m/z</i>)
310	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(4,5,6,7-tetra-hidro-benzotiazil-2-il)-acetamida	484 (M+1)
311	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-metil-ciclopropil)-4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il]-acetamida	583 (M+1)

(continuação)

Ex.	Nome	Dados físicos MS (ES), (m/z)
312	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-(1-metil-ciclopropil)-4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il]-acetamida	583 (M+1)
313	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[4-(dimetilamino-metil)-5-terc-butil-tiazol-2-il]-acetamida	543 (M+1)
314	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[4-(dimetilamino-metil)-5-terc-butil-tiazol-2-il]-acetamida	543 (M+1)

Exemplo 315

2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-terc-butil-4-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il]-acetamida



Combina-se dicloridrato do ácido 2-[2-fluoro-4-(7-piridin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acético (80,500 g, 1,19 mmol) e 5-terc-butil-4-morfolin-4-ilmetil-

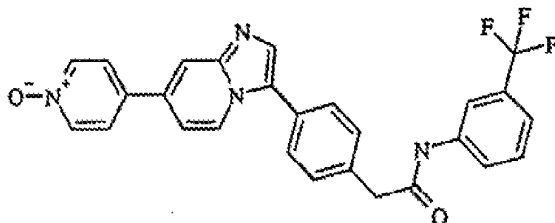
tiazil-2-ilamina (0,334 g, 1,31 mmol) em DMF (6 ml). Adiciona-se N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,93 mmol), e então hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (0,498 g, 1,31 mmol). A mistura reaccional é agitada, durante o fim de semana, sob atmosfera de N₂. Purifica-se utilizando um cartucho SCX (10 g, VARIAN BondElut®), eluindo com 1:1 de metanol:diclorometano, e então 1:1 de NH₃ 2M em metanol:diclorometano. Concentra-se e purifica-se através de cromatografia de fase inversa utilizando uma coluna de 25 cm por 50,8 mm (d.i.) com partículas de 10 micron (MeCN/0,03% HCl H₂O (5:95) a 100% MeCN; 30 min). Reparte-se entre acetato de etilo e NaOH 1N. Seca-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se até se obter o composto do título (0,190 g, 27%). MS(ES), *m/z* 585 (M+1).

Prepara-se o seguinte de acordo com procedimentos semelhantes aos do Exemplo 309:

Ex.	Nome	Dados físicos MS(ES), (<i>m/z</i>)
316	2-[2-Fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-[5-terc-butil-4-morfolin-4-ilmetiltiazol-2-il]-acetamida	585 (M+1)

Exemplo 317

2-{4-[7-(1-Oxi-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida

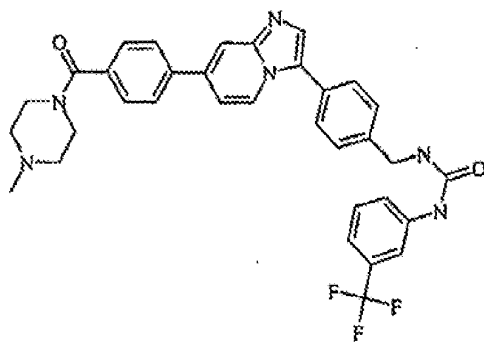


Dissolve-se 2-[4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (0,80 g, 1,69 mmol) em 6 ml de diclorometano, adiciona-se MTO (cerca de 2 mg, 8,5 micromol, 0,005 equiv.), agita-se para dissolver e então adiciona-se 2 ml de água e 0,245 ml de solução aquosa de peróxido de hidrogénio a 30% para originar uma pasta amarela. Agita-se 16-24 horas, à temperatura ambiente, adiciona-se MTO adicional (cerca de 2 mg) e peróxido de hidrogénio (0,245 ml), agita-se 24 horas à temperatura ambiente. Finalmente, adiciona-se mais 2 mg de MTO e 0,50 ml de solução de peróxido de hidrogénio, agita-se 16 horas, à temperatura ambiente. Removem-se os solventes utilizando um evaporador rotativo para originar um sólido amarelo. Dissolve-se o sólido em diclorometano-metanol, aplica-se num cartucho de sílica de 120 g e elui-se com um gradiente de 0 → 10% de metanol em diclorometano ao longo de 5 minutos. Quando a acetamida de partida por reagir foi eluída, reequilibra-se o cartucho com 500 ml de diclorometano ao longo de 30 minutos. Juntam-se e concentram-se as fracções limpas para originar uma espuma frágil amarela e um vidro amarelo. Ressuspende-se o vidro e a espuma em éter dietílico, removem-se os solventes *in vacuo* e então seca-se a 50°C sob alto vácuo para originar

330 mg (40%) do composto do título sob a forma de um sólido amarelo cristalino. LCMS (ES) m/z 489 (M+1), 487 (M-).

Exemplo 318

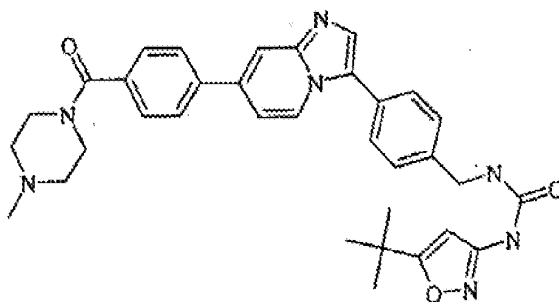
1-(4-{7-[4-(4-Metil-piperazino-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia



Combina-se bis-cloridrato de {4-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (0,30 g, 0,56 mmol), isocianato de 3-trifluorometilfenilo (0,1 ml, 0,73 mmol) e trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) em DMSO (10 ml). Filtra-se a solução através de uma coluna SCX de 10 g eluindo com metanol → amoníaco 2N em metanol. Concentram-se as fracções que contêm o produto para originar um resíduo. Purifica-se por cromatografia (5% de metanol em diclorometano → 10% de metanol em diclorometano → 10% de amoníaco 2N em metanol em diclorometano) para originar produto (0,18 g, 52%). MS(ES), m/z 613 (M+1).

Exemplo 319

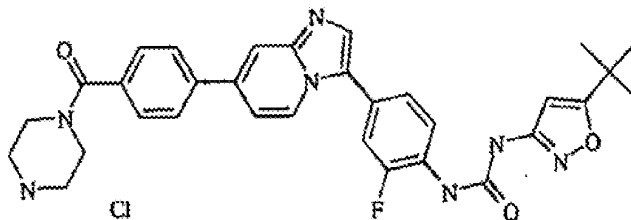
1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-3-(4-{7-[4-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-benzil)-ureia



Combina-se bis-cloridrato de {4-[3-(4-aminometil-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (0,30 g, 0,56 mmol), éster 2,2,2-tricloro-etílico do ácido (5-terc-butil-isoxazol-3-il)-carbâmico (0,2 g, 0,63 mmol) e trietilamina (0,4 ml, 2,9 mmol) em DMSO (10 ml). Aquece-se a mistura a 70°C, agita-se cinco horas e arrefece-se até à temperatura ambiente. Filtra-se a solução através de uma coluna SCX de 10 g eluindo com metanol → amoníaco 2N em metanol. Concentram-se as fracções contendo o produto para originar um resíduo. Purifica-se por cromatografia (5% de metanol em diclorometano → 10% de amoníaco 2N em diclorometano) para originar o produto (0,048 g, 15%). MS(ES), m/z 592 (M+1).

Exemplo 320

Cloridrato de 1-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-3-(2-fluoro-4-{7-[4-(piperazino-1-carbonil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-fenil)-ureia



Dissolve-se éster terc-butílico do ácido 4-[4-(3-{4-[3-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-ureido]-3-fluoro-fenil}-imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-benzoil-piperazino-1-carboxílico (1,53 g, 2,24 mmol) em CH_2Cl_2 (25 ml), a que se adiciona HCl (5,6 ml, 4M em dioxano). Agita-se à temperatura ambiente, durante três horas, e então concentra-se *in vacuo* para originar um sólido castanho claro como produto (1,60 g, 115%). MS(ES), m/z 582 (M+1, base livre).

Os compostos do presente invento são preferencialmente formulados como composições farmacêuticas administradas através de várias vias. Muito preferencialmente, tais composições são para administração oral. Tais composições farmacêuticas e processos para preparar os mesmos são bem conhecidos na arte. Ver e.g. REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19^a ed. Mack Publishing Co., 1995).

Os compostos de Fórmula I são geralmente eficazes numa larga gama de dosagens. Por exemplo, as dosagens por dia estão normalmente na gama de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg/kg peso corporal. Nalguns casos níveis de dosagens abaixo do limite inferior da gama atrás mencionada podem

ser mais do que adequados, enquanto noutros casos podem ser empregues doses ainda maiores sem provocar qualquer efeito secundário prejudicial e, conseqüentemente, a gama de dosagens não pretende limitar o domínio do invento de qualquer modo. Será entendido que a quantidade de composto na realidade administrada será determinado por um médico à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto ou os compostos em causa, a idade, peso e resposta do doente individual e a gravidade dos sintomas do doente.

O ensaio seguinte foi realizado para medir os valores de IC₅₀ de inibição da fosforilação de VEGF-R2 com os compostos do presente invento.

Ensaio de autofosforilação enzimática

A. Clonagem e purificação de VEGFR2 (KDR)

O domínio catalítico isolado (Aminoácidos 807-1356) de VEGFR2 (KDR-CD, clonado a partir de uma biblioteca de cADn de coração humano) é clonado através de procedimentos de PCR correntes (pCR-Script para fazer o plasmídeo P340) como um fragmento BamHI/HindIII utilizando os seguintes percursos: Superior: 5'-CCATGGATCCAGATGAACTCCC-3' e Inferior: 5'-GAAGCTTAACAGGAGGAGAGCTCAG-3', a sua sequência de nucleótidos é verificada e é subclonada no sistema vector pFASTBac-HISTM (Gibco-BRL) (para originar o plasmídeo B344) para expressão do baculovírus. (Carrol, et

al., J. Biol. Chem. 268, 12837-42 (1993). KDR-CD é expresso como uma proteína de fusão 6XHIS N-terminal em células Sf9 (Gibco-BTL) e purificado de acordo com protocolos de cromatografia por afinidade correntes (por exemplo, Amersham Pharmacia Biotech: Affinity Chromatography Principles and Methods #18-1022-29). Resumidamente, peletes de 15-25 g foram lisados num tampão de lise (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, 0,5% NP40 (CalbioChem) com mercaptoetanol 20 mM acabado de adicionar, imidazole 10 mM, PMSF 1mM (inibidor de protease (fluoreto de fenilmetanossulfonilo) da Sigma), 1 X inibidor de protease completamente isento de EDTA (Boehringer Mannheim)) em gelo durante 30 minutos. Os lisados de células são clarificados por centrifugação a 30 000 g, durante 20 minutos, a 4°C, filtrados através de um filtro 0,2 M e aplicados a uma coluna NiNTATM (Qiagen). A proteína não ligada é removida com sucessivas lavagens com tampão RIPA (Tris 50 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, 1% NP40, EDTA 1 mM, desoxicolato de sódio a 0,25%, mercaptoetanol 20 mM), lavagens com tampão de lise e finalmente lavagens com 1 x tampão de cinase (KB) (HEPES 100 mM pH 7,5, MnCl₂ 10 mM, mercaptoetanol 5 mM). A proteína KDR é eluída com 1 X KB contendo um gradiente linear de imidazole 200 mM em 10 volumes de coluna. As fracções de pico (com base numa análise de gel SDS-PAGE) são combinadas, concentradas num CentriconTM a ~1mg/ml e dessalinadas numa coluna de dessalinização HR26/10 (Amersham Pharmacia) e, 1 X KB. Estima-se que esta preparação KDR é ~40% pura com a actividade de tirosina cinase KDR apenas detectável por uma análise de detecção de proteínas (Western) anti-fosfotirosina a seguir a uma reacção de auto-fosforilação *in vitro*.

B. Ensaio de Auto-fosforilação de Cinase *In vitro*
de KDR-CD

As reacções da cinase contêm 1 µg de proteína total num volume reaccional de 40 µl com 4% (v/v) de concentração final em DMSO, ATP 1 µM, 1 uCi/rxn ³³P-ATP (da NEN) em 1 X KB. Uma série de diluições do composto de 20 µM a 1,0 mM é adicionada à mistura reaccional anterior para determinar a actividade do composto; o composto de teste pode ser pré-incubado com enzima KDR, durante até 30 minutos, a 30°C, antes da adição do radiomarcador. A reacção de radiomarcacção é realizada a 30°C, durante 20 minutos, antes de se adicionar 100 µl de TCA a 25% com ATP 3 mM para parar a reacção e então precipita-se com 50 µl de BSA 1 mg/ml. As misturas reaccionais terminadas são transferidas para placas MultiScreenTM-FC (Millipore) e incubadas, durante 1 hora, à temperatura ambiente. As placas são filtradas, lavadas 3 X com 250 µl de TCA a 10% e secas por embebimento. Adiciona-se MicroScintTM20 (Packard) e a placa é contada num equipamento Wallac MicrobetaTM. Dougher-Vermazen, M. et al., Biochem. Biophys Res Commun 205(1): 728-738 (1994). Os valores de IC₅₀ são calculados a partir de uma curva logística de 4 parâmetros. Para todos os exemplos aqui incluídos, os valores de IC₅₀ são inferiores a 1,0 x 10⁻⁶ M.

Todos os valores são determinados utilizando uma pré-incubação de 30 minutos do composto e enzima antes do

início da reacção de marcação e representam a média de, pelo menos, duas determinações separadas:

Exemplo	IC ₅₀ (nM)
39	28
130	42
173	26
196	106
289	41
303	46

Eficácia In Vivo em Xeno-Enxertos de Tumor da
Próstata PC-3

Ratos SCID machos (Fox Chase, Taconic Laboratories) são implantados s.c. no flanco traseiro com 0,2 ml de uma suspensão de células preparada num meio isento de soro contendo 5×10^6 células de adenocarcinoma de próstata humana PC-3 (obtidas na ATCC). O exemplo 130 é preparado sob a forma de uma suspensão em 1% CMC/0,25% Tween 80 e administrado por gavagem oral durante 21 dias começando após os tumores terem atingido aproximadamente 150-200 mg (volume calculado como $l \times w^2 \times 0,536$ em que l são os diâmetros maior e w o menor perpendiculares determinados por medição com uma craveira). O exemplo 130 é administrado duas vezes diariamente (a cada 12 horas) com doses de 15, 7,5 e 3,75 mg/kg enquanto a dose de 30 mg/kg é administrada uma vez por dia. Os grupos consistem em 8 ratos cada e um grupo recebe 0,2 ml do veículo CMC/Tween duas vezes por dia

como controlo. Análise estatística é realizada por ANOVA em duas vias e todos os grupos de tratamento são estatisticamente diferentes do grupo de controlo ($p < 0,001$) no final do estudo:

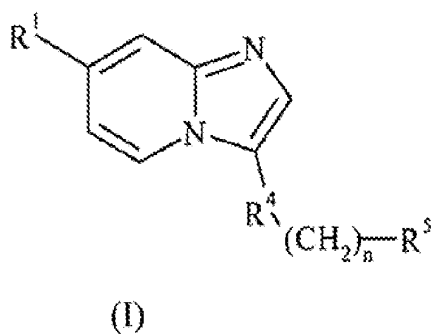
Volumes Médios dos Tumores e Desvios Padrão

1%CMC/0,25%PS80					Ex 130, 3,75				
0,2 ml					Mg/kg				
Dia	n	Média	DP	Signif.	n	Média	DP	Signif.	
55	8	715,3	123,3	Ctrl	8	268,1	36,5	**	
57	8	880,6	153,4	Ctrl	8	310,1	36,8	***	
Ex 130, 7,5 mg/kg					Ex 130, 15 mg/kg				
					Média				
55	8	100,8	21,1	***	6	67,7	16,9	***	
57	8	86,3	19	***	6	62,2	17,4	***	
Ex 130, 30 mg/kg									
					DP=Desvio padrão				
55	8	95,7	16,6	***	*** $p \leq 0,001$				
57	8	86,8	17	***	** $0,001 < p \leq 0,01$				

Lisboa, 16 de Dezembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula (I):



em que:

R^1 é:

(a) 2-piridonilo opcionalmente substituído com $-(CH_2)_{1-4}NR^2R^3$; ou

(b) fenilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, piridinilo, N-oxo-piridinilo, ou pirimidinilo, sendo todos opcionalmente substituídos com $-(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com amino, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C_1-C_4 , halo, (alquilo C_1-C_6)sulfonilo, nitro, -sulfonil $(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$ e -carbonil $(CH_2)_{0-4}NR^2R^3$;

R^2 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí;

R^3 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, trifluorometilo, ou pirrolidinilo; ou R^2 , R^3 e o azoto ao qual estão ligados formam piperidinilo, piperazinilo opcionalmente substituído com alquilo C_1-C_6 , ou morfolinilo;

R^4 é fenilo opcionalmente substituído com 1-3 substituintes seleccionados do grupo constituído por halo, amino, metilo, trifluorometilo e nitro;

R^5 é $C(O)NHR^6$, $OC(O)NHR^6$, $NHC(O)CH_2R^6$, $NHC(O)NHR^6$, ou $C(S)NHR^6$;

n é 0-4 para $OC(O)NHR^6$, $NHC(O)CH_2R^6$, $NHC(O)NHR^6$, e n é 1-4 para $C(O)NHR^6$, e $C(S)NHR^6$; e

R^6 é (a) tetra-hidrobenzotiazolilo não substituído; ou

(b) fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, sendo todos opcionalmente substituídos com 1-3 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído com hidroxí, dimetilamino, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, alcenilo C_2-C_6 opcionalmente substituído com dimetilaminocarbonilo, alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, dimetilaminoetoxi, fenoxi, tolilo, halo, metilsulfonilo, dimetilamino, dietilamino, ciano,

cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente substituído com hidroxí, metoxi, metoxietoxi ou metilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-il-aminossulfonilo, tetra-hidropiraniilo, tetra-hidropiraniil-aminocarbonilo, alquilcarbonilo C₂-C₆, morfolinocarbonilo, e piperazinilcarbonilo; ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R⁵ é C(O)NHR⁶.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que R¹ é fenilo, tienilo, tiazolilo ou piridinilo sendo todos opcionalmente substituídos com -(CH₂)₀₋₄NR²R³, alquilo C₁-C₆ opcionalmente substituído com amina, pirrolidinilo ou morfolinilo ou 1-2 substituintes independentemente seleccionados do grupo constituído por alcoxi C₁-C₄, halo, (alquilo C₁-C₆)sulfonilo, nitro, -sulfonyl(CH₂)₀₋₄NR²R³ e -carbonil(CH₂)₀₋₄NR²R³.

4. 2-{2-Fluoro-4-[7-(2-metil-piridin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-fenil}-N-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida.

5. N-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-[2-fluoro-4-(7-piridin-2-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-fenil]-acetamida.

6. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5

em combinação com um portador, diluente ou solvato farmacêuticamente aceitável.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável deste para utilização como medicamento.

8. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-5 para utilização no bloqueamento da angiogénese.

9. Utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-5 para a produção de um medicamento para bloquear a angiogénese.

10. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-5 para utilização no tratamento de neoplasmas susceptíveis.

11. Utilização de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-5 para a produção de um medicamento para tratar neoplasmas susceptíveis.

Lisboa, 16 de Dezembro de 2010

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 9734876 A
- WO 03093595 A
- WO 2004052315 A
- WO 200026202 A
- WO 2004046101 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Folkman, *Nature Med.*, 1995, vol. 1, 27-31
- E. Ruoslahti, *Nature Rev. Cancer*, 2002, vol. 2, 83-90
- R. Kerbel ; J. Folkman, *Nature Rev. Cancer*, 2002, vol. 2, 727-739
- Judah Folkman, *Endogenous Inhibitors of Angiogenesis*, Wiley-Liss Inc, 1998, vol. 92, 65-82
- Strawn et al. *Cancer Research*, 1996, vol. 56, 3540-3545
- Millauer et al. *Cancer Research*, 1996, vol. 56, 1615-1620
- S. Rafii et al. *Nature Rev. Cancer*, 2002, vol. 2, 826-835
- Y. Shaked et al. *Cancer Cell*, 2004, vol. 7, 101-111
- WU et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, vol. 14, 909-912
- J. Rak et al. *Cancer Research*, 1995, vol. 55, 4575-4580
- G. Gasparinin ; A.L. Harris, *J. Clin. Oncol.*, 1995, vol. 13, 765-782
- M. Toi et al. *Japan. J. Cancer Res.*, 1994, vol. 85, 1045-1049
- A.J. Dickinson et al. *Br. J. Urol.*, 1994, vol. 74, 762-766
- L.M. Ellis et al. *Surgery*, 1996, vol. 120 (5), 871-876
- J.K. Williams et al. *Am J. Surg.*, 1994, vol. 168, 373-380
- Greene ; Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999
- Yamanaka, Motosuke et al. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1991, vol. 39 (6), 1556-67
- *Journal Organic Chemistry*, 1985, vol. 50 (22), 4410-4411
- *Acta. Chemica. Scandinavica.*, 1988, vol. B42, 373-377
- *Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1987, 659-666
- REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, Mack Publishing Co, 1995
- Carroll et al. *J. Biol. Chem*, 1993, vol. 268, 12837-42
- Dougher-Vermazen, M. et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, vol. 205 (1), 726-736