

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

(22) Data de pedido: <b>2008.03.27</b>	(73) Titular(es): <b>ARRAY BIOPHARMA, INC.</b> <b>3200 WALNUT STREET BOULDER, CO 80301US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2007.04.03 US 909857 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2009.12.30</b>	(72) Inventor(es): <b>JAMES P. RIZZI</b> US <b>JOSEPH P. LYSSIKATOS</b> US <b>QIAN ZHAO</b> US <b>JULIE MARIE GRESCHUK</b> US <b>FREDRIK P. MARMSÄTER</b> US
(45) Data e BPI da concessão: <b>2013.05.08</b> <b>145/2013</b>	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b> PT

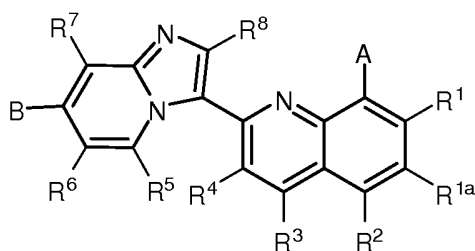
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA COMO INIBIDORES DO RECEPTOR DE TIROSINA QUINASE**

(57) Resumo:

OS COMPOSTOS DE FÓRMULA I: N, A N B N R1 R3 R2 R4 R7 R8 R6 R5 R1A I NOS QUAIS A, B, R1, R1A, R2, R3, R4, R5 R6, R7 E R8 TÊM OS SIGNIFICADOS DADOS NA ESPECIFICAÇÃO, SÃO INIBIDORES DO RECEPTOR TIROSINA ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS MEDIADAS POR RECEPTORES DE TIROSINA QUINASES DE CLASSE 3 E DE CLASSE 5. CONSTATOU-SE QUE DETERMINADOS COMPOSTOS DESTA INVENÇÃO SÃO TAMBÉM INIBIDORES DE PIM-1.

**RESUMO**  
**COMPOSTOS IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INIBIDORES DO RECEPTOR**  
**DE TIROSINA QUINASE**

Os compostos de Fórmula **I**:



**I**

nos quais A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> têm os significados dados na especificação, são inibidores do receptor tirosina úteis no tratamento de doenças mediadas por receptores de tirosina quinases de classe 3 e de classe 5. Constatou-se que determinados compostos desta invenção são também inibidores de Pim-1.

## DESCRIÇÃO

### **COMPOSTOS IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INIBIDORES DO RECEPTOR DE TIROSINA QUINASE**

A presente invenção refere-se a novos compostos, a composições farmacêuticas que compreendem os compostos, a um processo para produzir os compostos e à utilização dos compostos em terapia. Mais particularmente, refere-se a certos compostos imidazopiridina úteis no tratamento e prevenção de doenças mediadas pela classe 3 e a classe 5 do receptor de tirosina quinases. Constatou-se que determinados compostos desta invenção são também inibidores de Pim-1.

O receptor de tirosina quinases (RTK's) inclui a classe 3 de receptores de tirosina quinases (PDGF- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , MCSF-1R, c-kit e FLT3) e a classe 5 de receptores de tirosina quinases (VEGFR e KDR). Sabe-se que essas quinases são frequentemente expressas de forma aberrante em cânceros humanos usuais, tais como cancro da mama, cancro gastrointestinal tal como do cólon, cancro rectal ou do estômago, leucemia e cancro dos ovários, brônquico ou pancreático, carcinoma das células renais e gliomas.

O FLT3 (tirosina quinase tipo fms; também conhecido por Flk-2) é um membro da classe 3 da família do receptor de tirosina quinase (RTK) e presume-se que esteja envolvido no sistema hematopoiético (Rosnet, et al., 1991, Genomics 9:380-385, Rosnet, et al., 1993, Blood 82:1110-1119). Tem vindo a ser documentada a expressão aberrante do gene FLT3 em leucemias, tanto em adultos como em crianças, incluindo leucemia mielóide aguda (LMA), LMA com mielodisplasia de tripla linhagem (LMA/MDST), leucemia linfoblástica aguda (LLA) e síndrome mielodisplásica (SMD). Detectou-se mutações de activação do receptor FLT3 em cerca de 35% dos pacientes com leucemia mieloblástica aguda (LMA) e estão associadas a um mau prognóstico. Estes tipos de mutações estão associados à

ativação constitutiva da actividade tirosina quinase de FLT3 e resultam em sinais de proliferação e de viabilidade na ausência de ligando. Pacientes que expressam a forma mutante do receptor revelaram uma hipótese de cura reduzida. Além das mutações de activação, a estimulação dependente do ligando (autocrine ou paracrine) do FLT3 de tipo selvagem sobre-expresso contribui para a LMA. Assim, existe um acumular de provas de um papel da actividade quinase do FLT3 hiperactivado (mutado) em leucemias humanas e síndrome mielodisplásica. Os inibidores de FLT3 podem também ser úteis para o tratamento de doenças auto-imunes e estão envolvidos no processo de angiogenese através da sua expressão em pericitos.

O PDGFR (sigla inglesa para: Receptor de Factor de Crescimento Derivado de Plaquetas) é expresso em células estaminais precoces, mastócitos, células mielóides, células mesenquimáticas e células musculares lisas. O PDGFR- $\beta$  tem sido implicado em leucemias mielóides. Recentemente, demonstrou-se nos tumores do estroma gastrointestinal (TEGI) que existem mutações de activação no domínio do PDGFR- $\alpha$  da quinase (Dong et al., 2007, Histopathology 51 (6): 758-762).

Além disso, demonstrou-se que o bloqueio de sinalização do PDGF reduz o desenvolvimento de fibrose em modelos experimentais (Yoshiji et al., 2006, International Journal Molecular Medicine 17: 899-904).

Por conseguinte, tem sido reconhecido que inibidores de receptor de tirosina quinases são úteis como inibidores do crescimento de células cancerígenas de mamíferos ou para o tratamento de doenças auto-imunes.

As quinases Pim são uma família de serina/treonina quinases de três vertebrados distintos (Pim-1, -2 e -3) que pertencem ao grupo relacionado com a proteína quinase dependente de

calmudolina (CAMK). Tem sido relatada a sobre-expressão de Pim-1 em várias leucemias agudas e linfomas em humanos (Amson, R. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86: 8857-8861). Além disso, existem indícios que a Pim-1 é sobre-expressa em neoplasia prostática e cancro da próstata humano (Valdman, A. et al, *The Prostate*, 2004, 60: 367-371; Cibull, T.L. et al, *J. Clin. Pathol.*, 2006, 59: 285-288) e pode servir como um biomarcador útil na identificação do cancro da próstata (Dhanasekaran, S.M. et al, *Nature*, 2001, 412(13): 822-826). Recentemente, descobriu-se que a Pim-1 é supra-regulada pelo Flt-3 e pode desempenhar um papel complementar na sobrevivência celular mediada por Flt-3 (Kim, K.T. et al *Neoplasia*, 2005, 105 (4): 1759-1767). Como o próprio Flt-3 está implicado em leucemias como LMA, um maior conhecimento sobre Pim-1 pode ser uma abordagem útil para tratar leucemias impulsionadas por Flt-3 ou diversas mutações. Assim, os inibidores de Pim-1 podem ser úteis como agentes terapêuticos numa diversidade de cancros tais como cancros hematológicos.

Os inibidores de tirosina quinase são conhecidos na técnica. A patente U.S. N° 7.125.888 descreve certos compostos imidazo[1,2-a]piridina substituídos na posição 3 por um grupo piridilo, tiazolilo, oxazolilo ou fenilo e na posição 7 por um grupo piridona ou fenilo opcionalmente substituído, que se consideram como inibidores de tirosina quinase. A publicação da patente americana 2005/0124637 revela certos derivados de purina como inibidores do receptor de tirosina quinases, incluindo FLT3. A publicação PCT número WO 01/40217 e a patente U.S. N° 7.019.147 revela alguns compostos benzimidazol que têm actividade como inibidores de tirosina quinase.

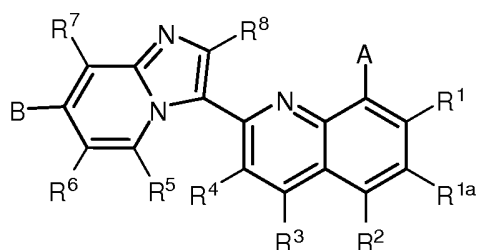
Verificou-se agora que certos compostos imidazo[1,2-a]piridina tendo como substituinte um grupo quinolinilo na posição 3 do anel imidazopiridina são inibidores do receptor de tirosina quinases, em particular a classe 3 e a classe 5

do receptor de tirosina quinases, que são úteis para o tratamento de doenças mediadas pela classe 3 e a classe 5 do receptor de tirosina quinases, tais como cânceros, fibroses, escleroses, doenças auto-imunes e esclerodermia. A patente U.S. 2005/256309 revela um derivado de imidazo[1,2-a]piridina-3-il-quinolina útil no tratamento do cancro.

Nalgumas formas de realização, os compostos imidazopiridina são inibidores do receptor de tirosina quinases de classe 3. Em formas de realização particulares, os compostos são inibidores do receptor tirosina quinases PDGFR e FLT3 de classe 3 .

Um subgrupo de compostos dos compostos imidazopiridina aqui revelados são também inibidores da quinase PIM-1.

Por conseguinte, proporciona-se um composto de Fórmula geral **I**:



**I**

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, na qual:

A é -Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(hetCyc<sup>2a</sup>), -Z-(hetCyc<sup>2b</sup>), Z-R<sup>10</sup> ou Z-R<sup>11</sup>;

Z é O ou NH;

p é 0, 1, ou 2;

hetCyc<sup>2a</sup> é um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> é um sistema em anel espirocíclico ou heterobícíclico, com ligação em ponte, como 7-12 membros, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> é alquilo(1-6C) substituído com NR'R'';

R<sup>11</sup> é cicloalquilo(5-6C) substituído com NR'R'';

B é H, CN, OR<sup>h</sup>, Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, C(O)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)NH(alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)(alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>3</sup>, SR<sup>k</sup>, SO<sub>2</sub>N(alquilo 1-6C)<sub>2</sub>, (alquilo 1-6C)NR'R'' ou alquilo(1-3C);

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente H, F, Cl, CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, C(O)NR'R'', CH<sub>2</sub>OH ou hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente H, F, Cl, CN ou Me;

cada R<sup>9</sup> é independentemente seleccionado entre halogéneo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo(1-6C), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquilo 1-6C)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, OR<sup>a</sup>, (alquilo 1-6C)OR<sup>a</sup> [opcionalmente substituído com amino], C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, C(O)(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)R<sup>e</sup>, NHC(O)(CR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>1</sup>, (alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>1</sup>, oxo e C(O)<sub>2</sub>(alquilo 1-6C);

cada R<sup>a</sup> é independentemente H ou alquilo(1-6C);

cada R<sup>b</sup> é independentemente H, alquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)OH, cicloalquilo(3-6C), CH<sub>2</sub>hetAr<sup>4</sup>, (fluoroalquilo 1-6C) ou -(alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C);

cada R<sup>c</sup> é independentemente H, alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C) ou arilo;

cada  $R^e$  é independentemente (alquilo 1-6C);

cada  $R^f$  e  $R^g$  é independentemente H ou (alquilo 1-6C);

$R^h$  é H,  $CF_3$ , alquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)-(cicloalquilo 3-6C), (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), (alquilo 1-6C)OH, (alquilo 1-6C)-S-(alquilo 1-6C), (alquilo 1-6C)NR'R'', hetCyc<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C)hetCyc<sup>4</sup>, arilo(alquilo 1-6C) ou (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>5</sup>;

$R^i$  é H ou alquilo 1-6C;

$R^j$  é alquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C) ou (alquilo 1-6C)-OH;

$R^k$  é alquilo (1-6C), cicloalquilo(3-6C) ou (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C);

$R^m$  e  $R^n$  são independentemente H ou (alquilo 1-6C);

$R^x$  e  $R^y$  são independentemente H ou (alquilo 1-6C)

ou  $R^x$  e  $R^y$ , juntamente com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel ciclopropilo;

Ar<sup>1</sup> é arilo opcionalmente substituído com OH, O-(alquilo 1-6C), C(O)<sub>2</sub>(alquilo 1-6C) ou (alquilo 1-6C)NR'R'';

hetCyc<sup>1</sup> é um anel heterocíclico com 5-6 membros que está opcionalmente substituído com alquilo(1-6C) ou OH;

hetCyc<sup>3</sup> e hetCyc<sup>4</sup> são, independentemente, um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com OH ou -O(alquilo 1-6C);



hetAr<sup>1</sup> e hetAr<sup>2</sup> são um anel heteroarilo com 5-6 membros opcionalmente substituído com de um a três grupos independentemente seleccionados entre alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), halogéneo, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(alquilo 1-6C), O(cicloalquilo 3-6C) e NR'R'';

hetAr<sup>3</sup> e hetAr<sup>4</sup> são, independentemente, um anel heteroarilo com 5-6 membros;

hetAr<sup>5</sup> é um anel heteroarilo com 5-6 membros opcionalmente substituído com alquilo(1-6C); e

R' e R'' são, independentemente, H ou alquilo(1-6C).

Compostos de Fórmula **I** incluem compostos nos quais:

A é -Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(hetCyc<sup>2a</sup>), -Z-(hetCyc<sup>2b</sup>), Z-R<sup>10</sup> ou Z-R<sup>11</sup>;

Z é O ou NH;

p é 0, 1 ou 2;

hetCyc<sup>2a</sup> é um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> é um sistema em anel espirocíclico ou heterobicíclico, com ligação em ponte, com 7-12 membros, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> é alquilo(1-6C) substituído com NR'R'';

R<sup>11</sup> é cicloalquilo(5-6C) substituído com NR'R'';

B é H, CN, OR<sup>h</sup>, Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, C(O)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)(alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>3</sup>, SR<sup>k</sup>, SO<sub>2</sub>N(alquilo 1-6C)<sub>2</sub> ou (alquilo 1-6C)NR'R'';

$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são, independentemente, H, F, Cl, CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo,  $C(O)NR'R''$ ,  $CH_2OH$  ou  $hetAr^3$ ;

$R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são, independentemente, H, F, Cl, CN ou Me;

cada  $R^9$  é independentemente seleccionado entre halogéneo, CN,  $CF_3$ , alquilo(1-6C),  $NR^aR^b$ ,  $-(alquilo\ 1-6C)NR^aR^c$ ,  $OR^a$ ,  $(alquilo\ 1-6C)OR^a$  [opcionalmente substituído com amino],  $C(O)NR^aR^c$ ,  $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ ,  $NHC(O)R^e$ ,  $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ ,  $NHC(O)NR^fR^g$ ,  $(alquilo\ 1-6C)-hetAr^1$ ,  $(alquilo\ 1-6C)-hetCyc^1$ , oxo e  $C(O)_2(alquilo\ 1-6C)$ ;

$R^h$  é H,  $CF_3$ , alquilo(1-6C),  $(alquilo\ 1-6C)-(cicloalquilo\ 3-6C)$ ,  $(alquilo\ 1-6C)-O-(alquilo\ 1-6C)$ ,  $(alquilo\ 1-6C)OH$ ,  $(alquilo\ 1-6C)-S-(alquilo\ 1-6C)$ ,  $(alquilo\ 1-6C)NR'R''$ ,  $hetCyc^4$ ,  $(alquilo\ 1-6C)hetCyc^4$ , arilo(alquilo 1-6C) ou  $(alquilo\ 1-6C)-hetAr^5$ ;

$R^i$  é H ou alquilo 1-6C;

$R^j$  é alquilo(1-6C),  $(alquilo\ 1-6C)-O-(alquilo\ 1-6C)$  ou  $(alquilo\ 1-6C)-OH$ ;

$R^k$  é alquilo (1-6C), cicloalquilo(3-6C) ou  $(alquilo\ 1-6C)-O-(alquilo\ 1-6C)$ ;

$Ar^1$  é arilo opcionalmente substituído com OH,  $O-(alquilo\ 1-6C)$ ,  $C(O)_2(alquilo\ 1-6C)$  ou  $(alquilo\ 1-6C)NR'R''$ ;

$hetCyc^3$  e  $hetCyc^4$  são, independentemente, um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com OH;

hetAr<sup>2</sup> é um anel heteroarilo com 5-6 membros opcionalmente substituído com de um a três grupos independentemente seleccionados entre alquilo(1-6C), cicloalquilo(3-6C), halogéneo, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(alquilo 1-6C), O(cicloalquilo 3-6C) e NR'R'';

hetAr<sup>3</sup> é um anel heteroarilo com 5-6 membros;

hetAr<sup>5</sup> é um anel heteroarilo com 5-6 opcionalmente substituído com alquilo(1-6C); e

R' e R'' são, independentemente, H ou alquilo(1-6C).

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, R<sup>1</sup> é H, F, Cl, Me, Et ou isopropilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, R<sup>1</sup> é H, F ou Cl.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, R<sup>1</sup> é H, Me, Et ou isopropilo.

Numa forma de realização, R<sup>1</sup> é H.

Em determinadas formas de realização, R<sup>1a</sup> é H, F, Cl, CN, Me, Et ou isopropilo.

Em determinadas formas de realização, R<sup>1a</sup> é H, F, Cl ou Me.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, R<sup>1a</sup> é H ou F.

Numa forma de realização, R<sup>1a</sup> é H.

Numa forma de realização, R<sup>1a</sup> é F.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^2$  é H, F, Cl, Me, Et ou isopropilo.

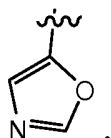
Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^2$  é H, F ou Cl.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^2$  é H, Me, Et ou isopropilo.

Numa forma de realização,  $R^2$  é H.

Numa forma de realização,  $R^2$  é F.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^3$  é H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo ou  $\text{hetAr}^3$ . Exemplos de  $\text{hetAr}^3$  incluem anéis heteroarilo com 5 membros tendo um átomo de azoto e, opcionalmente, um segundo heteroátomo seleccionado entre N e O. Um exemplo é oxazolilo. Um significado particular para  $R^3$  é a estrutura:



Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^3$  é H, metilo, etilo, isopropilo ou oxazolilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^3$  é H, metilo, etilo ou isopropilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^3$  é H, metilo ou  $\text{hetAr}^3$ .

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^3$  é H, metilo ou oxazolilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^3$  é H.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^4$  é H, F, Cl, Me, Et ou isopropilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^4$  é H, F ou Cl.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**,  $R^4$  é H, Me, Et ou isopropilo.

Numa forma de realização,  $R^4$  é H.

Numa forma de realização,  $R^4$  é F.

Em determinadas formas de realização,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são independentemente seleccionados entre H, F e Me.

Numa forma de realização,  $R^5$  é H.

Numa forma de realização,  $R^6$  é H.

Numa forma de realização,  $R^7$  é H.

Numa forma de realização,  $R^8$  é H.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, cada um de  $R^1$  e  $R^4$  é hidrogénio.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, cada um de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  é hidrogénio.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, cada um de  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  é hidrogénio.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, cada um de  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  é hidrogénio.

Em determinadas formas de realização, A é  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$ .

Em determinadas formas de realização, A é representado pela fórmula  $-NH-hetCyc^{2a}$ .

Em determinadas formas de realização, A é representado pela fórmula  $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ .

Em determinadas formas de realização, A é representado pela fórmula  $-NH-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ .

Em determinadas formas de realização, A é representado pela fórmula  $-O-hetCyc^{2a}$ .

Em determinadas formas de realização, A é representado pela fórmula  $-O-(CH_2)-hetCyc^{2a}$ .

Em determinadas formas de realização, A é representado pela fórmula  $-O-(CH_2)_2-hetCyc^{2a}$ .

Exemplos de  $hetCyc^{2a}$  incluem anéis heterocíclicos com 5-6 membros tendo um ou dois heteroátomos independentemente seleccionados entre N e O. Significados particulares de  $hetCyc^{2a}$  incluem anéis piperidinilo, pirrolidinilo e anéis morfolinilo. Em determinadas formas de realização,  $hetCyc^{2a}$  está substituído com um ou mais grupos  $R^9$ . Em determinadas formas de realização,  $hetCyc^{2a}$  não está substituído.

Em determinadas formas de realização, A é  $Z-hetCyc^{2b}$ .

Em determinadas formas de realização, A é  $-NH(hetCyc^{2b})$ .

Noutras formas de realização, A é -O-(hetCyc<sup>2b</sup>).

Exemplos de hetCyc<sup>2b</sup> incluem aza- ou diaza-heterociclos, com ligação em ponte, com 7-11 membros. Significados particulares hetCyc<sup>2b</sup> incluem azabíciclo[2.2.1]heptano, azabíciclo[3.2.1]octano, 3-azabíciclo[3.2.1]octano, diazabíciclo[2.2.1]heptano e diazabíciclo[3.2.1]octano.

Em determinadas formas de realização, hetCyc<sup>2b</sup> está substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>.

Em determinadas formas de realização, hetCyc<sup>2b</sup> não está substituído.

Em determinadas formas de realização, hetCyc<sup>2a</sup> e hetCyc<sup>2b</sup> estão opcionalmente substituídos com um ou mais grupos R<sup>9</sup> independentemente seleccionados entre halogéneo, alquilo(1-6C), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquilo 1-6C)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, OR<sup>a</sup>, (alquilo 1-6C)OR<sup>a</sup> [opcionalmente substituído com amino], C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)R<sup>e</sup>, NHC(O)(CR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>1</sup>, (alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>1</sup>, oxo e C(O)O(alquilo 1-6C).

Exemplos de grupos R<sup>9</sup> tendo a fórmula alquilo(1-6C) incluem metilo, etilo e propilo.

Exemplos de grupos R<sup>9</sup> tendo a fórmula NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> incluem grupos onde R<sup>a</sup> é H ou Me e R<sup>b</sup> é H, metilo, etilo, propilo, butilo, t-butilo, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, ciclopropilo, fenilo ou CH<sub>2</sub>hetAr<sup>4</sup>. Exemplos de hetAr<sup>4</sup> incluem anéis heteroarilo com 6 membros tendo 1-2 átomos de azoto, por exemplo piridilo e pirimidilo. Significados particulares de R<sup>9</sup> quando representado por NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> incluem NH<sub>2</sub> e NMe<sub>2</sub>.

Noutras formas de realização, R<sup>9</sup> é um grupo que tem a fórmula NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, na qual R<sup>a</sup> é H ou (alquilo 1-6C) e R<sup>b</sup> é H, (alquilo 1-6C), (fluoroalquilo 1-6C), (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C) ou

(alquilo 1-6C)OH. Ainda outros significados particulares de  $R^9$  incluem  $NH_2$ ,  $NHMe$ ,  $NMe_2$ ,  $NHCH(CH_3)CH_2F$ ,  $NHCH_2CH_2OMe$ ,  $NHCH_2CH_2OH$  e  $N(CH_3)CH_2CH_2OH$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula (alquilo 1-6C) $NR^aR^c$  incluem grupos onde  $R^a$  é H ou Me e  $R^c$  é H, metilo ou ciclopropilo. Significados particulares de  $R^9$  quando representado por (alquilo 1-6C) $NR^aR^c$  incluem  $CH_2NH_2$  e  $CH_2CH_2NMe_2$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula  $OR^a$  incluem grupos onde  $R^a$  é H ou alquilo(1-6C). Refere-se especialmente OH. Refere-se ainda OMe.

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula (alquilo 1-6C) $OR^a$ , opcionalmente substituídos com um grupo amino, incluem grupos onde  $R^a$  é H. Significados particulares desses substituintes incluem  $CH_2OH$ . Um outro exemplo de  $R^9$  é  $CH(NH_2)CH_2OH$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula  $C(O)NR^aR^c$  incluem grupos onde  $R^a$  é H ou Me e  $R^c$  é alquilo(1-6C), por exemplo metilo. Um significado particular de  $R^1$  é  $C(O)NHMe$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula  $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$  incluem grupos onde  $R^x$  e  $R^y$  são, independentemente, H ou metilo,  $R^a$  é H ou metilo e  $R^c$  é H ou alquilo(1-6C), por exemplo metilo. Numa outra forma de realização,  $R^x$  e  $R^y$  juntamente com o átomo ao qual estão ligados formam um anel ciclopropilo. Isto é,  $CR^xR^y$  forma um anel ciclopropilo. Significados particulares de  $R^9$  incluem  $C(O)C(CH_3)_2NH_2$ ,  $C(O)CH(CH_3)NH_2$ ,  $C(O)CH_2NH_2$ ,  $C(O)CH_2NMe_2$  e  $C(O)C(\text{ciclopropilidina})NH_2$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula  $NHC(O)R^e$  incluem grupos onde  $R^e$  é metilo.



Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula  $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$  incluem grupos onde  $R^m$  e  $R^n$  são, independentemente, H ou metilo,  $R^a$  é H ou Me e  $R^c$  é H ou Me. Significados particulares de  $R^9$  incluem  $NHC(O)CH_2NH_2$ ,  $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$  e  $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula  $NHC(O)NR^fR^g$  incluem grupos onde  $R^f$  e  $R^g$  são, independentemente, H ou Me. Significados particulares incluem  $NHC(O)NH_2$ .

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>1</sup> incluem grupos onde hetAr<sup>1</sup> é um heteroarilo com 6 membros tendo pelo menos um átomo de azoto, por exemplo um grupo piridilo. Significados particulares de  $R^9$  incluem  $CH_2$ (pirid-2-il) e  $CH_2$ (pirid-4-il).

Exemplos de grupos  $R^9$  tendo a fórmula (alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>1</sup> incluem grupos onde hetCyc<sup>1</sup> é um anel com 5-6 membros tendo 1-2 átomos de azoto. Significados particulares de hetCyc<sup>1</sup> incluem anéis piperazinilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituídos. Em determinadas formas de realização, hetCyc<sup>1</sup> está opcionalmente substituído com OH ou um grupo alquilo, por exemplo metilo.

Em determinadas formas de realização,  $R^9$  é halogéneo. Um exemplo particular é flúor.

Em determinadas formas de realização,  $R^9$  é  $CF_3$ .

Em determinadas formas de realização,  $R^9$  é CN.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, A é - $Z(CH_2)_p$ (hetCyc<sup>2a</sup>) onde hetCyc<sup>2a</sup> está opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ , independentemente seleccionados entre halogéneo, (alquilo 1-6C),  $C(O)O$ (alquilo 1-6C) e  $-OR^a$ .

Em determinadas formas de realização,  $\text{hetCyc}^{2a}$  está opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ , independentemente seleccionados entre F, metilo,  $\text{C}(\text{O})_2\text{Me}$ , OH e OMe.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, A é Z- $\text{hetCyc}^{2b}$  onde  $\text{hetCyc}^{2b}$  está opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ , independentemente seleccionados entre halogéneo, (alquilo 1-6C) e  $-\text{OR}^a$ .

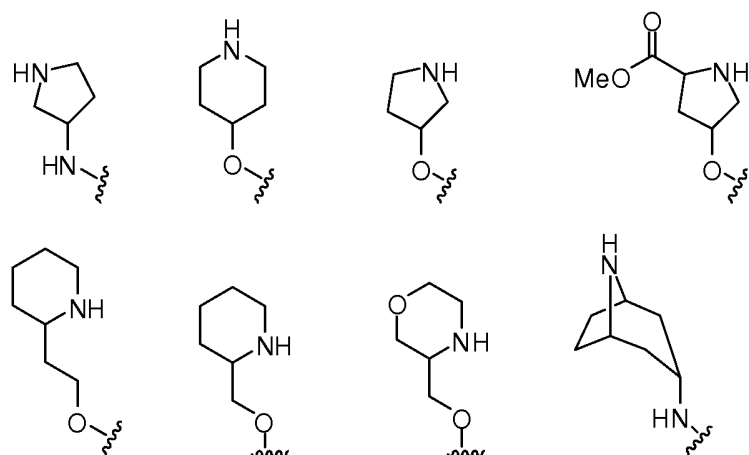
Em determinadas formas de realização,  $\text{hetCyc}^{2b}$  está opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ , independentemente seleccionados entre F, Me e OH.

Em determinadas formas de realização,  $\text{hetCyc}^{2b}$  não está substituído.

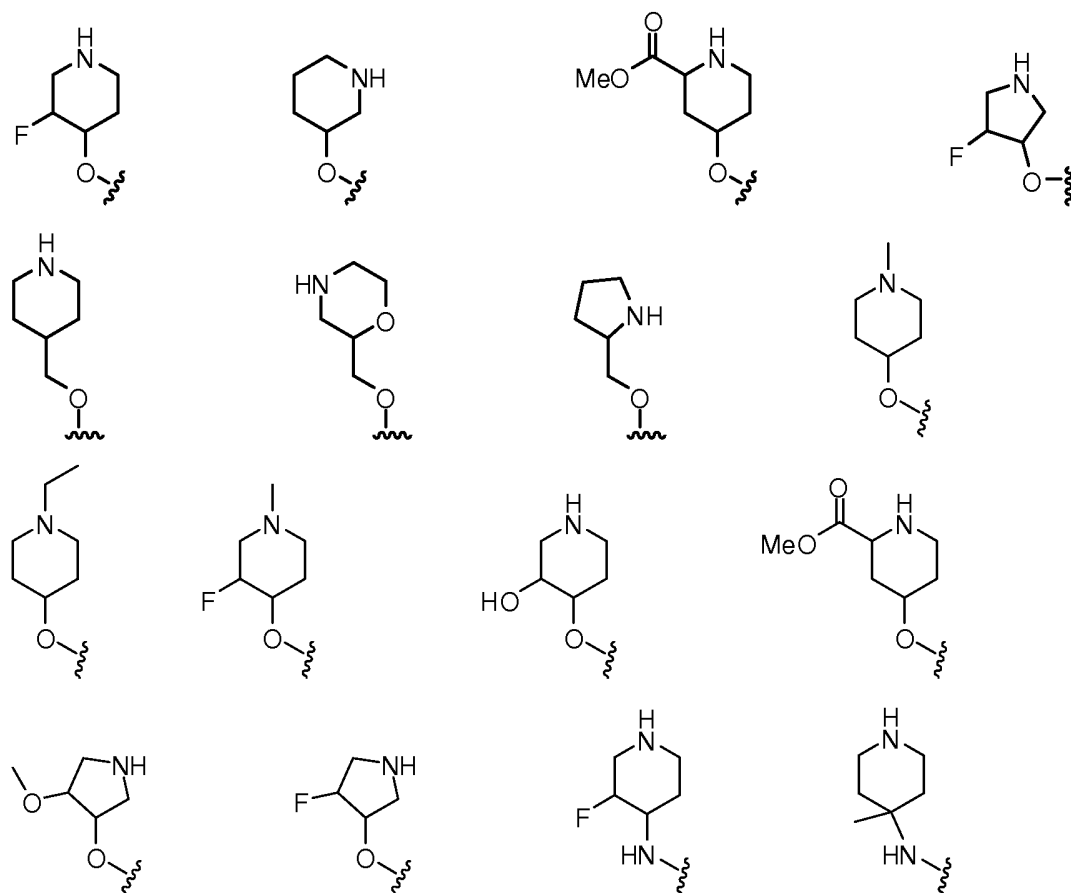
Noutras formas de realização,  $\text{hetCyc}^{2a}$  e  $\text{hetCyc}^{2b}$  estão opcionalmente substituídos com um ou mais grupos  $R^9$ , independentemente seleccionados entre  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NMe}_2$ , Me, OH,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  e  $\text{CO}_2\text{Me}$ . Faz-se particular referência a  $\text{NH}_2$ .

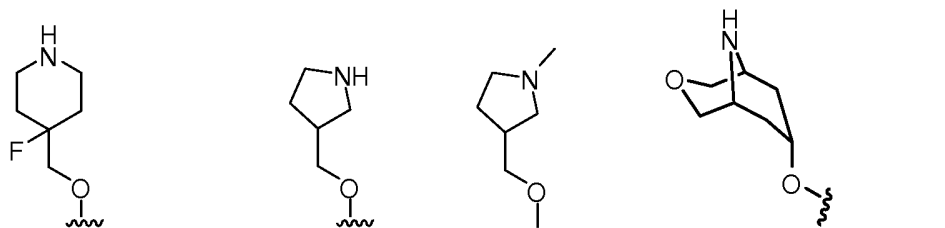
Noutras formas de realização,  $\text{hetCyc}^{2a}$  e  $\text{hetCyc}^{2b}$  estão opcionalmente substituídos com um ou mais grupos  $R^9$ , independentemente seleccionados entre NH-ciclopropilo, NH(t-butilo),  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}_2(\text{pirid-2-il})$ ,  $\text{NHCH}_2(\text{pirid-4-il})$ , oxo,  $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{ciclopropilidina})\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$ ,  $\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH-ciclopropilo}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHMe}$ ,  $\text{CH}_2-(4\text{-metilpiperazinil})$ ,  $\text{CH}_2(3\text{-hidroxipirrolidinil})$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{Me}$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2(\text{pirid-2-il})$  e  $\text{CH}_2(\text{pirid-4-il})$ .

Significados particulares de A quando representado pela fórmula  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$  ou  $Z-hetCyc^{2b}$  incluem as estruturas:



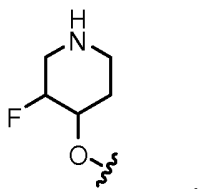
Significados suplementares para o grupo A quando representado pela fórmula  $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$  ou  $Z-hetCyc^{2b}$  incluem as estruturas:





Os significados de A mostrados acima incluem os isômeros *cis*- e *trans*- sempre que possível.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, A é -O-hetCyc<sup>2a</sup>. Em formas de realização particulares, hetCyc<sup>2a</sup> está substituído com flúor. Em formas de realização particulares, hetCyc<sup>2a</sup> é um anel piperidinilo. Em formas de realização particulares, A é um grupo tendo a fórmula:



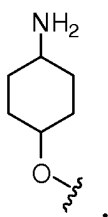
Em formas de realização particulares, o grupo A é a configuração *trans*-.

Em determinadas formas de realização, A é ZR<sup>10</sup>. Em determinadas formas de realização, Z é O. Em determinadas formas de realização, Z é N.

Significados particulares de R<sup>10</sup> incluem grupos (alquilo 1-6C) de cadeias lineares ou ramificadas. Em determinadas formas de realização, R<sup>10</sup> está substituído com NR'R''. Refere-se especialmente o NH<sub>2</sub>. Um significado particular de R<sup>10</sup> é CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Outros significados para R<sup>10</sup> incluem CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Significados particulares de A quando representado por ZR<sup>10</sup> incluem  
 -OMe,  
 -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Em determinadas formas de realização, A é  $ZR^{11}$ . Em determinadas formas de realização, Z é O. Em determinadas formas de realização, A é N. Em determinadas formas de realização,  $R^{11}$  está substituído com  $NR'R''$ . Em determinadas formas de realização,  $R'$  e  $R''$  são, independentemente, seleccionados entre H e metilo. Faz-se particular referência a  $NH_2$ . Exemplos específicos de  $R^{11}$  incluem anéis ciclopentilo substituídos com amino e ciclo-hexilo substituídos com amino. Um significado particular de A é :



Os exemplos de A quando representado por  $ZR^{11}$  incluem os isómeros *cis*- e *trans*-.

Em determinadas formas de realização, B é CN.

Em determinadas formas de realização, B é H.

Em determinadas formas de realização, B é  $OR^h$ .

Em determinadas formas de realização, B é representado por  $OR^h$  na qual  $R^h$  é H.

Em determinadas formas de realização, B é representado por  $OR^h$  na qual  $R^h$  é  $CF_3$ .

Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por alquilo(1-6C) incluem OMe, OEt e O-(isobutil).

Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por (alquilo 1-6C)-(cicloalquilo 3-6C) incluem -O-(alquilo 1-6C)-ciclopropilo, por exemplo - $OCH_2$ -ciclopropilo.

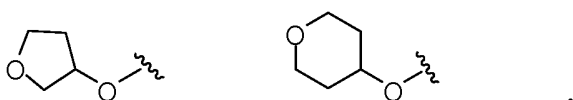
Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por  $-(\text{alquilo } 1-6C)-O-(\text{alquilo } 1-6C)$  incluem  $-OCH_2CH_2OMe$  e  $-OCH_2CH_2CH_2OMe$ .

Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por  $-(\text{alquilo } 1-6C)OH$  incluem  $-OCH_2CH_2OH$ .

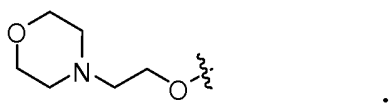
Significado particular de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por  $-(\text{alquilo } 1-6C)-S-(\text{alquilo } 1-6C)$  inclui  $-OCH_2CH_2CH_2SMe$ .

Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por  $-(\text{alquilo } 1-6C)NR'R''$  incluem grupos nos quais  $R'$  e  $R''$  são independentemente H ou Me, por exemplo,  $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-OCH_2CH_2NMe_2$  e  $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$ . Um outro exemplo de  $OR^h$  inclui  $-OCH_2CH_2NH_2$ .

Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por  $\text{hetCyc}^4$  incluem grupos nos quais  $\text{hetCyc}^4$  é um anel heterocíclico com 5-6 membros tendo 1-2 átomos seleccionados, independentemente, entre N e O. Em determinadas formas de realização,  $R^h$  é um heterociclo com 5-6 membros tendo um átomo de oxigénio no anel, por exemplo um anel tetra-hidrofuranilo ou um anel tetra-hidropiraniilo. Exemplos de  $OR^h$  incluem:

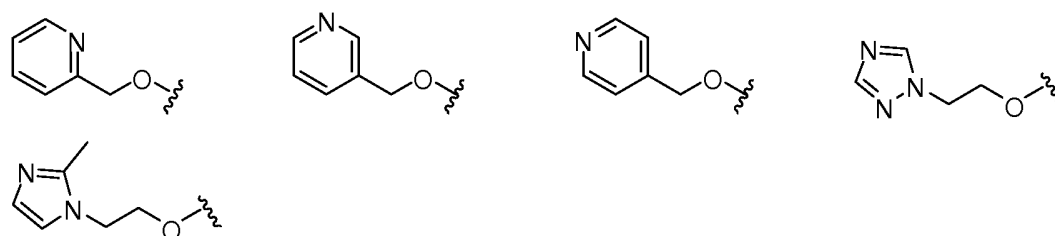


Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por  $(\text{alquilo } 1-6C)\text{hetCyc}^4$  incluem grupos nos quais  $\text{hetCyc}^4$  é um anel heterocíclico com 5-6 membros tendo 1-2 átomos seleccionados, independentemente, entre N e O. Um exemplo particular de  $OR^h$  inclui a estrutura:



Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por (alquilo 1-6C)arilo incluem grupos nos quais o arilo é um grupo fenilo, tal como  $OCH_2Ph$ .

Significados particulares de  $OR^h$  quando  $R^h$  é representado por (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>5</sup> incluem grupos nos quais hetAr<sup>5</sup> é um anel heteroarilo com 5-6 membros tendo 1-3 átomos de azoto. Exemplos incluem anéis piridilo, triazolilo e pirazolilo. Em determinadas formas de realização, hetAr<sup>5</sup> está substituído com um grupo seleccionado entre alquilo(1-6C). Exemplos específicos de  $OR^h$  incluem as estruturas:

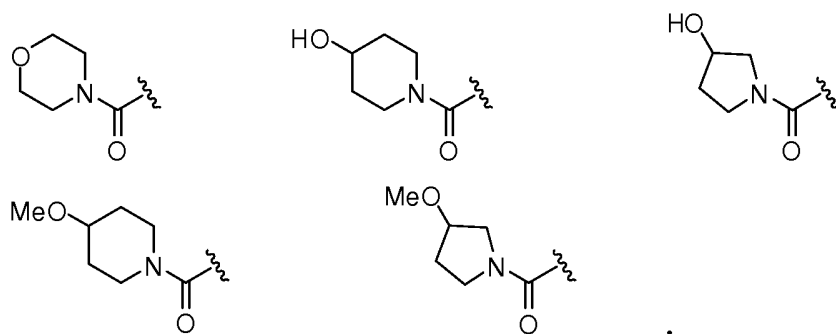


Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é  $OR^h$  na qual  $R^h$  é (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), hetCyc<sup>4</sup> ou - (alquilo 1-6C)-(cicloalquilo 3-6C).

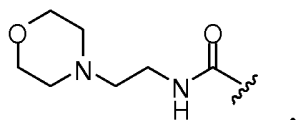
Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é  $OR^h$  na qual  $R^h$  é (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), um heterociclo com 5-6 membros tendo um átomo de oxigénio no anel ou -  $CH_2$ (ciclopropilo).

Em determinadas formas de realização, B é  $C(O)NR^iR^j$ . Em determinadas formas de realização,  $R^i$  é H. Em determinadas formas de realização,  $R^j$  é (alquilo 1-6C), por exemplo metilo. Noutras formas de realização,  $R^j$  é (alquilo 1-6C)O(alquilo 1-6), por exemplo (alquilo 1-6C)OMe. Noutras formas de realização,  $R^j$  é (alquilo 1-6C)OH, por exemplo (alquilo 1-6C)OH. Significados particulares de B incluem  $-C(O)NHMe$ ,  $-C(O)NHCH_2CH_2OMe$  e  $-C(O)NHCH_2CH_2OH$ . Um outro exemplo inclui  $-C(O)NMe_2$ .

Em determinadas formas de realização, B é C(O)-hetCyc<sup>3</sup>. Exemplos de hetCyc<sup>3</sup> incluem anéis heterocíclicos com 5-6 membros tendo 1-2 átomos independentemente seleccionados entre N e O. Significados particulares de B incluem as estruturas:



Em determinadas formas de realização, B é C(O)(alquilo 1-6C)hetCyc<sup>3</sup>. Em determinadas formas de realização, B é C(O)NH(alquilo 1-6C)hetCyc<sup>3</sup>. Exemplos de hetCyc<sup>3</sup> incluem anéis heterocíclicos com 5-6 membros tendo 1-2 átomos independentemente seleccionados entre N e O. Em determinadas formas de realização, hetCyc<sup>3</sup> está substituído com OH ou OMe. Um significado particular de B inclui a estrutura :



Em determinadas formas de realização, B é HetAr<sup>2</sup>. Exemplos de hetAr<sup>2</sup> incluem anéis heteroarilo com 5-6 membros tendo 1-2 átomos de azoto. Em determinadas formas de realização, hetAr<sup>2</sup> está substituído com -O(alquilo 1-6C), tal como metoxilo. Significados particulares de B incluem 3-piridilo, 4-piridilo e 4-metoxipirid-3-ilo. Outros exemplos incluem grupos piridilo opcionalmente substituídos com alquilo(1-6C), por exemplo metilo. Um exemplo particular inclui 4-metilpirid-3-ilo. Exemplos adicionais de B quando representado por hetAr<sup>2</sup> incluem grupos pirimidilo, tais como 2-pirimidilo e 5-pirimidilo.



Em determinadas formas de realização, B é  $SR^k$ . Em determinadas formas de realização,  $R^k$  é um anel carbocíclico com 3-6 membros. Noutras formas de realização,  $R^k$  é  $-(\text{alquilo } 1-6C)O(\text{alquilo } 1-6C)$ , e.g.,  $(\text{alquilo } 1-6C)OCH_3$ . Significados particulares de B incluem S-ciclo-hexilo e  $S(CH_2CH_2)OCH_3$ .

Em determinadas formas de realização, B é  $Ar^1$ . Em determinadas formas de realização,  $Ar^1$  é fenilo que não está substituído ou está substituído com OH,  $O-(\text{alquilo } 1-6C)$ ,  $C(O)_2(\text{alquilo } 1-6C)$  ou  $(\text{alquilo } 1-6C)NR'R''$ . Significados particulares de B incluem fenilo, hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metilamino)fenilo ou 4-(metoxicarbonil)fenilo.

Em determinadas formas de realização, B é  $-(\text{alquilo } 1-6)NR'R''$ . Significados particulares de incluem  $CH_2NHMe$  e  $CH_2NMe_2$ .

Em determinadas formas de realização, B é  $-SO_2N(\text{alquilo } 1-6)_2$ , por exemplo  $SO_2NMe_2$ .

Em determinadas formas de realização, B é  $\text{alquilo}(1-3C)$ . Um significado particular é etilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é seleccionado entre  $OR^h$ ,  $\text{alquilo}(1-3C)$ ,  $\text{hetAr}^2$  e  $\text{hetCyc}^4$ . Em determinadas formas de realização, B é seleccionado entre  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2(\text{ciclopropilo})$ , etilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-metilpirid-3-ilo, 2-pirimidilo, 5-pirimidilo,



Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é seleccionado entre  $OR^h$ .

Em determinadas formas de realização,  $R^h$  é (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), (alquilo 1-6C)-(cicloalquilo 3-6C), - (alquilo 1-6C)OH ou hetCyc<sup>4</sup>.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é seleccionado entre -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropilo),



Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é HetAr<sup>2</sup>.

Em determinadas formas de realização, B é um anel piridilo ou um anel pirimidilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é seleccionado entre 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo ou 2-pirimidilo.

Em determinadas formas de realização da Fórmula **I**, B é 3-piridilo.

Os compostos de Fórmula **I** incluem compostos nos quais:

A é -Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(hetCyc<sup>2a</sup>), -Z-(hetCyc<sup>2b</sup>), Z-R<sup>10</sup> ou Z-R<sup>11</sup>;

Z é O ou NH;

p é 0, 1 ou 2;

hetCyc<sup>2a</sup> é um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel, independentemente seleccionados entre N

e O, em que  $\text{hetCyc}^{2a}$  está opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ ;

$\text{hetCyc}^{2b}$  é um sistema de anel espirocíclico ou heterobícíclico, com ligação em ponte, com 7-12 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel, independentemente seleccionados entre N e O, em que  $\text{hetCyc}^{2b}$  está opcionalmente substituído com um ou mais grupos  $R^9$ ;

$R^{10}$  é alquilo 1-6C ou (alquilo 1-6C)NR'R'';

$R^{11}$  é (5-6C)ciclópico substituído com NR'R'';

B é OR<sup>h</sup>, alquilo(1-3C) ou piridilo;

$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$  e  $R^4$  são, independentemente, H ou F;

$R^3$  é H, F ou  $\text{hetAr}^3$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são, independentemente, H ou F;

cada  $R^9$  é independentemente seleccionado entre halogéneo, C(O)O(alquilo 1-6C), (alquilo 1-6C), OH e -O(alquilo 1-6C);

$R^h$  é (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C), um heterociclo com 5-6 membros tendo um átomo de oxigénio no anel ou ciclopropilmetilo;

$\text{hetAr}^3$  é um anel heteroarilo com 5-6 membros tendo 1-2 heteroátomos no anel, independentemente seleccionados entre N e O; e

$R'$  e  $R''$  são, independentemente, H ou alquilo(1-6C).

O termo "halogéneo", como aqui usado, inclui F, Cl, Br e I.

O termo "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" como aqui usado refere-se a radicais hidrocarboneto monovalentes, de cadeia linear ou ramificada, saturados, de um a seis átomos de carbono, respectivamente. Exemplos incluem, mas não se limitam a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo e 3,3-dimetil-2-butilo.

O termo "-(alquilo 1-6C) -(cicloalquilo 3-6C)" a um radical hidrocarboneto monovalente, de cadeia linear ou ramificada, saturado, de um a seis átomos de carbono, no qual um dos átomos de carbono está substituído por um grupo cicloalquilo com 3-6 membros.

Verificou-se que os compostos de acordo com a presente invenção são inibidores do receptor de tirosina quinase de classe 3 e são úteis no tratamento de cânceros, tais como câncero hematológicos (e.g., leucemias tais como LMA), câncero da mama, câncero do cólon, gliomas, fibrose (incluindo fibrose do fígado e fibrose do pulmão e esclerodermia).

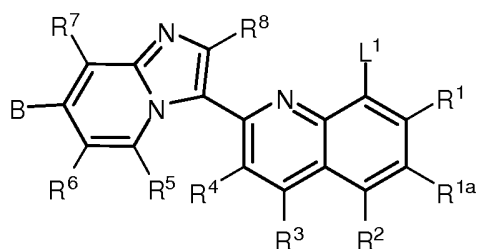
É de assinalar que alguns compostos de acordo com a invenção podem conter um ou mais centros de assimetria e podem portanto ser preparados e isolados numa mistura de isómeros, tal como uma mistura racémica, ou numa forma enantiomericamente pura.

É de assinalar ainda que os compostos de Fórmula **I** ou os seus sais podem ser isolados na forma de solvatos e, por conseguinte, qualquer um desses solvatos está incluído no âmbito da presente invenção.

Os compostos de Fórmula **I** incluem os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, os compostos de Fórmula **I** incluem também outros sais desses compostos que não são necessariamente sais farmaceuticamente aceitáveis e que podem ser úteis como intermediários para preparar e/ou purificar os compostos de Fórmula **I** e/ou para separar enantiômeros dos compostos de Fórmula **I**.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona um processo para preparar um composto de Fórmula **I** ou um seu sal como aqui definido que compreende:

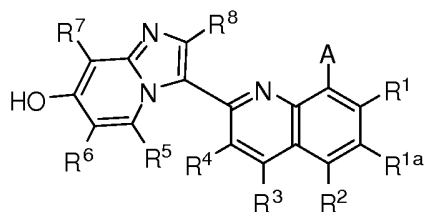
(a) para um composto de Fórmula **I** na qual A é -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(hetCyc<sup>2a</sup>), -NH-(hetCyc<sup>2b</sup>), NHR<sup>10</sup> ou NHR<sup>11</sup>, acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **II**



## **II**

na qual L<sup>1</sup> representa um grupo ou átomo rejeitado, a um composto tendo a fórmula NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(hetCyc<sup>2a</sup>), H<sub>2</sub>N-hetCyc<sup>2b</sup>, NH<sub>2</sub>R<sup>10</sup> ou NH<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, usando um catalisador de paládio e um ligante na presença de uma base; ou

(b) para um composto de Fórmula **I** onde B é OR<sup>n</sup>, fazer reagir um composto correspondente tendo a Fórmula **III**

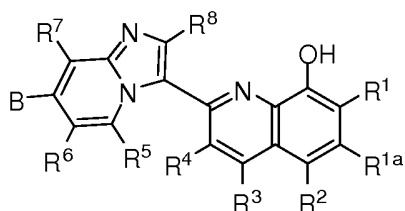


## **III**

com um composto de fórmula  $R^h-L^2$  na qual  $L^2$  representa um grupo rejeitado na presença de uma base; ou

(c) para um composto de Fórmula **I** onde B é  $OR^h$ , fazer reagir um composto correspondente tendo a Fórmula **III** com um composto tendo a fórmula  $R^h-OH$  na presença de um reagente de acoplamento; ou

(d) para um composto de Fórmula **I** na qual A é  $-O-(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $-O\text{-hetCyc}^{2b}$ ,  $OR^{10}$  ou  $OR^{11}$ , fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **IV**

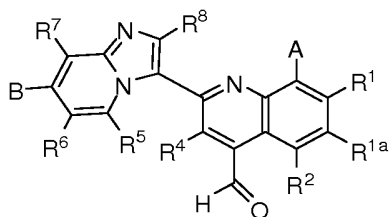


#### **IV**

com um composto correspondente tendo a fórmula  $HO-(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $HO\text{-hetCyc}^{2b}$ ,  $HOR^{10}$  ou  $HOR^{11}$  na presença de um agente de acoplamento e trifenilfosfina num solvente adequado; ou

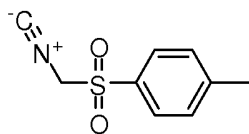
e) para um composto de Fórmula **I** na qual A é  $-O-(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ , fazer reagir um composto de Fórmula **IV** com um composto tendo a fórmula  $MeSO_2-O(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$  na presença de uma base; ou

(f) para um composto de Fórmula **I** na qual  $R^3$  é  $HetAr^3$  e  $hetAr^3$  é oxazolilo, realizar a ciclização de um composto tendo a fórmula **V**



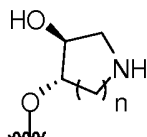
#### **V**

com um composto tendo a fórmula

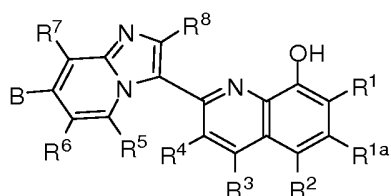


na presença de uma base; ou

(g) para um composto de Fórmula **I** na qual A é

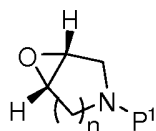


e n é 1 ou 2, fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **IV**



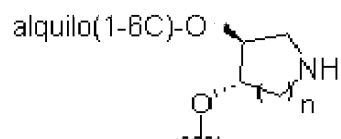
**IV**

com um composto tendo a fórmula

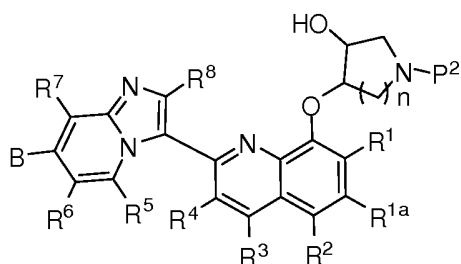


na qual n é 1 ou 2 e P<sup>1</sup> é um grupo protector de amina , na presença de uma base; ou

(h) para um composto de Fórmula **I** na qual A é:



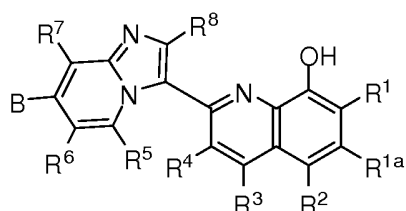
e n é 1 ou 2, fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **VII**



## VII

na qual  $n$  é 1 ou 2 e  $P^2$  é H ou um grupo protector de amina, com um composto tendo a fórmula (alquilo 1-6C) $L^3$  onde  $L^3$  é um átomo ou grupo rejeitado na presença de uma base; ou

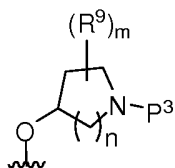
(i) para um composto de Fórmula **I** na qual A é O-(alquilo 1-6C)NR'R'', fazer reagir um composto tendo a fórmula **IV**



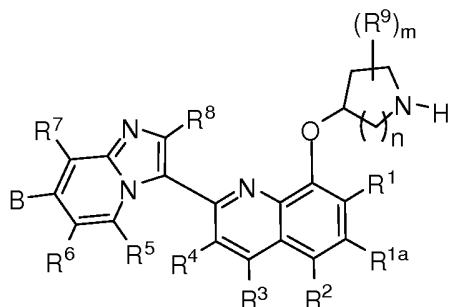
## IV

com um composto tendo a fórmula  $L^4$ -(alquilo 1-6C)NR'R'' na qual  $L^4$  é um átomo ou grupo rejeitado na presença de uma base e, opcionalmente, na presença de um catalisador de transferência de fase; ou

(j) para um composto de Fórmula **I** na qual A é:



e  $n$  é 1 ou 2,  $P^3$  é alquilo(1-6C), fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **VIII**





com um composto tendo a fórmula  $\text{HC(O)P}^{3a}$  onde  $\text{P}^{3a}$  é H ou alquilo(1-6C), na presença de um agente redutor; e

remover qualquer grupo ou grupos protectores e, opcionalmente, formar um sal.

Em referência ao método (a), o átomo rejeitado  $\text{L}^1$  pode ser, por exemplo, um halogéneo tal como Br ou I. Em alternativa,  $\text{L}^1$  pode ser um grupo rejeitado, tal como um grupo hidrocarbilsulfonilo, por exemplo, um grupo triflato, ou um grupo arilsulfonilo ou um grupo alquilsulfonilo, tal como um grupo mesilato ou um grupo tosilato. Catalisadores de paládio adequados incluem catalisadores de Pd(0) e de Pd(II), por exemplo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Ligandos adequados incluem rac-BINAP ou DIPHOS. A base pode ser, por exemplo, um carbonato ou alcóxido de metal alcalino, tal como por exemplo carbonato de cézio ou tert-butoxido de sódio. Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou p-dioxano) ou tolueno. O acoplamento de um composto de fórmula (II) com  $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$  pode realizar-se convenientemente a uma temperatura entre 0°C e o refluxo e, mais particularmente, ao refluxo.

Em referência ao método (b), o átomo rejeitado  $\text{L}^1$  pode ser, por exemplo, um halogéneo tal como Br, Cl ou I. Em alternativa,  $\text{L}^1$  pode ser um grupo rejeitado, Por exemplo um grupo arilsulfonilo ou um grupo alquilsulfonilo, tal como um grupo mesilato ou tosilato. A base pode ser, por exemplo, um carbonato ou hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou p-dioxano), DMF ou acetona. Pode realizar-se convenientemente a reacção a uma temperatura na gama de -78 a 100°C.

Em referência ao método (c), o reagente de acoplamento pode ser qualquer reagente(s) conhecido do perito na técnica, por exemplo, DEAD e  $\text{PPh}_3$ . Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano). Pode realizar-se convenientemente a reacção a uma temperatura na gama de  $-78$  a  $100^\circ\text{C}$ .

Em referência ao método (d), o reagente de acoplamento pode ser qualquer reagente(s) conhecido do perito na técnica, por exemplo, DEAD e  $\text{PPh}_3$ . Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano). Pode realizar-se convenientemente a reacção a uma temperatura na gama de  $-78$  a  $100^\circ\text{C}$ .

Em referência ao método (e), a base pode ser, por exemplo, um carbonato ou hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida ou acetona. Pode realizar-se convenientemente a reacção entre a temperatura ambiente e  $100^\circ\text{C}$ .

Em referência ao método (f), a base pode ser, por exemplo, um carbonato ou hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Solventes apropriados incluem álcoois como metanol. Pode realizar-se convenientemente a reacção entre a temperatura ambiente e  $100^\circ\text{C}$ .

Em referência ao método (g), a base pode ser, por exemplo, um carbonato ou hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida

ou acetona. Pode realizar-se convenientemente a reacção entre a temperatura ambiente e 100°C.

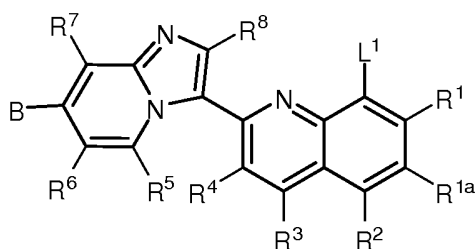
Em referência ao método (h), a base pode ser, por exemplo, um carbonato ou hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida ou acetona. O átomo rejeitado  $L^3$  pode ser, por exemplo, um halogéneo tal como Br, Cl ou I. Em alternativa,  $L^3$  pode ser um grupo rejeitado, por exemplo um grupo arilsulfoniloxi ou um grupo alquilsulfoniloxi, tal como um grupo mesilato ou tosilato.

Em referência ao método (i), a base pode ser, por exemplo, um hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de cézio. Solventes apropriados incluem solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetra-hidrofurano ou p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida ou acetona. O átomo rejeitado  $L^4$  pode ser, por exemplo, um halogéneo tal como Br, Cl ou I. Em alternativa,  $L^3$  pode ser um grupo rejeitado, por exemplo um grupo arilsulfoniloxi ou um grupo alquilsulfoniloxi, tal como um grupo mesilato ou tosilato. Opcionalmente, realiza-se a reacção na presença de um catalisador de transferência de fase, tal como iodeto de tetrabutílamónio. Pode realizar-se convenientemente a reacção a uma temperatura na gama entre a temperatura ambiente e 100°C.

Em referência ao método (j), agentes redutores adequados incluem reagentes boro-hidreto, tais como triacetoxiboro-hidreto de sódio ou cianoboro-hidreto de sódio.

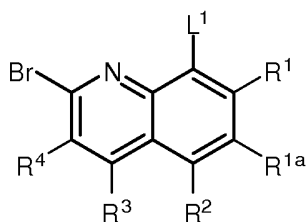
Grupos protectores de amina adequados para os métodos acima incluem todos os grupos protectores de amina adequados, por exemplo como descrito em Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Exemplos de grupos protectores de amina incluem grupos acilo e alcóxicarbonilo, tal como t-butoxicarbonilo (BOC).

Pode preparar-se um composto de Fórmula **II**

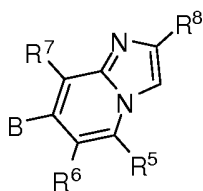


**II**

fazendo reagir a 2,8-dibromoquinolina correspondente tendo a fórmula



com o composto correspondente tendo a fórmula



usando um catalisador de paládio (tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) e um ligando de paládio (por exemplo rac-BINAP ou DIPHOS) na presença de uma base adequada, por exemplo um carbonato de metal alcalino ou uma base alcóxido (e.g., carbonato de cézio, carbonato de potássio ou terc-butóxido de sódio) num solvente adequado (tal como tolueno ou dioxano) a uma temperatura na gama de cerca da temperatura ambiente até ao refluxo.

Nc1cc(R5)c(R6)c(B)c(R7)n1

Como aqui usado, o termo tratamento inclui profilaxia, bem como tratamento de uma condição existente.

Exemplos de neoplasias hematológicas incluem, por exemplo, leucemias, linfomas (linfoma não Hodgkin), doença de Hodgkin (também designada linfoma de Hodgkin) mieloma, por exemplo, leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), leucemia pró-mielóide aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielóide crónica (LMC), leucemia neurológica crónica (LNC), leucemia indiferenciada aguda (LIA) linfoma anaplástico de células grandes (LACG), leucemia pró-linfocítica (LPL), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), LLA de células T adultas, LMA com mielodisplasia de tripla linhagem (LMA/MDST), leucemia de linhagem mista (LLM), síndromas mielodisplásicos (SMDPs), perturbações mieloproliferativas (PMP) e mieloma múltiplo (MM).

Exemplos particulares de cancros dependentes ou impulsionados por PDGFR que podem ser tratados com os compostos desta invenção incluem dermatofibrossarcoma protuberante (DFSB), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereossinofílico (SHE), glioblastoma multiforme (GBM) e tumores do estroma gastrointestinal (TEGI).

Os inibidores de FLT3 podem também ser úteis para tratar doenças auto-imunes, tais como rejeição ao transplante de medula óssea, rejeição de órgãos sólidos após transplante, espondilite anquilosante, artrite, anemia aplástica, doença de Behcet, doença de Graves, anemia hemolítica, síndrome hyper IgE, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), esclerose múltipla (EM), artrite reumatóide, granulomatose de Wegener, diabetes Mellitus de tipo 1, miastenia *gravis* e psoríase.

Compostos particulares desta invenção são inibidores de Pim-1 e por conseguinte são úteis no tratamento de doenças e perturbações mediadas por Pim-1, tais como cancros e cancros hematológicos.

Assim, um outro aspecto desta invenção proporciona um método de tratamento de doenças ou condições médicas num mamíferos mediadas por um receptor de tirosina quinase de classe 3 e/ou classe 5, compreendendo administrar ao referido mamífero um ou mais compostos de Fórmula **I**, ou um seu sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, numa quantidade eficaz para tratar ou prevenir a referida perturbação.

Os termos "quantidade eficaz" significam uma quantidade de composto que, quando administrada a um mamífero que necessita desse tratamento, é suficiente para (i) tratar ou prevenir uma doença, condição ou perturbação específica mediada por um receptor de tirosina quinase de classe 3, (ii) atenuar, melhorar ou eliminar um ou mais sintomas da doença, condição ou perturbação específica ou (iii) prevenir ou atrasar o aparecimento de um ou mais sintomas da doença, condição ou perturbação específica aqui descrita.

A quantidade de um composto de Fórmula **I** que corresponderá a essa quantidade irá variar consoante factores tais como o composto específico, o estado da doença e a sua gravidade, a identidade (e.g., peso) do mamífero a necessitar de tratamento, mas pode todavia ser determinada de forma rotineira por um perito na técnica.

Como aqui usado, o termo "mamífero" refere-se a um animal de sangue quente que esteve ou está em risco de desenvolver uma doença aqui descrita e inclui, mas não se limita a, porquinhos da índia, cães, murídeos, hamsteres e primatas, incluindo humanos.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais fármacos suplementares, por exemplo um composto anti-inflamatório, um composto anti-fibrótico, ou um quimioterapêutico que funcionam pelo mesmo mecanismo de acção ou por um mecanismo de acção diferente.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via conveniente, e.g. pelo tracto gastrointestinal (e.g. rectal ou oralmente), pelo nariz, pulmões, musculatura ou vasculatura ou transdérmica ou dermicamente. Os compostos podem ser administrados em qualquer forma de administração adequada, e.g. comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, pulverizações, supositórios, géis, emulsões, emplastros, etc. Estas composições podem conter componentes convencionais em preparações farmacêuticas, e.g. diluentes, veículos, modificadores de pH, adoçantes, agentes de volume e outros agentes activos. Se se pretende administração parenteral, as composições serão estéreis e numa forma de solução ou suspensão adequada para injeção ou infusão. Essas composições constituem um outro aspecto da invenção.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula **I** ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como definido aqui anteriormente. Numa forma de realização, a composição farmacêutica inclui o composto de Fórmula **I** juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilizar em terapia, tal como o tratamento de uma condição mediada por um receptor de tirosina quinase de classe 3.



Em determinadas formas de realização, a invenção proporciona um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilizar no tratamento de cancro.

Em determinadas formas de realização, a invenção proporciona um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilizar no tratamento de fibrose.

Em determinadas formas de realização, a invenção proporciona um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilizar no tratamento de esclerodermia.

De acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilizar em terapia, tal como no tratamento de um estado mediado por Pim-1.

De acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para tratar um estado mediado pelo receptor de tirosina quinase de classe 3.

De acordo com um outro aspecto, a invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula **I**, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para tratar um estado mediado por Pim-1.

### **Exemplos**

Os exemplos seguintes ilustram a invenção. Nos exemplos descritos abaixo, a menos que seja indicado de outro modo, todas as temperaturas são apresentadas em graus Celsius. Os reagentes foram adquiridos em fornecedores comerciais, tais como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI ou Maybridge, e

foram usados sem purificação adicional, a menos que seja indicado de outro modo. Os tetra-hidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloreto de metileno), tolueno e dioxano foram adquiridos na Aldrich em frascos selados certificados e usados tal e qual.

As reacções apresentadas abaixo realizaram-se geralmente sob uma pressão positiva de azoto ou árgon ou com um tubo de dessecação (salvo disposto em contrário), em solventes anidros, e os frascos reaccionais foram tipicamente equipados com septos de borracha para a introdução de substratos e reagentes através de seringa. O equipamento de vidro foi seco em estufa e/ou por exposição ao calor.

Os espectros de  $^1\text{H}$  RMN foram obtidos como soluções de  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  ou  $\text{d}_6$ -DMSO (apresentadas em ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) ou solvente residual ( $\text{CDCl}_3$ : 7,25 ppm;  $\text{CD}_3\text{OD}$ : 3,31 ppm;  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,79 ppm;  $\text{d}_6$ -DMSO: 2,50 ppm) como padrão de referência. Quando se refere a multiplicidade dos picos, usam-se as seguintes abreviaturas: s (singuleto), d (dubleto), t (triplete), m (multiplete), br (alargado), dd (dubleto de dubletos), dt (dubleto de tripletos). As constantes de acoplamento, quando fornecidas, são apresentadas em Hertz (Hz).

## **Exemplo A**

### Ensaio de PDGFR Celular

Avaliou-se a capacidade dos compostos desta invenção para inibirem a fosforilação de PDGFR induzida por PDGF usando células NIH3T3 de murídeo.

Adicionaram-se 25000 células em DMEM suplementado com 10% de soro de bovino fetal (SBF) a cada cavidade de uma placa de cultura celular de 96 cavidades enegrecida. Incubaram-se as

placas numa incubadora a 37°C/CO<sub>2</sub> a 5% durante 6-8 horas. Depois as placas foram lavadas e incubadas com DMEM sem soro e as células voltaram à incubadora a 37°C/CO<sub>2</sub> a 5% durante 16-20 horas.

Adicionaram-se as soluções do composto de teste a uma concentração final de DMSO a 0,5% e incubaram-se as células numa incubadora a 37°C/CO<sub>2</sub> a 5% durante 1 hora. Adicionou-se então o ligando PDGF-BB (75 ng/mL) e incubou-se durante 15 minutos. Lavaram-se as células com PBS e fixaram-se em formaldeído a 3,7% em PBS por 10 minutos. A isto seguiu-se lavagem em PBS/Triton X-100 a 0,2% e permeabilização em MeOH a 100% por 10 minutos. Saturaram-se as células em tampão de saturação Odyssey (LI-COR Biosciences) por 1 hora. Adicionaram-se às células anticorpos contra PDGFR $\beta$  fosforilado e PDGFR $\beta$  total e incubaram-se durante 3 horas. Depois de lavar com PBS/Triton X-100 a 0,2%, incubaram-se as células com anticorpos secundários com marcadores fluorescentes (cabra anti-coelho IgG-IRDye800 e cabra anti-ratinho IgG-Alexa Fluor 680) por mais uma hora. Lavaram-se então as células com PBS e analisaram-se quanto à fluorescência para ambos os comprimentos de onda utilizando o Sistema de Imagem por Infravermelho Odisseia (LI-COR Biosciences). O sinal do PDGFR fosforilado foi normalizado em relação ao sinal PDGFR total. Os compostos desta invenção apresentaram neste ensaio valores CI<sub>50</sub> inferiores a 10  $\mu$ M.

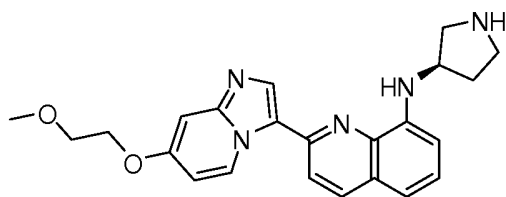
## **Exemplo B**

### Ensaio de FLT3 celular

Mediu-se a inibição do FLT3 fosforilado induzida pelo ligando FLT3 (FL) em células RS4;11 humanas como se segue. Colocaram-se as células em placas de 96 cavidades, de fundo em V, em RPMI/SBF a 10%, a uma concentração de 1 milhão de células/cavidade. Adicionaram-se os compostos diluídos numa

concentração final de DMSO a 0,5% durante uma hora. Adicionou-se o FL numa concentração final de 50 ng/ml. Após 15 minutos de incubação, as células foram granuladas por centrifugação e re-suspensas em tampão de lise. Detectou-se fosfo-FLT3 pelo procedimento ELISA padrão (R&D Systems; DYC368). Em resumo, após 20 minutos em gelo, adicionou-se o lisato a placas de 96 cavidades revestidas com anticorpo de captura para FLT3 total. Detectou-se fosfo-FLT3 pela adição de anticorpo contra fosfo-tirosina conjugada à HRP. Após adição de substrato e solução de paragem, leu-se o sinal a A450. Os compostos desta invenção apresentaram neste ensaio valores  $CI_{50}$  inferiores a 10  $\mu M$ .

### Exemplo 1



(R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina

Etapa 1A: Preparação de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Arrefeceu-se uma mistura de 2-cloro-4-nitropiridina (43,6 g, 275,0 mmol) e 2-metoxietanol (325,6 ml, 425 mmol) para 0°C. Adicionou-se 2-metilpropan-2-olato de potássio (35,73 g, 302,5 mmol) e agitou-se a mistura resultante enquanto se aquecia para a temperatura ambiente ao longo de 2 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, seguida de diluição com 500 ml de água. Extraiu-se a mistura resultante duas vezes com 250 ml de diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre  $MgSO_4$  e concentraram-se sob pressão reduzida para produzir o composto desejado como um óleo dourado, (50,2 g, rendimento de 97 %) detectado por EM com IQPA (+) m/z 188 e 189,9 (M+1 de cada isótopo).

Etapa 1B: Preparação de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina:  
Faz-se passar um fluxo estável de azoto através de uma mistura de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (50,17 g, 267,4 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (4,897 g, 5,348 mmol), XPHOS (5,099 g, 10,70 mmol) tetra-hidrofurano (445,7 ml) por 10 minutos. Adicionou-se à mistura desgaseificada bis(trimetilsilil)amida de lítio (561,5 ml, 561,5 mmol). Depois da adição, aqueceu-se a mistura resultante para 60°C por 18 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e dilui-se com ácido clorídrico 1 N (200 mL). Lavou-se a solução resultante duas vezes com 500 ml de éter metil-terc-butílico. O pH da camada aquosa foi levado para 11 com NaOH 6 N e extraiu-se com diclorometano (3 x 500 ml). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentraram-se sob pressão reduzida para dar o composto de título, (35 g, rendimento de 78 %) detectado por EM com IQPA (+) m/z 169 (M+1).

Etapa 1C: Preparação de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina: Aqueceu-se uma mistura de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (20,0 g, 119 mmol), 2-cloroacetaldeído (32,2 ml, 250 mmol) e tetra-hidrofurano (100 mL), num tubo selado, para 75°C durante 3 dias. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e dissolveu-se em acetato de etilo. Lavou-se a solução resultante duas vezes com bicarbonato de sódio. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentraram-se sob pressão reduzida para dar o composto de título (23,5 g, rendimento quantitativo) detectado por EM com IQPA (+) m/z 193 (M+1).

Etapa 2A: Preparação de N-(2-bromofenil)cinamamida:  
Adicionou-se lentamente a uma mistura de 2-bromobenzonamina (200,0 g, 1163 mmol), piridina (188,1 ml, 2325 mmol) e diclorometano seco (1000 ml), a 0°C, cloreto de cinamoilo (193,7 g, 1163 mmol). Agitou-se a mistura resultante enquanto se aquecia para a temperatura ambiente durante a noite. Lavou-se a mistura resultante com bicarbonato de sódio (1000

ml), bissulfato de sódio a 10 % (1000 ml), bicarbonato de sódio (1000 ml) e salmoura (1000 ml). Secou-se a camada orgânica sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se sob pressão reduzida para dar o composto do título na forma de um sólido (172,3 mg, rendimento de 98%) detectado por EM com IES (+) m/z 224 e 226 (M+1 de cada isótopo).

Etapa 2B: Preparação de 8-bromoquinolin-2(1H)-ona: Deixou-se uma mistura de N-(2-bromofenil)cinamamida (172,3 g, 570,3 mmol), cloreto de alumínio (456 g, 342 mmol) e clorobenzene (1000 ml) sob agitação a 100°C por 7 horas, seguido de arrefecimento para a temperatura ambiente durante a noite. Verteu-se a mistura resultante sobre 2 kg de gelo e deixou-se aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora. Extraiu-se a mistura resultante com diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentraram-se sob pressão reduzida. Triturara-se os sólidos resultantes com 1000 ml de hexanos. Os sólidos foram secos em vácuo para dar o composto do título (83 g, rendimento de 65%) detectado por EM com IES (+) m/z 224 e 226 (M+1 de cada isótopo).

Etapa 2C: Preparação de 2,8-dibromoquinolina: Aqueceu-se uma mistura de 8-bromoquinolin-2(1H)-ona (5 g, 22 mmol) e tribrometo de fosforilo (13 g, 45 mmol) para 140°C durante três horas. Verteu-se a mistura resultante sobre 100 g de gelo e 100 ml de água. Agitou-se a mistura 1 hora e filtraram-se os sólidos resultantes para dar o composto do título (5,1 g, rendimento de 80 %) detectado por EM com IQPA (+) 286, 288 e 290 (M+1 de cada combinação de isótopo).

Etapa 2D: Preparação de 8-bromo-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Aqueceu-se uma mistura de 2,8-dibromoquinolina (22,4 g, 78,0 mmol), 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina (15,0 g, 78,0 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (4,51 g, 3,90 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (21,6 g, 156 mmol) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,876 g, 3,90 mmol), dioxano (312 mL) e água (3 ml)

para 100°C durante 18 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com diclorometano (500 ml) e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e adicionou-se ao óleo resultante acetato de etilo (100 ml) e éter metil-terc-butílico (100 ml). Agitou-se a mistura resultante durante a noite. A filtração para recolher os sólidos resultantes conduziu ao composto do título (22,2 g, rendimento de 72 %) detectado por EM com IES (+) m/z 398 e 400 (M+1 de cada isótopo).

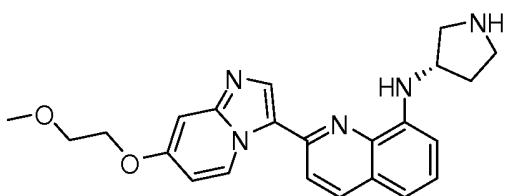
Etapa 2E: Preparação de (S)-terc-butyl-3-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato: Fez-se passar um fluxo de árgon através de uma mistura de 8-bromo-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (0,100 g, 0,2511 mmol), 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,05537 ml, 0,3264 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1145 g, 0,3515 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01127 g, 0,05022 mmol) e rac-BINAP (0,01564 g, 0,02511 mmol) em tolueno (1 mL) durante 15 minutos. Aqueceu-se a mistura para 100°C durante 18 horas. Deixou-se então a mistura arrefecer para a temperatura ambiente e adicionou-se diclorometano. Após agitação durante 30 minutos, filtrou-se a mistura resultante e concentrou-se o filtrado para dar o composto do título na forma de um óleo. Detectou-se por EM com IQPA (+) m/z 504,1 (M+1).

Etapa F: Preparação de (R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina:

Adicionou-se a uma solução de 3-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,127 g, 0,252 mmol), em diclorometano (2 mL), ácido trifluoroacético (0,389 ml, 5,04 mmol). Agitou-se a mistura resultante por 2 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional de diclorometano sob pressão reduzida e depois diluiu-se com diclorometano. Lavou-se a solução

resultante duas vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio e duas vezes com uma solução de salmoura. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna *flash* (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1 para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1 para CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) produziu o composto do título (53 mg, rendimento de 52 %) detectado por EM com IQPA (+) m/z 404,3 (M+1).

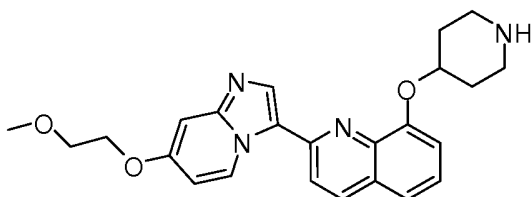
### Exemplo 2



(S)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina

Preparada de acordo com o procedimento do exemplo 1 usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo em vez de 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 404,3 (M+1).

### Exemplo 3



2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolína

Etapa A: 8-(terc-butildimetilsililoxi)quinolína-2-carbaldeído: Dissolveram-se 8-hidroxiquinolína-2-carbaldeído (5,00 g, 28,9 mmol) e imidazol (4,32 g, 63,5 mmol) em



diclorometano (50 mL) sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> seco. Arrefeceu-se então a mistura reaccional para 0°C e adicionou-se terc-butilclorodimetilsilano (4,94 g, 31,8 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante a noite, à temperatura ambiente e depois repartiu-se entre diclorometano e água. Lavou-se a camada orgânica com água e NaHCO<sub>3</sub> saturado aquoso, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia *flash* (hexanos/diclorometano 2:1 seguido de hexanos/ diclorometano 1:1) produziu 6,50 g, 78% do produto desejado na forma de um óleo.

Etapa B: (E)-8-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2-metoxivinil)quinolina: Suspendeu-se cloreto de metoximetil-trifenilfosfônio (3,94 g, 11,5 mmol) em THF anidro (25 mL) sob uma atmosfera de N<sub>2</sub> seco. Após arrefecimento para 0°C, adicionou-se terc-butoxido de potássio (1,41 g, 12,5 mmol). Agitou-se a solução a 0°C por 5 minutos, depois aqueceu-se para a temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se 8-(terc-butildimetilsililoxi)quinolina-2-carbaldeído (3,00 g, 10,4 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite e depois concentrou-se sob vácuo. Adicionou-se éter dietílico (200 mL) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora e depois filtrou-se. Lavou-se o precipitado com éter dietílico e recolheu-se o filtrado que se concentrou sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo resultante em éter dietílico (50 mL) ao qual se adicionou hexanos (50 mL). Agitou-se a mistura por 1 hora e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob vácuo para dar 3,12 g, 95% do produto desejado na forma de uma mistura de isómeros cis/trans.

Etapa C: 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Dissolveu-se (E)-8-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2-metoxivinil)quinolina (1,90 g, 6,02 mmol) numa solução de THF (20 mL) e água (3 mL). Adicionou-se à mistura reaccional N-bromosuccinimida (1,13, 6,32 mmol).

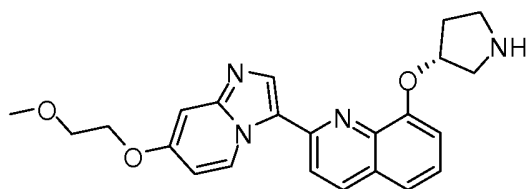
Após se ter considerado a reacção completa (monitorizado por EM), adicionou-se 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (1,01 g, 6,02 mmol). Então, aqueceu-se a mistura reaccional para a temperatura de refluxo por 5 horas e depois arrefeceu-se para a temperatura ambiente. À mistura reaccional adicionou-se 10 ml de fluoreto de tetrabutylamónio 1,0 M em THF. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora e depois diluiu-se com água. Extraíu-se a mistura com 1:4 de acetato de isopropilo:diclorometano. Secou-se a fase orgânica combinada (sulfato de sódio), filtrou-se e condensou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia *flash*, eluindo com um gradiente de EtOAc a 100 % até MeOH a 10 % (NH<sub>4</sub>OH a 6% em massa)/EtOAc para obter 700 mg do produto desejado na forma de um sólido vermelho.

Etapa D: 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:  
Combinaram-se 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,030 g, 0,0895 mmol), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,0198 g, 0,0984 mmol), trifenilfosfina (0,0352 g, 0,134 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (0,0211 ml, 0,134 mmol) em THF anidro (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente, depois dilui-se com EtOAc e lavou-se com NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (diclorometano seguido por diclorometano/MeOH 40:1) que produziu 29,0 mg do produto desejado como um resíduo castanho.

Etapa E: 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina: Adicionou-se ácido trifluoroacético (0,0862 ml, 1,12 mmol) a uma solução de 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,029 g, 0,0559 mmol) em diclorometano (0,50 mL). Após agitação

durante a noite à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e dividiu-se entre diclorometano e NaHCO<sub>3</sub> saturado. Lavou-se a camada orgânica com NaHCO<sub>3</sub> saturado e salmoura, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (diclorometano/MeOH 40:1 seguido por diclorometano/MeOH 5:1 seguido por diclorometano/MeOH 2:1) produzindo 10,0 mg do composto desejado. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 419,2 (M+1).

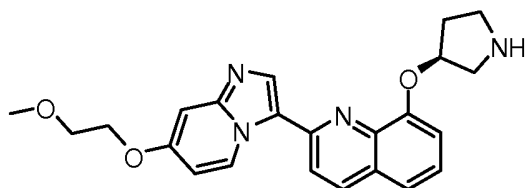
#### Exemplo 4



(R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo em vez de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 405,2 (M+1).

#### Exemplo 5

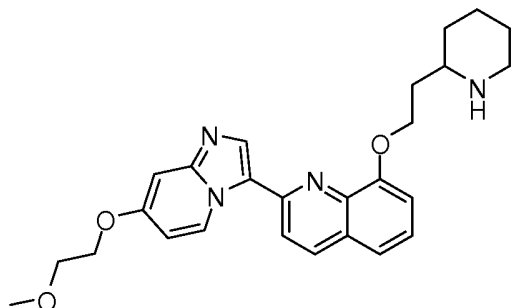


(S)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-iloxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo em vez de

4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 405,2 (M+1).

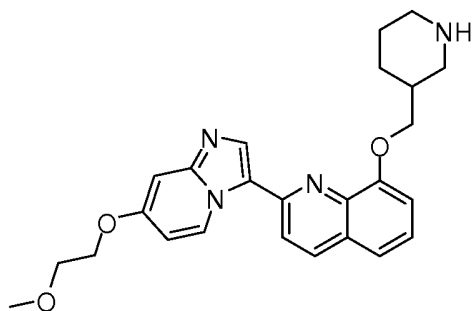
#### Exemplo 6



2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(2-(piperidin-2-il)etoxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o 2-(piperidin-2-il)etanol protegido com amina apropriada. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 447,3 (M+1).

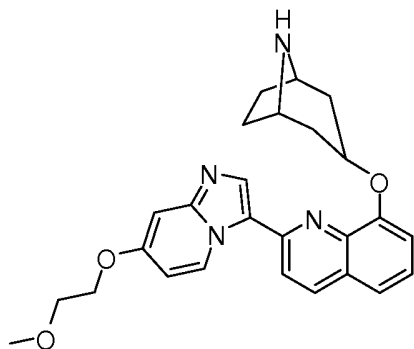
#### Exemplo 7



2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o piperidin-3-ilmetanol protegido com amina apropriada. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 433,3 (M+1).

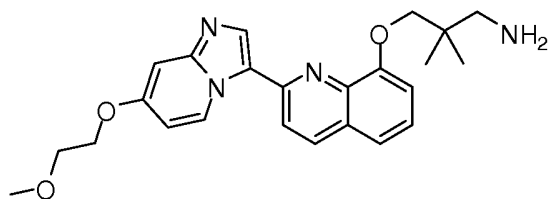
#### Exemplo 8



8-(8-Azabíciclo[3.2.1]octan-3-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o 8-azabíciclo[3.2.1]octan-3-ol protegido com amina apropriada. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 445,2 (M+1).

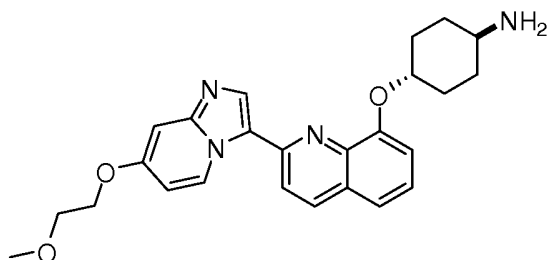
#### Exemplo 9



3-(2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-2,2-dimetilpropan-1-amina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol protegido com amina apropriada. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 421,2 (M+1).

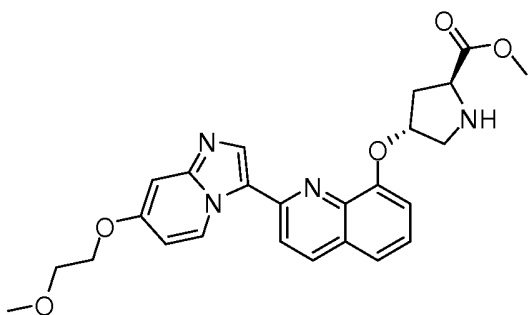
#### Exemplo 10



(1R, 4R)-4-(2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)ciclo-hexanamina

Preparada de acordo com o procedimento do exemplo 3 usando o (1R,4R)-4-aminociclo-hexanol protegido com amina apropriada. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 433,1 (M+1).

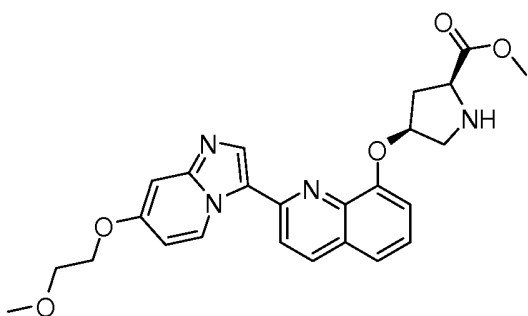
#### Exemplo 11



4-(2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo protegido com amina apropriada. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 463,2 (M+1).

#### Exemplo 12

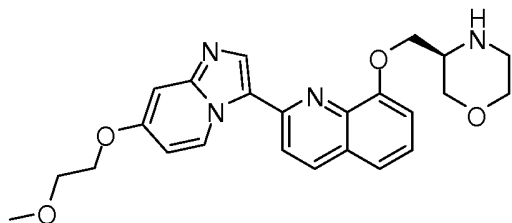


4-(2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo

protegido com amina apropriada. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 463,2 (M+1).

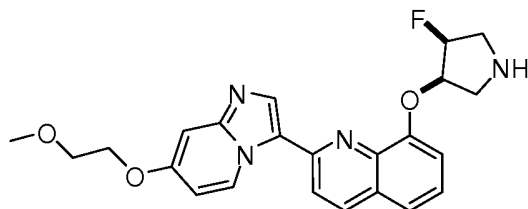
### Exemplo 13



(S)-3-((2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metilo)morfolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 3 usando o (R)-morpholin-3-ilmetanol protegido com amina apropriada. Detectado por MS com IES (+) m/z 435,2 (M+1).

### Exemplo 14



Sal cloridrato de 8-((cis)-4-fluoropirrolidin-3-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa A: Preparação de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzilo: Adicionaram-se 2,5-di-hidro-1H-pirrole-1-carboxilato de benzilo (11,0 g, 54,1 mmol, disponível comercialmente em Aldrich) e ácido 3-clorobenzoperoxóico (17,3 g, 70,4 mmol) a 150 mL de clorofórmio e aqueceram-se para 46°C durante 20 horas. Arrefeceu-se a mistura, adicionou-se diclorometano e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraram-se e

concentraram-se para dar 10,5 g (88% de rendimento isolado) do produto desejado na forma de um óleo que foi usado directamente na etapa seguinte.

Etapa B: Preparação de 3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo: Adicionaram-se 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de benzilo (10,5 g, 47,9 mmol) e fluoreto de piridina-hidrogénio (14,2 g, 144,0 mmol) a uma garrafa de teflon contendo diclorometano e agitaram-se vigorosamente durante a noite. Após 20 horas, a reacção foi lenta e cuidadosamente terminada com excesso de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , ao longo de vários minutos, e deixada sob agitação por uma hora, depois isolou-se a camada orgânica e lavou-se com  $\text{NaHCO}_3$  e uma solução de salmoura. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtraram-se e evaporaram-se para dar um óleo. Purificou-se este óleo em bruto sobre sílica gel usando acetato de etil-hexano para produzir 2,0 g (17% de rendimento isolado) do produto desejado na forma de um óleo.

Etapa C: Preparação de 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo: Adicionou-se 3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo (2,0 g, 8,36 mmol) a diclorometano e arrefeceu-se para 0°C. Adicionaram-se sequencialmente cloreto de metanossulfonilo (1,30 mL, 16,7 mmol) e trietilamina (2,3 mL, 16,7 mmol) e deixou-se a mistura reaccional aquecer para a temperatura ambiente durante a noite, agitando vigorosamente. No dia seguinte, adicionou-se diclorometano e lavou-se a mistura reaccional com uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtraram-se e evaporaram-se. Purificou-se este óleo em bruto sobre sílica gel usando acetato de etilo e hexano para produzir 2,0 g (rendimento isolado de 70%) do produto desejado na forma de um óleo.

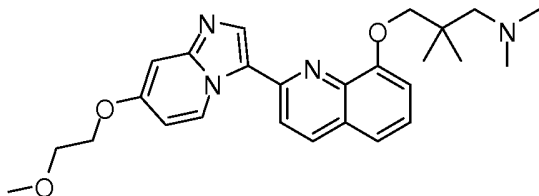


Etapa D: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (cis)-benzilo: Adicionou-se 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (1,75 g, 5,22 mmol), 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo (1,99 g, 6,3 mmol) e carbonato de cézio (3,40 g, 10,4 mmol) a um tubo selado contendo dimetilacetamida e aqueceu-se para 100°C durante a noite, com agitação. Removeu-se a dimetilacetamida por concentração sob vácuo e calor, adicionou-se clorofórmio e lavou-se cuidadosamente esta fase orgânica com água. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraram-se e evaporaram-se. Purificou-se o material em bruto sobre sílica gel usando uma solução a 6% de hidróxido de amónio em metanol e diclorometano, para dar três produtos principais que não puderam ser posteriormente separados por purificação em coluna (quinolina-fenol de partida, produto e subproduto não identificado). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 557,3 (M+1). Este material em bruto foi usado directamente na etapa de desprotecção.

Etapa E: Preparação do sal cloridrato de 8-((cis)-4-fluoropirrolidin-3-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Adicionou-se 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (cis)-benzilo em bruto (1,0 g, 2,0 mmol) e paládio sobre carvão (1 g, 50% numa base molar) a uma mistura de etanol e HCl a 1% (v/v) e colocou-se sob hidrogénio, num balão, sob forte agitação. Após 18 horas, passou-se a mistura em bruto através de Celite, enxaguou-se várias vezes com etanol e evaporou-se o filtrado recolhido. Purificou-se o material em bruto sobre sílica gel usando uma solução de hidróxido de amónio a 6% em metanol e diclorometano, para dar produto livre de base que, quando sujeito a HCl em diclorometano e precipitação subsequente em éter dietílico, rende 150 mg (rendimento isolado de 16%) de

produto altamente puro. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 423,3 (M+1).

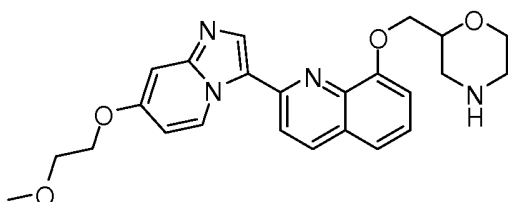
#### Exemplo 15



3-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-N,N,2,2-tetrametilpropan-1-amina

Preparada de acordo com o Exemplo 3, usando 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol em vez de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,15 mmol). Detectado por EM com IES (+) m/z 449,2 (M+1).

#### Exemplo 16

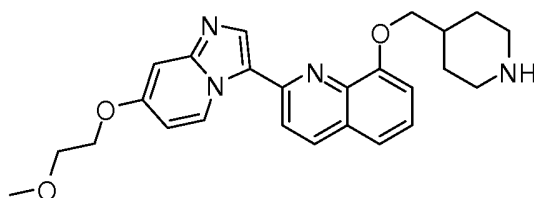


2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metilo)morfolina

Adicionou-se a uma solução de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol [preparado como no Exemplo 3, Etapa C; 50 mg, 0,15 mmol], em DMA anidra (2 mL), carbonato de cézio (150 mg, 0,45 mmol) seguido de 2-((metilsulfonilo)metilo)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,45 mmol). Agitou-se a mistura heterogênea a 100°C por 16 horas e deixou-se arrefecer. Tratou-se a mistura com água (20 mL) e extraiu-se com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água e salmoura, depois secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em

coluna *flash* usando eluição por gradiente (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para MeOH a 1%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para MeOH a 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer 2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)morpholina-4-carboxilato de terc-butilo como uma goma. Dissolveu-se esta goma em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) e tratou-se com TFA (1 mL). Após agitação durante 2 horas à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura. Triturou-se o resíduo com éter, filtrou-se e secou-se em vácuo para dar 29,1 mg (76%) do produto desejado na forma do seu sal de di-TFA em pó. Detectado por EM com IES (+) m/z 435,3 (M+1).

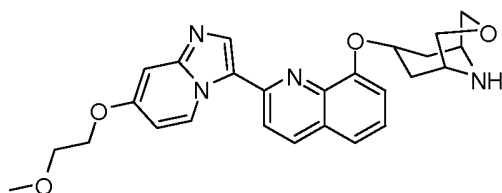
#### Exemplo 17



2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 16, usando 4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo em vez de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Detectada por EM com IES (+) m/z 433,1 (M+1).

#### Exemplo 18

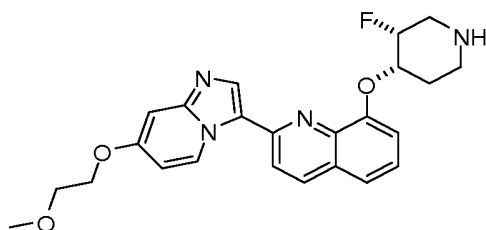


7-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano

Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 16, usando 7-(metilsulfoniloxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-

carboxilato de terc-butilo em vez de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 461,2 (M+1).

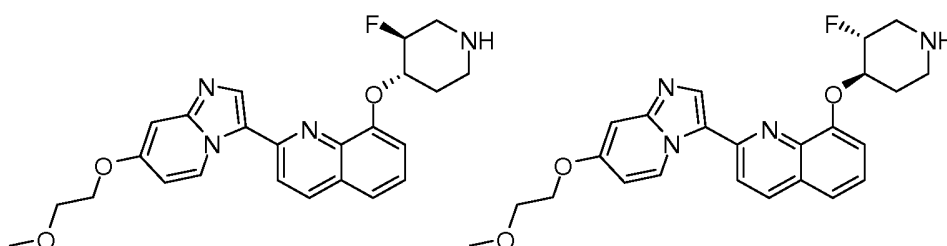
### Exemplo 19



8-((cis)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 16, usando 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo em vez de 2-((metilsulfoniloxi)metilo)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Detectada por EM com IES (+) m/z 437,2 (M+1).

### Exemplo 20



8-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina e 8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa A: Preparação de 4-(trimetilsililoxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo: Adicionou-se a uma solução de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de t-butilo

(52,6 g, 264 mmol), em DMF anidra (140 mL), TMSCl (40,2 mL, 317 mmol), seguido de trietilamina (88,3 mL, 634 mmol). Aqueceu-se a mistura heterogênea resultante para 80°C e agitou-se durante 16 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com hexanos (500 mL), lavou-se com NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 300 mL) e salmoura (200 mL), depois secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se para fornecer 68 g (95%) do produto desejado na forma de um óleo.

Etapa B: Preparação de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: A uma solução de 4-(trimetilsililoxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (64,4 g, 237 mmol) em ACN anidro (1,5 L), à temperatura ambiente, adicionou-se Selectfluor (92,5 g, 261 mmol) em porções, ao longo de 10 minutos, durante os quais se observa uma ligeira exotermia (para 40°C). Agitou-se a mistura durante duas horas, depois concentrou-se até à secura e dividiu-se entre EtOAc e salmoura. Extraíu-se a camada aquosa com EtOAc e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se para fornecer 51 g (99%) do produto desejado na forma de um sólido.

Etapa C: Preparação do cloridrato de 3-fluoropiperidin-4-ona: A uma solução turva de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (52,66 g, 242 mmol) em EtOAc (1 L) adicionou-se HCl 4 M/dioxano (303 mL, 1212 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Recolheu-se por filtração o precipitado resultante, lavou-se com EtOAc e secou-se *in vacuo* para fornecer 37 g (99%) do produto desejado na forma de um sólido.

Etapa D: Preparação de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: A uma suspensão de cloridrato de 3-fluoropiperidin-4-ona (35,66 g, 232,2 mmol) em THF (800 mL), a 0°C, adicionou-se uma solução de NaHCO<sub>3</sub>

(46,81 g, 557.3 mmol) em água (800 mL). Depois da maioria do borbulhamento ter desaparecido, tratou-se a solução resultante como uma solução de carbonocloridato de naftalen-2-ilmetilo (56,36 g, 255,4 mmol) em THF (300 mL) gota a gota, ao longo de 30 minutos. Deixou-se a mistura aquecer para a temperatura ambiente durante 16 horas com agitação vigorosa. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, depois secaram-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se. Triturou-se o resíduo com metanol, filtrou-se o sólido resultando e secou-se *in vacuo* para fornecer 41,8 g (60%) do produto desejado na forma de um pó de cor creme.

Etapa E: Preparação de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo: A uma suspensão de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (41,75 g, 138,6 mmol) em THF anidra (800 mL), a 0°C, adicionou-se, gota a gota, L-Selectride (346 mL, 1,0 M, 346 mmol) ao longo de 30 minutos, durante os quais se formou uma solução amarela. Deixou-se a solução aquecer à temperatura ambiente e agitou-se por 16 horas. Arrefeceu-se a mistura para 0°C, depois tratou-se com metanol (160 mL) e NaOH 2 N (350 mL) seguido de adição gota a gota de  $\text{H}_2\text{O}_2$  a 30% (160 mL), durante a qual se observa exotermia. Após agitação a 0°C por mais uma 1 hora e depois à temperatura ambiente por 3 horas, extraiu-se a mistura com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo num filtro de sílica gel grande eluindo com hexanos:EtOAc, 1:1 para fornecer 26,78 g (64%) do produto desejado na forma de um sólido.

Separou-se uma amostra de 2 g do material da Etapa E por CLAR quiral (3 cm x 250 mm Chiral Technologies coluna IA; fase móvel: etanol a 15%, hexanos a 85%; taxa de fluxo 28 mL/min; injeções 50 mg/mL; 254 e 220 nM) para fornecer o primeiro

pico de eluição (Pico 1, 616 mg, Tr 17,70 min) a >99% ee e o segundo pico de eluição (Pico 2, 639 mg, Tr 22,12 min) a >99% ee, ambos sólidos brancos. Ao material obtido do pico 1 foi arbitrariamente atribuído o 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-naftalen-2-ilmetilo. Ao material obtido do pico 2 foi arbitrariamente atribuído o 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-naftalen-2-ilmetilo.

Etapa F: Preparação de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-naftalen-2-ilmetilo e 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-naftalen-2-ilmetilo: A uma solução de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (Pico 1), (616 mg, 2,03 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (30 mL), a 0°C. adicionou-se trietilamina (368 µL, 2,64 mmol), seguida de cloreto de mesilo (173 µL, 2,23 mmol). Deixou-se a mistura aquecer lentamente para a temperatura ambiente ao longo de 16 horas, depois tratou-se com Et<sub>3</sub>N (200 µL) e cloreto de mesilo (100 µL) e agitou-se durante mais 1 hora. Dividiu-se a mistura entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) e NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) e extraiu-se a camada aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (hexanos:EtOAc, 2:1) para fornecer 540 mg (70%) do produto desejado na forma de um sólido.

O composto da Etapa E, designado como Pico 2, (639 mg, 2,11 mmol) foi tratado do mesmo modo para fornecer 616 mg (77%) do produto desejado na forma de um sólido branco.

Etapa G: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-naftalen-2-ilmetilo

e de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (3R,4R)-naftalen-2-ilmetilo: A uma solução de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (preparado como no Exemplo 3, 390 mg, 1,16 mmol) em DMF anidra (5 mL) adicionou-se carbonato de cézio (1,14 g, 3,49 mmol), seguido de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (Pico 1) (532 mg, 1,40 mmol). Aqueceu-se a mistura heterogênea para 90°C e agitou-se durante 6 horas. Tratou-se a mistura, arrefecida com água, com água (50 mL) e extraiu-se com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, depois secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* usando gradiente de eluição (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para MeOH a 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer 293 mg (41%) do produto desejado do Pico 1 na forma de um vidro. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 621,2 (M+1).

Tratou-se o 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (Pico 2) (450 mg, 1,34 mmol) da mesma maneira para fornecer 325 mg (39%) do produto desejado do Pico 2 na forma de um vidro amarelo pálido. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 621,2 (M+1).

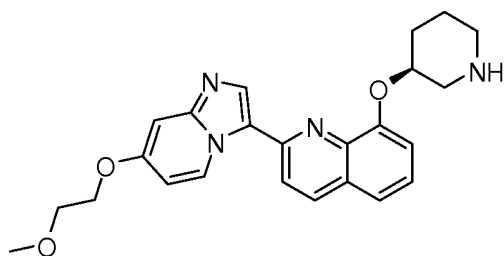
Etapa H: Preparação de 8-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina e de 8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: A uma solução de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetil (Pico 1) (293 mg, 0,47 mmol) numa mistura 1:1 de EtOH:EtOAc (20 mL) adicionou-se 10% Pd/C (húmido, tipo Degussa, 30 mg). Purgou-se a mistura com árgon e depois deixou-se a agitar sob um balão de H<sub>2</sub> por 16 horas. Tratou-se a mistura com mais 20 mg de catalisador recarregou-se e hidrogenou-se por mais 16 horas. Filtrou-se a mistura através



de papel GF e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* usando gradiente de eluição (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para MeOH a 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para 5% MeOH a 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer 128 mg (62%) do produto desejado na forma de um sólido detectado por EM com IQPA (+) m/z 437,2 (M+1).

Tratou-se o 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (Pico 2) (325 mg, 0,52 mmol) da mesma forma para fornecer 128 mg (56%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo pálido. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 437,2 (M+1). A análise CLAR quiral confirmou que os excessos enantioméricos (ee's) se mantiveram e que a ordem de eluição para os picos finais era consistente com a dos álcoois da Etapa E.

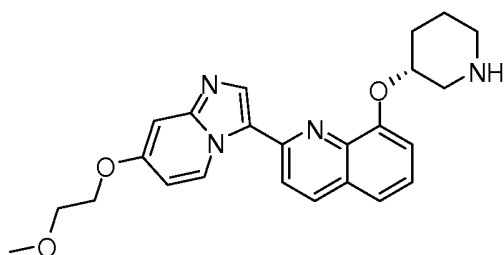
#### Exemplo 21



(S)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-3-iloxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 16, usando 3-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo em vez de 2-((metilsulfoniloxi)metilo)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Detectada por EM com IES (+) m/z 419,1 (M+1).

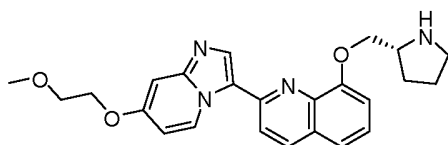
#### Exemplo 22



(R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-3-iloxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 16, usando 3-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo em vez de 2-((metilsulfoniloxi)metilo)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo. Detectada por EM com IES (+) m/z 419,1 (M+1).

### Exemplo 23



(R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolina

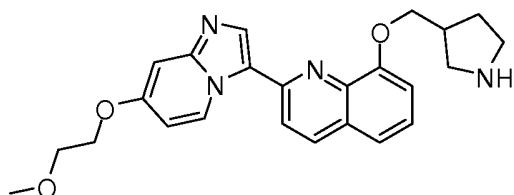
Etapa A: Preparação de 2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 14 Etapa D, usando 2-(tosiloximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo em vez de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo.

Etapa B: Preparação de (R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolina:

Dissolveu-se 2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metilo)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-

terc-butilo (241 mg, 0,47 mmol) em 10 mL de clorofórmio, seguido da adição de HCl 4,0 M em dioxano (4,65 ml, 9,3 mmol). Deixou-se a mistura reaccional agitar por 30 horas à temperatura ambiente, período durante o qual todo o material de partida se consumiu (por CF/CCF). Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo*, seguida de cromatografia em coluna *flash* (eluindo com um gradiente 1-20% de MeOH/DCM), fornecendo um óleo por concentração. Tratou-se o óleo em bruto com 1000  $\mu$ L de HCl 4,0 M em dioxano, fornecendo o produto desejado (80 mg, rendimento de 41 %). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 419,1 (M+1).

#### Exemplo 24

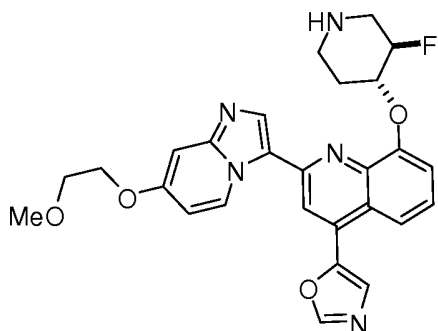


#### 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinolina

A uma solução de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol [preparado como no Exemplo 16; 204 mg, 0,61 mmol] em DMA anidra (5 mL) adicionou-se carbonato de céσιο (0,60 g, 1,8 mmol), seguido por 3-((metilsulfonilo)metilo)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (221 mg, 0,79 mmol). Agitou-se a mistura heterogénea a 70°C durante 20 horas e deixou-se arrefecer. Tratou-se a mistura com água (50 mL) e extraiu-se com clorofórmio e EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtraram-se e concentraram-se para fornecer o produto em bruto (386 mg, rendimento de 122%) na forma de um óleo viscoso. Detectado por EM com IES (+) m/z 519,1 (M+1). Dissolveu-se o óleo (315 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) e tratou-se com TFA (1 mL). Após 2 horas de agitação à temperatura ambiente,

concentrou-se a mistura. Tratou-se o resíduo com excesso (20 ml) de solução de bicarbonato de sódio saturada e extraiu-se a mistura resultante com clorofórmio e EtOAc. Tratou-se a mistura com água (20 mL) e extraiu-se com clorofórmio e EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e concentraram-se para fornecer um óleo viscoso. Purificou-se o óleo por cromatografia em coluna sobre sílica gel (elução com NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH-clorofórmio) para dar o composto do título (74 mg, 36% de rendimento durante as duas etapas) na forma de um sólido. Detectado por EM com IES (+) m/z 419,3 (M+1).

### Exemplo 25



5-(8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol

#### 1. Preparação de 2-etinil-6-metoxifenilcarbamato de terc-butilo

Etapa 1A: Preparação de 2-iodo-6-metoxifenilcarbamato de terc-butilo: A 2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (24,1 g, 108 mmol) em Et<sub>2</sub>O seco (100 mL), a -20°C, adicionou-se, gota a gota, terc-butil-lítio (140 mL, 237 mmol). A solução transparente tornou-se turva no fim da adição. Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas a -20°C, depois arrefeceu-se para -100°C com um banho de N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O líquido. Adicionou-se iodeto (27,4 g, 108 mmol) em Et<sub>2</sub>O (250 mL) à solução. Depois da adição de I<sub>2</sub>, aqueceu-se lentamente a mistura reaccional

para a temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se então  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (saturado, 200 mL) à mistura reaccional e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com  $\text{Et}_2\text{O}$  e secaram-se as camadas orgânicas combinadas ( $\text{MgSO}_4$ ), filtraram-se e concentraram-se. Adicionou-se DCM (50 mL), seguido de hexanos (200 mL). Concentrou-se a solução para remover o DCM. O produto precipitou e foi recolhido por filtração e lavado com hexanos (100 mL), para dar o produto em bruto (58%).

Etapa 1B: Preparação de 2-metoxi-6-((trimetilsilil)etinil)fenilcarbamato de terc-butilo:  
Adicionou-se trietilamina (3,60 g, 35,6 mmol) a 2-iodo-6-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (10,36 g, 29,67 mmol), etiniltrimetilsilano (3,20 g, 32,63 mmol), iodeto de cobre(I) (0,28 g, 1,48 mmol) e  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1,04 g, 1,48 mmol) em THF (100 mL), seguido de agitação durante a noite. Concentrou-se então a mistura reaccional em bruto que passou rapidamente por sílica gel com Hex/EtOAc 10:1 para dar o produto desejado (98%).

Etapa 1C: Preparação de 2-etinil-6-metoxifenilcarbamato de terc-butilo:  
Adicionou-se a 2-metoxi-6-((trimetilsilil)etinil)fenilcarbamato de terc-butilo (4,21 g, 13,2 mmol), em MeOH (30 mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9,11 g, 65,9 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, depois filtrou-se e lavou-se com DCM (50 mL). Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas e diluíram-se com DCM (20 mL), filtraram-se, lavaram-se uma segunda vez com DCM (50 mL), depois concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia *flash* através de um enchimento de sílica gel com Hexano/EtOAc 10:1 (500 mL), fornecendo o produto desejado (62%).

2. Preparação de N-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-N-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

Etapa 2A: Preparação de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: Dissolveram-se 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5,1 g, 33,9 mmol, Heterocycles 1991, p. 699) e 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (5,70 g, 33,9 mmol) em EtOH (50 mL) e aqueceram-se ao refluxo durante a noite. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto e purificou-se por cromatografia em coluna *flash* (EtOAc/MeOH 10:0 para 10:1) fornecendo o produto desejado (57%).

Etapa 2B: Preparação de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico: Adicionou-se a 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (5,01 g, 19,0 mmol) em THF/EtOH (32/6 mL) hidróxido de lítio (37,9 mL, 37,9 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante a noite. Adicionou-se HCl (57 mmol, 2M em éter) à mistura, seguido de concentração para dar o produto desejado.

Etapa 2C: Preparação de N-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-N-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a EDCI (2,196 g, 11,45 mmol) e HOBT-H<sub>2</sub>O (1,754 g, 11,45 mmol), em DMF (50 mL), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,480 g, 11,45 mmol), seguido da adição de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (1,117 g, 11,45 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante a noite, seguido de concentração para remover a DMF. Diluiu-se a mistura com NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL)/EtOAc (40 mL). Extraiu-se então a fase aquosa com EtOAc, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se para dar o produto desejado (72%).

### 3. Preparação de 5-(8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol

Etapa 3A: Preparação de 2-metoxi-6-(3-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-oxoprop-1-inil)fenilcarbamato de terc-butilo: Adicionou-se a 2-etinil-

6-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (1,77 g, 7,18 mmol), em THF (40 mL), butil-lítio (0,919 g, 14,4 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$  e agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Adicionou-se então N-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-N-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (1,67 g, 5,98 mmol) em THF (55 mL) à mistura reaccional, gota a gota. Após a adição, removeu-se o banho frio e aqueceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente. Depois de uma agitação 2 horas à temperatura ambiente, verteu-se a mistura reaccional para EtOAc (50 mL) e  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL) saturado frio. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com EtOAc, secou-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se. Triturou-se o resíduo com DCM para dar o produto na forma de um sólido. Concentrou-se a solução de DCM e purificou-se por cromatografia em coluna *flash* (EtOAc/MeOH 10:0 para 10:1) para dar o produto desejado.

Etapa 3B: Preparação de 4-iodo-8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Adicionou-se a 2-metoxi-6-(3-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-oxoprop-1-inil)fenilcarbamato de terc-butilo (2,51 g, 5,39 mmol) e iodeto de sódio (16,2 g, 108 mmol) ácido acético/ácido fórmico (5 mL/5 mL). Purgou-se o recipiente da reacção com  $\text{N}_2$  e aqueceu-se a  $60^{\circ}\text{C}$  por 3 horas. Então, arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e diluiu-se com  $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$  (50 mL/100 mL), seguido de extracção com DCM. Lavaram-se os orgânicos combinados  $\text{NaHCO}_3$  saturado, secaram-se sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (EtOAc/MeOH 10:1) para dar o produto desejado (92%).

Etapa 3C: Preparação de 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-vinilquinolina:

Adicionou-se a 4-iodo-8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (898 mg, 1,89 mmol), em NMP (10 mL),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (87 mg, 0,09 mmol),

trifuran-2-ilfosfina (88 mg, 0.37 mmol) e tributil(vinil)estanano (659 mg, 2,1 mmol). Purgou-se o frasco reaccional com N<sub>2</sub> e agitou-se a solução a 80°C por 2 horas. Diluiu-se a mistura reaccional em bruto com EtOAc (30 mL), depois lavou-se com H<sub>2</sub>O, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (EtOAc/Hexano 8:1) fornecendo o produto desejado (80%).

Etapa 3D: Preparação de 1-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)etano-1,2-diol: Adicionou-se, gota a gota, a 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-vinilquinolina (656 mg, 1,75 mmol) em DCM (20 mL), a 0°C, uma solução de cloreto de trietilbenzilamónio (504 mg, 2,62 mmol) e KMnO<sub>4</sub> (414 mg, 2,62 mmol) em DCM (40 mL) e agitou-se a mistura reaccional por 2 horas a 0°C. Aqueceu-se então a mistura reaccional para a temperatura ambiente e tratou-se com NaOH a 3% (30 mL). Filtrou-se a mistura através de celite e lavou-se com DCM (100 mL), seguido de extracção com DCM. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se para dar o produto desejado (44%).

Etapa 3E: Preparação de 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina-4-carbaldeído: Adicionou-se, gota a gota, a sílica gel (1,5 g) em DCM (5 mL) periodato de sódio (131 µl, 0,850 mmol), produzindo uma lama após a adição. Adicionou-se à lama 1-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)etano-1,2-diol (232 mg, 0,567 mmol) em DCM (3 mL), seguido de 30 minutos de agitação. A mistura foi então filtrada, lavada com DCM (10 mL) e concentrada para dar o produto desejado (100%).

Etapa 3F: Preparação de 5-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol:



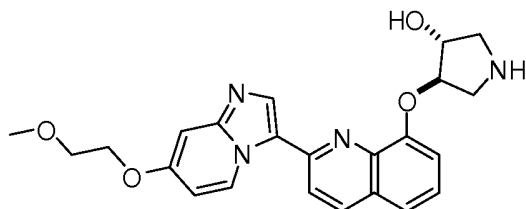
Adicionou-se a 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina-4-carbaldeído (210 mg, 0,556 mmol) e 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenzeno (130 mg, 0,668 mmol), em MeOH (5 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (154 mg, 1,11 mmol), seguido de aquecimento ao refluxo por 3 horas. Arrefeceu-se, então, a mistura reaccional para a temperatura ambiente, concentrou-se, filtrou-se e purificou-se por cromatografia em coluna *flash* (EtOAc/MeOH 10:1) fornecendo o produto desejado (73%). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 417,2 (M+1).

Etapa 3G: Preparação de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-ol: Adicionou-se a 5-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol (80 mg, 0,19 mmol), em DMF (3 mL), etanotiolato de sódio (162 mg, 1,9 mmol). Selou-se o tubo de reacção e aqueceu-se para 150°C por 2 horas. Arrefeceu-se, então, a mistura reaccional para a temperatura ambiente e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (DCM/MeOH 10:1) fornecendo o produto desejado (39%).

Etapa 3H: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo: Adicionou-se a 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-ol (9 mg, 0,02 mmol), em DMA (2 mL), 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo (13 mg, 0,04 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 mg, 0,07 mmol). Selou-se o tubo de reacção e aqueceu-se para 106°C por 4 horas. Arrefeceu-se, então, a mistura reaccional para a temperatura ambiente e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* (DCM/MeOH 10:1) fornecendo o produto desejado (3 %).

Etapa 3I: Preparação de 5-(8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol: Adicionou-se a 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo (4 mg, 0,007 mmol), em DCM (1 mL), TFA (1 mL), seguido de uma agitação de 30 minutos. Concentrou-se a mistura reaccional em bruto e purificou-se por cromatografia em coluna *flash* (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0.1) fornecendo o produto desejado (60%). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 504,2 (M+1).

### Exemplo 26



(trans)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-3-ol

1. Preparação de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo:

Etapa 1A: Preparação de 2,5-di-hidro-1H-pirrole-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: Adicionou-se clorocarbonato de naftalen-2-ilmetilo (31,93 g, 144,7 mmol) a uma solução de 2,5-di-hidro-1H-pirrole (10 g, 144,7 mmol) numa mistura 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 mL) e THF (400 mL). Agitou-se a mistura reaccional por 12 horas, condensou-se para um pequeno volume, diluiu-se com NaHCO<sub>3</sub> saturado, extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavou-se com HCl 1 N, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e condensou-se para fornecer 27,5 g do produto desejado na forma de um sólido.

Etapa 1B: Preparação de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: Adicionou-se mCPBA (4,203 g, 17,04 mmol) a uma solução de 2,5-di-hidro-1H-pirrole-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (2,15 g, 8,52 mmol) em clorofórmio (35 mL), agitou-se a mistura reaccional por 4 dias. Diluiu-se a mistura reaccional com NaHCO<sub>3</sub> saturado e clorofórmio e lavaram-se as camadas orgânicas com CHCl<sub>3</sub>, secaram-se sobre sulfato de sódio e condensaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de EtOAc 1%/DCM para EtOAc 15 %/DCM, para dar o produto desejado na forma de um sólido (1,0 g).

## 2. Preparação de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol

Etapa 2A: Preparação de 8-(benziloxi)quinolin-2-ol: A um frasco, adicionou-se quinolina-2,8-diol (20,0 g, 124,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,15 g, 124,1 mmol), brometo de benzilo (14,76 ml, 124,1 mmol) e DMF (124,1 ml, 124,1 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante para 65°C durante a noite. Verteu-se a mistura reaccional em 1000 ml de água e agitou-se durante 5 horas, filtraram-se os sólidos e depois lavaram-se com 1000 ml de éter dietílico para dar 26,5 g (rendimento de 85 %) do produto desejado.

Etapa 2B: Preparação de 8-(benziloxi)-2-cloroquinolina: Carregou-se um frasco com 8-(benziloxi)quinolin-2-ol (26,5 g, 105 mmol) e DCE (105 ml, 105 mmol). Adicionou-se cloreto de oxalilo (18,4 ml, 211 mmol), gota a gota, e depois adicionaram-se um par de gotas de DMF (0,5 ml, 105 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 85°C durante a noite, então arrefeceu-se para a temperatura ambiente e concentrou-se até à obtenção de um óleo. Adicionou-se DCM (300 mL) ao óleo e lavou-se a camada orgânica com 300 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Separaram-se as camadas e secou-se a fase orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se até à obtenção de um óleo.

Cristalizou-se o óleo a partir de tolueno para dar 28,4 g do produto desejado (rendimento quantitativo).

Etapa 2C: Preparação de 8-(benziloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Adicionaram-se 8-(benziloxi)-2-cloroquinolina (5,0 g, 18,5 mmol), 7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridina (3,56 g, 18,5 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,07 g, 0,927 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,12 g, 37,1 mmol) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,208 g, 0,927 mmol) a dioxano (74,1 ml, 18,5 mmol) e água (0,735 ml, 40,8 mmol) e aqueceu-se para 100°C durante a noite, sob azoto. Diluiu-se a mistura reaccional com DCM e adicionou-se carbono (5 g) seguido de filtração. Concentrou-se o filtrado e depois triturou-se com EtOAc/MTBE 1:1 (30 mL). Deixaram-se os sólidos resultantes agitar por 5 horas e depois filtraram-se para isolar o produto desejado na forma de um sólido (5,4 g, rendimento de 69%).

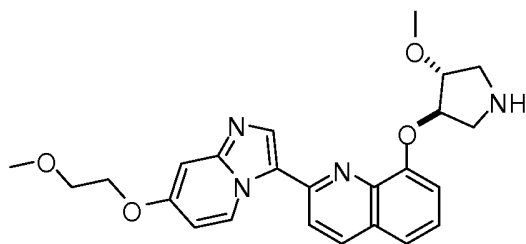
Etapa 2D: Preparação de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Suspendeu-se 8-(benziloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (5,00 g, 11,8 mmol) em MeOH (118 ml). Adicionaram-se formato de amónio (7,41 g, 117 mmol) e  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0,82 g, 0,59 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo por 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para 20°C e adicionou-se ácido fórmico à lama até aparecerem sólidos na solução. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se 100 ml de ácido fórmico a 10 % em metanol. Concentrou-se o filtrado até à obtenção de um óleo. Adicionou-se ao óleo um excesso de  $\text{NH}_3$  em metanol e concentraram-se os sólidos resultantes até à secura. Adicionou-se água e deixaram-se os sólidos sob agitação 1 hora (o pH era 6,5-7,0 medido com papel de pH). Recolheram-se os sólidos por filtração, retomaram-se em tolueno e concentraram-se até à secura. Secaram-se os sólidos sob vácuo por 12 horas para obter 3,8 g (rendimento de 96%) do produto desejado.

### 3. Preparação de (trans)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-3-ol

Etapa 3A: Preparação de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo: Adicionou-se  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,2201 g, 1,141 mmol) a uma solução de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,294 g, 0,878 mmol) e 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo (0,260 g, 0,966 mmol) em DMF (4,5 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional para 100°C durante a noite, depois arrefeceu-se e verteu-se para 30 mL de água gelada. Extraiu-se a mistura com IPA a 25 % em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio e condensou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de MeOH a 1 % para 25 % (com  $\text{NH}_4\text{OH}$  a 6%) em EtOAc, para recolher 223 mg do produto desejado. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 605,1 (M+1).

Etapa 3B: Preparação de (trans)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-3-ol: Carregou-se um frasco de 25 mL com 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0,100 g, 0,165 mmol), EtOH (1,6 mL), THF (1,6 mL), HCl 2 N (0,2 mL) e Pd/C a 10 % de tipo Degussa (0,018 g, 0,017 mmol), colocou-se a mistura reaccional sob um balão de  $\text{H}_2$  e agitou-se por 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional (papel GF/F), lavou-se o papel de filtro com HCl 2 N e THF, lavou-se a fase aquosa com DCM, neutralizou-se com  $\text{NaHCO}_3$  saturado e depois extraiu-se com DCM. Secou-se e condensou-se a camada orgânica para fornecer 14 mg do produto desejado. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 421,2 (M+1).

### **Exemplo 27**



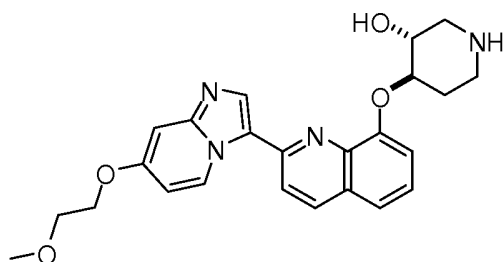
2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-4-metoxipirrolidin-3-iloxi)quinolina

Etapa A: Preparação de 3-metoxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo. Adicionou-se hidreto de sódio (0,017 g, 0,43 mmol) a uma solução de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0,117 g, 0,194 mmol) em DMF (1 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional para 0°C e agitou-se por 20 minutos. Adicionou-se iodometano (0,012 ml, 0,194 mmol) e removeu-se o banho de gelo. Agitou-se a mistura reaccional por 1 hora. Adicionou-se água e extraiu-se com CHCl<sub>3</sub>. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se e condensaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel para dar 54 mg do produto desejado. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 619,1 (M+1).

Etapa B: Preparação de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-4-metoxipirrolidin-3-iloxi)quinolina: Carregou-se um frasco com 3-metoxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0,054 g, 0,087 mmol), HCl 2 N (0,1 mL), THF (1 mL), EtOH (1 mL), e Pd/C a 10 % de tipo Degussa (0,0186 g, 0,0175 mmol), colocou-se a mistura reaccional sob um balão de H<sub>2</sub> e agitou-se por 3 horas. Neutralizou-se a mistura reaccional com NaHCO<sub>3</sub> saturado e filtrou-se (papel GF/F). Lavou-se o bolo de filtração com CHCl<sub>3</sub> e água. Separaram-se as camadas, lavou-

se a fase aquosa com clorofórmio e secou-se a fase orgânica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrou-se e condensou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel para dar 24 mg do produto desejado. Detectado por EM com IQPA (+)  $m/z$  435,2 (M+1).

### Exemplo 28



(trans)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-3-ol

Etapa A: Preparação de clorocarbonato de naftalen-2-ilmetilo: Tratou-se uma solução de (naftalen-2-il)metanol (51,2 g, 324 mmol) dissolvido em THF anidro (1 L) com fosgêneo (205 mL, solução em tolueno a 20 %, 388 mmol). Agitou-se a solução à temperatura ambiente por 45 minutos e depois concentrou-se para fornecer o produto desejado na forma de um sólido que se secou sob vácuo e se usou directamente na etapa seguinte.

Etapa B: Preparação de 5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: Dissolveu-se clorocarbonato de naftalen-2-ilmetilo (11,00 g, 49,85 mmol) em THF (25 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução arrefecida (0°C) de 1,2,3,6-tetra-hidropiridina (3,79 mL, 41,5 mmol) e  $\text{NaHCO}_3$  (4,18 g, 49,8 mmol) em água (88 mL). Formou-se imediatamente um precipitado, por conseguinte, após a adição, juntou-se mais THF (63 mL) para solubilizar a mistura reaccional. Retirou-se a solução do banho e aqueceu-se para a temperatura ambiente por 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e depois adicionou-se cloreto de metileno. Separou-se a mistura, lavou-se a camada aquosa com cloreto de metileno,

secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se *in vacuo* para dar o produto desejado na forma de um óleo (11 g).

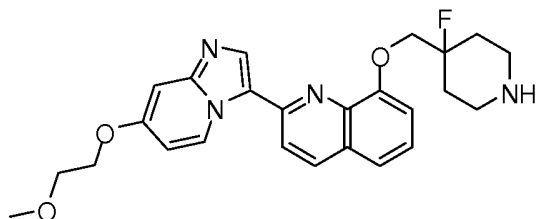
Etapa C: Preparação de 7-oxa-3-azabicciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: Adicionou-se uma suspensão de mCPBA (13,02 g, 58,13 mmol) em cloreto de metileno (50 mL), gota a gota, a uma solução arrefecida (0°C) de 5,6-di-hidropiridina-1(2H)-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (11 g, 41,5 mmol) dissolvido em cloreto de metileno (33 mL). Deixou-se a solução aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. A reacção foi terminada com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 5% e então separaram-se as camadas. Lavou-se a fase orgânica com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 5%, NaCl saturado, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se *in vacuo* (9,5 g).

Etapa D: Preparação de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo: Suspendeu-se 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,10 g, 0,309 mmol) em DMA (1,0 mL) e tratou-se com Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,201 g, 0,618 mmol). Após 10 minutos, adicionou-se 7-oxa-3-azabicciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (0,100 g, 0,355 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional para 90°C e agitou-se por 40 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e então adicionou-se, gota a gota, NH<sub>4</sub>Cl saturado (5 mL). Adicionou-se clorofórmio (25 mL) e separaram-se as camadas. Lavou-se a camada aquosa com CHCl<sub>3</sub> e secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 1 a 20% (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo para dar o produto desejado (111 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 619,2 (M+1).



Etapa E: Preparação de (trans)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-3-ol: Dissolveu-se 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0,045 g, 0,072 mmol) em EtOH a 95 %/acetato etilo (1:1, 2 mL) e tratou-se com Pd/C a 10% (tipo Degussa, 20 mg). Purgou-se a mistura reaccional com árgon, depois sujeitou-se a atmosfera de hidrogénio em pressão de balão. Após 19 horas, purgou-se a mistura reaccional com N<sub>2</sub>, tratou-se com catalisador fresco (ca. 5 mg) e voltou a sujeitar-se a atmosfera de hidrogénio por 5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma membrana de nylon (0,45 µM) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 1-20% (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo. Recuperou-se um sólido após concentração *in vacuo*. Dissolveu-se o sólido em MeOH (2 mL) e tratou-se com HCl a 4 M em dioxano (0,5 mL). Depois de agitar 10 minutos, concentrou-se a solução *in vacuo*, depois voltou a dissolver-se em MeOH e voltou a concentrar-se três vezes. Dissolveu-se o material em MeOH (1 mL), depois adicionou-se gota a gota a Et<sub>2</sub>O (40 mL). Formou-se um precipitado e, depois de agitar 20 minutos, recolheu-se esse precipitado por filtração, lavou-se com Et<sub>2</sub>O e secou-se sob uma protecção de azoto (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 10,72 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H) detectado por EM com IQPA(+) m/z 435,1 (M+1).

## Exemplo 29



8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa A: Preparação de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Dissolveu-se 4-etil-éster de ácido 4-fluoro-1-(1,1-dimetiletil)1,4-piperidina-dicarboxílico (0,40 g, 1,45 mmol) em THF (1,5 mL), arrefeceu-se para 0°C e tratou-se com hidreto de alumínio e lítio (1 M em THF, 2,90 ml, 2,90 mmol). Agitou-se a mistura reaccional a 0°C por 2 horas, depois aqueceu-se para a temperatura ambiente por 3 horas. A reacção foi terminada com adições sequenciais de água (110 µL), NaOH 15% (110 µL) e água (330 µL) e depois agitou-se por 20 minutos. Diluiu-se a lama com acetato de etilo e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar o produto desejado (0,303 g).

Etapa B: Preparação de 4-fluoro-4-((metilsulfonilo)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Dissolveu-se 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,150 g, 0,643 mmol) em diclorometano (1,8 mL) e arrefeceu-se para 0°C. Tratou-se a solução com trietilamina (0,134 ml, 0,964 mmol), seguida de cloreto de metanossulfonilo (0,0547 ml, 0,707 mmol). Agitou-se a mistura reaccional a 0°C por 2 horas, depois diluiu-se com cloreto de metileno, terminou-se a reacção com NH<sub>4</sub>Cl saturado e separou-se a mistura. Lavou-se a camada orgânica com NH<sub>4</sub>Cl saturado, NaHCO<sub>3</sub> a 6%, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto desejado (200 mg).

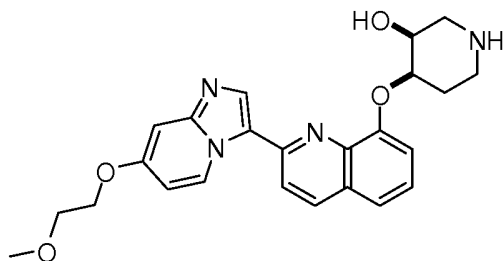
Etapa C: Preparação de 4-fluoro-4-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo:

Dissolveu-se 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0,050 g, 0,149 mmol) em DMA (0,5 mL) e tratou-se com  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,097 g, 0,29 mmol). Depois de agitar por vários minutos, adicionou-se 4-fluoro-4-((metilsulfoniloxi)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,053 g, 0,171 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional para 90°C por 40 horas. Toda a mistura reaccional foi aplicada a uma coluna de  $\text{SiO}_2$  e eluída com um gradiente de 1-20 % ( $\text{NH}_4\text{OH}$  a 6 % em MeOH)/acetato de etilo para dar o produto desejado (11 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 551,1 (M+1).

Etapa D: Preparação de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina:

Dissolveu-se 4-fluoro-4-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,011 g, 0,020 mmol) em dioxano (0,5 mL) e tratou-se com cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (0,126 mL, 0,504 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente por 24 horas. Concentrou-se a mistura *in vacuo*, voltou a dissolver-se e a concentrar-se a partir de MeOH três vezes. Carregou-se o material em bruto numa coluna de  $\text{SiO}_2$  e elidiu-se com um gradiente de 1 a 20% ( $\text{NH}_4\text{OH}$  a 6% em MeOH)/acetato de etilo para dar o produto desejado (3 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,67 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,29-4,16 (m, 3H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,23-3,10 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 2H), 0,93-0,81 (m, 1H). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 451,2 (M+1).

### Exemplo 30



(cis)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-3-ol

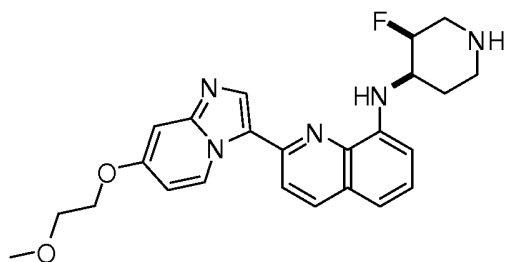
Etapa A: Preparação de 3-(benzoiloxi)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo:  
 Dissolveu-se 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (Exemplo 28, Etapas A-D; 0,075 g, 0,121 mmol) em THF (0,50 mL) e tratou-se com ácido benzóico (0,022 g, 0,181 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,036 g, 0,139 mmol) e azodicarboxilato de di-isopropilo (0,026 ml, 0,133 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 40 horas e depois toda a mistura reaccional foi aplicada a uma coluna de SiO<sub>2</sub> e eluída com um gradiente de 1-20% (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo (75 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 723,2 (M+1).

Etapa B: Preparação de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo:  
 Dissolveu-se 3-(benzoiloxi)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo (0,075 g, 0,103 mmol) em THF/MeOH/água (2:2:1, 0,5 mL) e arrefeceu-se para 0°C. Tratou-se a solução com LiOH-H<sub>2</sub>O (0,008 g, 0,2 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente por 5 dias. A reacção foi terminada com NH<sub>4</sub>Cl saturado e concentrou-se *in vacuo*. Diluiu-se o resíduo com CHCl<sub>3</sub> e separou-se. Extraiu-se a camada aquosa (pH ca. 8) mais 3 vezes com CHCl<sub>3</sub>. Secaram-se

as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o material por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 1-20% (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo para dar o produto desejado (31,2 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 619,1 (M+1).

Etapa C: Preparação de (cis)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-3-ol: Dissolveu-se 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo (0,030 g, 0,048 mmol) em EtOH (1 mL), tratou-se com paládio sobre carvão a 10% (tipo Degussa, 50 mg), colocou-se sob uma atmosfera de hidrogénio (pressão de balão) e agitou-se por 3 dias. Filtrou-se a mistura reaccional através de uma membrana de nylon e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se a mistura por CCF preparativa (10 cm x 20 cm x 0,5 mm) eluindo com 20% (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo. Dissolveu-se o produto recuperado em MeOH e tratou-se com HCl 4 M em dioxano, depois concentrou-se *in vacuo*. Voltou a dissolver-se o resíduo em MeOH e a concentrar-se três vezes. Suspendeu-se o resíduo em MeOH (0,3 mL) e adicionou-se, gota a gota, a Et<sub>2</sub>O (20 mL). Filtrou-se o sólido resultante e secou-se sob N<sub>2</sub> para dar o produto desejado (3 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 435,1 (M+1).

### Exemplo 31



N-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-amina

1. Preparação de trifluorometanossulfonato de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilo:

Etapa 1A: Preparação de 8-(benziloxi)quinolin-2-ol: Carregou-se um frasco com quinolina-2,8-diol (20,0 g, 124,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,15 g, 124,1 mmol), brometo de benzilo (14,76 ml, 124,1 mmol) e DMF (124,1 ml, 124,1 mmol). Aqueceu-se a mistura resultante a 65°C durante a noite, depois verteu-se para 1000 ml de água e agitou-se por 5 horas. Filtraram-se os sólidos e lavaram-se com 1000 ml éter dietílico para dar 26,5 g (rendimento de 85%) do produto desejado.

Etapa 1B: Preparação de 8-(benziloxi)-2-cloroquinolina: Carregou-se um frasco com 8-(benziloxi)quinolin-2-ol (26,5 g, 105 mmol) e DCE (105 ml, 105 mmol). Adicionou-se cloreto de oxalilo (18,4 ml, 211 mmol), gota a gota, seguido de algumas gotas de DMF (0,5 ml, 105 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional a 85°C durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à obtenção de um óleo. Adicionou-se DCM (300 mL) ao óleo e lavou-se a camada orgânica com 300 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Separaram-se as camadas e secou-se a fase orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se até à obtenção de um óleo. Cristalizou-se o óleo a partir de tolueno para dar 28,4 g do produto desejado (rendimento quantitativo).

Etapa 1C: Preparação de 8-(benziloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Adicionou-se 8-(benziloxi)-2-cloroquinolina (5,0 g, 18,5 mmol), 7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridina (3,56 g, 18,5 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,07 g, 0,927 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,12 g, 37,1 mmol) e Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,208 g, 0,927 mmol) a dioxano (74,1 ml, 18,5 mmol) e água (0,735 ml, 40,8 mmol) e aqueceu-se a mistura

reaccional a 100°C durante a noite, sob azoto. Diluiu-se a mistura reaccional com DCM e adicionaram-se 5 g de carbono, seguido de filtração. Concentrou-se a lama e triturou-se o filtrado com EtOAc/MTBE 1:1 (30 mL). Agitaram-se os sólidos resultantes por 5 horas e depois filtraram-se para isolar o produto desejado na forma de um sólido (5,4 g, rendimento de 69 %).

Etapa 1D: Preparação de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Suspendeu-se 8-(benziloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (5,0 g, 11,75 mmol) em MeOH (117,5 ml). Adicionaram-se formato de amónio (7,410 g, 117,5 mmol) e Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,8252 g, 0,5876 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo por 2 horas, depois arrefeceu-se para 20°C. Adicionou-se ácido fórmico à lama até surgirem sólidos na solução. Filtrou-se a mistura e lavou-se o papel de filtro com ácido fórmico a 10 % em metanol. Concentrou-se o filtrado até à obtenção de um óleo. Adicionou-se ao óleo um excesso de NH<sub>3</sub> em metanol e concentraram-se os sólidos resultantes até à secura. Adicionou-se água aos sólidos e agitou-se a lama 1 hora (o pH era 6,5-7,0 medido com papel de pH). Recolheram-se os sólidos por filtração, retomaram-se em tolueno e concentraram-se até à secura. Secaram-se os sólidos por secagem a vácuo por 12 horas para obter 3,8 g (rendimento de 96%) do produto desejado.

## 2. Preparação de N-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-amina

Etapa 2A: Preparação de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Dissolveu-se 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo [van Niel, M.B.; et al.; J. Med. Chem. **1999**, 42, 2087-2104] (52,27 g, 241 mmol) em MeOH anidro (600 mL), arrefeceu-se para 0°C e tratou-se em porções com boro-hidreto de sódio (37,8 g, 361

mmol) durante um período de 15 minutos. Após agitação a 0°C por 30 minutos, agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 4 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e dividiu-se o resíduo entre solução de cloreto de amônio saturada (400 mL) e EtOAc (400 mL). Extraíu-se a camada aquosa com EtOAc e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura (200 mL), secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se para dar o produto desejado na forma de um óleo espesso que solidifica lentamente até endurecer (52,7 g).

Etapa 2B: Preparação de 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo: Arrefeceu-se uma solução de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (52,76 g, 241 mmol), dissolvido em cloreto de metileno anidro (1 L), para 0°C e tratou-se com trietilamina (43,6 mL, 313 mmol), seguido de cloreto de metanossulfonilo (20,5 mL, 265 mmol). Deixou-se a solução aquecer lentamente para a temperatura ambiente e agitou-se por 14 horas. Dividiu-se a mistura entre NaHCO<sub>3</sub> saturado (400 mL) e cloreto de metileno (400 mL). Extraíu-se a camada aquosa com cloreto de metileno. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com HCl 1N e salmoura, secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel, eluindo com hexanos:EtOAc para dar o produto desejado (7,24 g).

Etapa 2C: Preparação de 4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo: Adicionou-se azida de sódio (4,045 g, 62,22 mmol) a uma solução de 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo (3,700 g, 12,44 mmol) dissolvido em DMF (25 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional para 115°C por 24 horas. Arrefeceu-se a mistura e diluiu-se com água e cloreto de metileno. Após separação, secou-se a camada orgânica sobre



Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo* para dar o produto desejado (rendimento quantitativo).

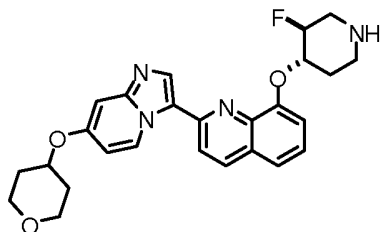
Etapa 2D: Preparação de 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo: Adicionou-se paládio sobre carvão (10%, 0,876 g, 0,823 mmol) a uma solução de 4-azido-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo (2,01 g, 8,23 mmol) dissolvido em THF e EtOH (1:1, 82 mL). Colocou-se a mistura reaccional sob atmosfera de azoto (pressão de balão) e agitou-se por 2 horas. Filtrou-se a mistura através de papel GF/F e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se a amina numa coluna Varian Bond Elut SCX, eluindo com cloreto de metileno, seguido de uma solução de MeOH contendo NH<sub>4</sub>OH a 6% aquoso. Concentrou-se o segundo eluente *in vacuo* para dar o produto desejado (642 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 218,8 (M+1).

Etapa 2E: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo: Combinou-se 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo (0,040 g, 0,18 mmol) com trifluorometanossulfonato de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilo (Etapas 1A - 1D; 0,065 g, 0,140 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,064 g, 0,197 mmol) micronizado, BINAP-racémico (0,0087 g, 0,014 mmol) e Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,0064 g, 0,0070 mmol). Tratou-se a mistura com tolueno (0,75 mL), desgaseificou-se com árgon e aqueceu-se ao refluxo por 16 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional, diluiu-se com CHCl<sub>3</sub> e purificou-se por cromatografia em sílica gel, eluindo com um gradiente de 1-20% (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo para dar o produto desejado (82 mg). Detectado por EM com IES (+) m/z 536,1 (M+1).

Etapa 2F: Preparação de N-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-

amina: Dissolveu-se 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)piperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo (0,050 g, 0,093 mmol) em MeOH (1 mL), tratou-se a solução com cloreto de hidrogênio 4 M em dioxano (0,583 ml, 2,33 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por 4 horas, depois concentrou-se *in vacuo*. Voltou a dissolver-se e a concentrar-se o resíduo a partir de MeOH três vezes. Purificou-se o material por cromatografia em sílica gel, eluindo com (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH)/acetato de etilo para dar o produto desejado (16 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 6,30 (d, 1H), 4,89 (d, J = 49 Hz, 1H), 4,26-4,19 (m, 2H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,79-3,69 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,04-2,87 (dd, 1H), 2,79 (t, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,00-1,86 (brd, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,30-1,22 (m, 1H).

### Exemplo 32



8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

1. Preparação de 4-(2-cloroquinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo

Etapa 1A: Preparação de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo: Adicionou-se a uma solução de quinolin-8-ol (3,50 g, 24,1 mmol) em 60 mL de DMF carbonato de cézio (23,6 g, 72,3 mmol), seguido de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-

carboxilato de (cis)-terc-butilo (8,24 g, 27,7 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional num banho de areia a 100°C e agitou-se 20 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente, filtrou-se através de papel GF/F coberto de celite compactada, enxaguou-se com DMF e concentrou-se. Purificou-se o material em bruto sobre sílica gel (Biotage 40M, DCM:EtOAc 9:1 até o produto se eluir, depois DCM:EtOAc 2:1) para dar 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo (0,701 g, 2,02 mmol, rendimento de 42 %). Detectado por EM/CL com IES (+) m/z 347 (M+1).

Etapa 1B: Preparação de di-cloridrato de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: A uma solução de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-terc-butilo (5,4 g, 15,6 mmol) em 100 mL de DCM adicionou-se TFA puro (24,0 ml, 311,78 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente por 4 horas, após as quais se concentrou. Dissolveu-se o resíduo resultante em 40 mL de DCM e adicionou-se esta solução, gota a gota, com um funil de adição a um frasco contendo em agitação vigorosa 60 mL de HCl 2 M em éter, em 500 mL de éter, provocando precipitação. Isolaram-se os sólidos por filtração através de um funil de vidro fritado de poro médio forçando o solvente através da frita com pressão de azoto, enxaguaram-se com éter e secaram-se *in vacuo* para dar di-cloridrato de 8-(trans-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina (6,6 g, 21 mmol) na forma de um sólido que foi usado sem posterior purificação na etapa seguinte. Detectado por EM/CL com IES (+) m/z 247 (M+H)<sup>+</sup>.

Etapa 1C: Preparação de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo: A uma solução a 0°C de di-cloridrato de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina (6,6 g, 26,8 mmol) e TEA (18,7 ml, 134,0 mmol) em 134 mL de DCM adicionou-se clorocarbonato de benzilo (4,4 ml, 29,5 mmol). Agitou-se a

mistura reaccional 15 minutos a 0°C, depois aqueceu-se para a temperatura ambiente e agitou-se por mais 16 horas. Adicionou-se água e extraiu-se a mistura com DCM. Secaram-se os extractos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o material em bruto sobre sílica gel (Biotage 40M, carregada com hexanos:acetato de etilo 4:1 e limpa com 500 mL, depois gradiente hexanos:acetato de etilo 1:1) para 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo (5,2 g, 13,67 mmol, rendimento de 51,01 %) na forma de um óleo. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 381 (M+1).

Etapa 1D: Preparação de 8-((trans)-1-(benziloxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina-1-óxido: A uma solução a 0°C de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo (1,0 g, 2,63 mmol) em 20 mL de CHCl<sub>3</sub> e 2 mL de MeOH adicionou-se no máximo 77% de mCPBA em 4 x porções de 250 mg. Agitou-se a mistura reaccional 20 minutos, então adicionaram-se 2 x porções de 250 mg de no máximo 77 % de mCPBA (no máximo de 77 % no total de mCPBA (1,51 g, 6,57 mmol)). Agitou-se a mistura reaccional 10 minutos, aqueceu-se para a temperatura ambiente e agitou-se mais 3 horas, após as quais se arrefeceu para 0°C. Adicionaram-se outros 2 equivalentes de no máximo 77 % de mCPBA em 4 porções iguais, aqueceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e agitou-se mais 1,5 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para 0°C e adicionou-se Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado, seguido de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Agitou-se a mistura 10 minutos, depois aqueceu-se para a temperatura ambiente e agitou-se mais 30 minutos. Adicionou-se NaCl sólido e extraiu-se a mistura com CHCl<sub>3</sub>. Secaram-se os extractos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraram-se, condensaram-se e secaram-se *in vacuo* para dar 8-((trans)-1-(benziloxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina-1-óxido (1,0 g, 2,52 mmol, rendimento de 96,0 %), que foi usado sem posterior purificação na etapa seguinte.

Etapa 1E: Preparação de 4-(2-cloroquinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo: A uma solução a 0°C de 4 mL de DMF:tolueno 1:1 adicionou-se POCl<sub>3</sub> puro (0,360 mL, 3,94 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente, agitou-se 10 minutos e arrefeceu-se então para 0°C. Adicionou-se uma solução de 8-((trans)-1-(benziloxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina-1-óxido (1,04 g, 2,62 mmol) em 1,2 mL de DMF:tolueno 1:1, gota a gota, com uma seringa, à mistura reaccional que se aqueceu num banho de areia a 110°C e se agitou por 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e adicionou-se, gota a gota, a uma mistura de gelo/NaHCO<sub>3</sub> saturado sob agitação. Agitou-se a mistura 20 minutos, depois extraiu-se com DCM e secaram-se os extractos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o material em bruto sobre sílica gel (Biotage 40S, carregada com hexanos:acetato de etilo 12:1, lavada com 300 mL, depois eluiu-se com um gradiente de hexanos:acetato de etilo 5:1) para dar 4-(2-cloroquinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo (0,563 g, 1,36 mmol, rendimento 51,7 %) na forma de um xarope. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 415 (M+1).

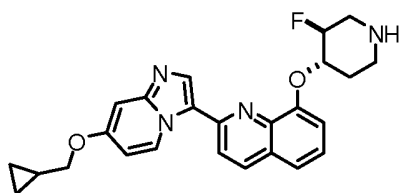
2. Preparação de di-cloridrato de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa 2A: Preparação de 7-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina: Preparada de acordo com o procedimento do exemplo 1, Etapas 1A-C, usando tetra-hidro-2H-piran-4-ol em vez de 2-metoxietanol. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 219 (M+1).

Etapa 2B: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, Etapa D, usando 7-

(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina em vez de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina e 4-(2-cloroquinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo em vez de 2,8-dibromoquinolina detectado por EM com IQPA (+) m/z 597 (M+1).

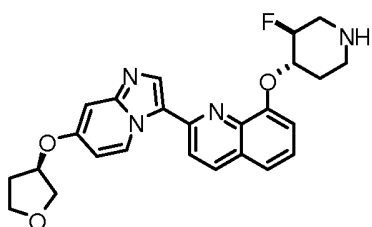
### Exemplo 33



2-(7-(ciclopropilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 32, usando ciclopropilmetanol em vez de tetra-hidro-2H-piran-4-ol. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 433 (M+1).

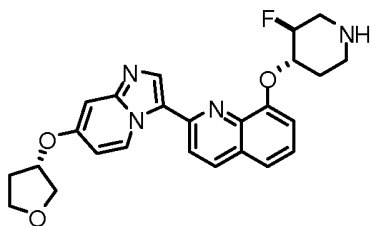
### Exemplo 34



8-((trans)-3-Fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-((R)-tetra-hidrofurano-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 32, usando (R)-tetra-hidrofurano-3-ol em vez de tetra-hidro-2H-piran-4-ol. Isolou-se o composto do título como uma mistura 1:1 de diastereómeros. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 449 (M+1).

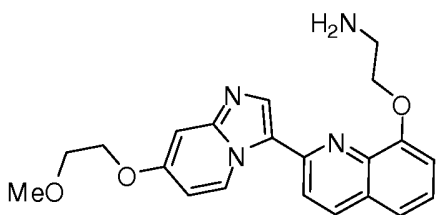
### Exemplo 35



8-((trans)-3-Fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-((S)-tetra-hidrofurano-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 32, usando (S)-tetra-hidrofurano-3-ol em vez de tetra-hidro-2H-piran-4-ol. Isolou-se o composto do título como uma mistura 1:1 de diastereómeros *trans*. Detectados por EM com IQPA (+) m/z 449 (M+1).

### Exemplo 36

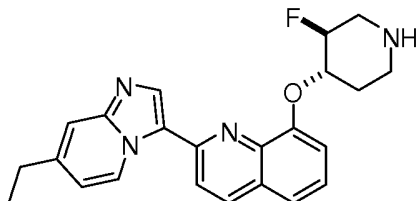


2-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)etanamina

Adicionou-se a 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (50 mg, 0,15 mmol) em DMF (3 mL) peneiros moleculares de 4 angstroms (2 g), 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,18 mmol), iodeto de t-butilamônio (3 mg) e hidróxido de cério hidratado (50 mg, 0,30 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante a noite, depois diluiu-se com EtOAc/H<sub>2</sub>O (10 mL/10 mL). Extraiu-se a camada aquosa com EtOAc. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtraram-se e concentraram-se para dar o produto em bruto protegido com N-Boc ao qual se adicionou DCM (1 mL) e TFA (1 mL). Agitou-se a mistura por 30 minutos e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel,

eluindo com DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (10:1:0.1) para dar o produto desejado (20 mg). Detectado por IQPA (+) m/z 379,2 (M+1).

### Exemplo 37



2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina

#### 1. Preparação de 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol

Etapa 1A: Preparação de 7-etilimidazo[1,2-a]piridina:  
Submeteu-se uma mistura de 4-etilpiridin-2-amina (3,21 g, 8,19 mmol) e cloroacetaldeído (50% em solução aquosa, 2,6 ml, 10,5 mmol) em EtOH (10 ml) a um refluxo vigoroso durante 12 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e suspendeu-se o resíduo em solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Extraiu-se a mistura aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e EtOAc e secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se para fornecer o produto desejado (1,18 g, rendimento de 98%) na forma de um óleo viscoso. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 147,2 (M+1).

Etapa 1B: Preparação de 8-(benziloxi)-2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Aqueceu-se uma mistura de 7-etilimidazo[1,2-a]piridina (1,18 g, 8,06 mmol), 8-benziloxi-2-cloroquinolina (2,17 g, 8,06 mmol), carbonato de potássio (2,23 g, 16,2 mmol), acetato de paládio(II) (90,5 mg, 0,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (466 mg, 0,40 mmol), 1,4-dioxano (33 ml) e água (0,33 ml) sob uma atmosfera de azoto, durante a noite. Diluiu-se a mistura reaccional com água, extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e EtOAc e secaram-se os extractos

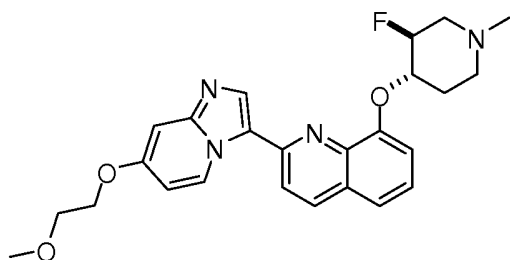


orgânicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se para fornecer o produto desejado (3,45 g) como um sólido. Detectado por EM com IQPA (+)  $m/z$  380,2 (M+1).

Etapa 1C: Preparação de 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Uma suspensão de 8-(benziloxi)-2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (3,06 g, 8,06 mmol), catalisador Pearlman (20% em massa Pd, 283 mg) e formato de amónio (5,08 g, 80,6 mmol) em MeOH (50 ml) foi desgaseificada sob azoto e aquecida a  $80^\circ\text{C}$  por três horas, seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. Verteu-se a mistura reaccional em excesso de água e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em sílica gel (eluindo com  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para fornecer uma mistura do material de partida e do produto desejado. Voltou a submeter-se a mistura às condições da reacção original e refluxou-se por quatro horas. Verteu-se a mistura reaccional em excesso de água e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtraram-se e concentraram-se para fornecer o composto do título (768 mg, rendimento de 33 %) como um sólido. Detectado por EM com IQPA (+)  $m/z$  290,3 (M+1).

Etapa 2: Preparação de 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 16, usando 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo em vez de 2-((metilsulfoniloxi)metilo)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo e 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol em vez de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol. Detectado por EM com IQPA (+)  $m/z$  391,2 (M+1).

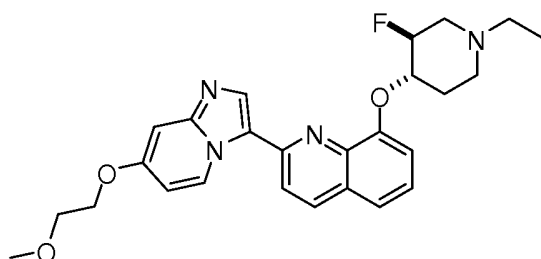
### Exemplo 38



8-((*trans*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

A uma solução de 8-((*trans*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (Exemplo 20; 185 mg, 0,42 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) adicionou-se formaldeído (316 µL, 37% em água, 4,2 mmol) seguido de ácido acético (30 µL, 0,51 mmol) triacetoxiboro-hidreto de sódio (270 mg, 1,27 mmol). Agitou-se vigorosamente a mistura à temperatura ambiente por 48 horas, depois tratou-se com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% aq. (20 mL) e agitou-se por 10 minutos. Extraíu-se a mistura com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash* usando eluição por gradiente (de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para MeOH a 2%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para MeOH a 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), depois dissolveu-se em CHCl<sub>3</sub> (5 mL) e tratou-se com HCl 4N/dioxano (2 mL). Após agitação por 20 minutos à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura. Triturou-se o resíduo com éter, filtrou-se e secou-se *in vacuo* para dar 136 mg (61%) do produto desejado na forma de sal dicloridrato sólido. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 451,2 (M+1).

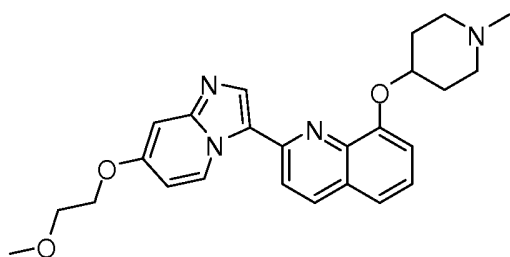
### Exemplo 39



8-((trans)-1-etil-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada a partir de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina de acordo com o procedimento do Exemplo 29, usando acetaldeído em vez de formaldeído. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 465,1 (M+1).

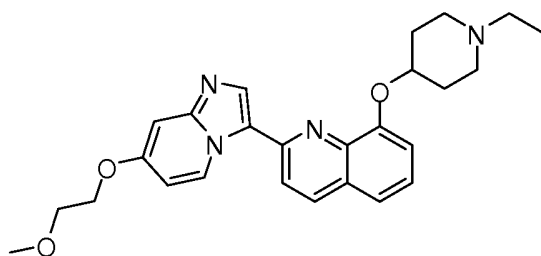
#### Exemplo 40



2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(1-metilpiperidin-4-iloxi)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 38, usando 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina (preparada como no Exemplo 3) em vez de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 433,2 (M+1).

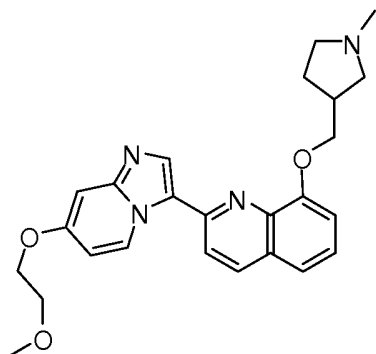
#### Exemplo 41



8-(1-etilpiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 38, usando acetaldeído em vez de formaldeído. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 447,1 (M+1).

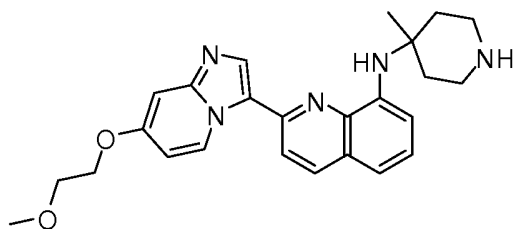
#### Exemplo 42



2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)quinolina

A uma solução de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (300 mg, 0,90 mmol), em THF anidra (15 ml), adicionou-se à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, trifenilfosfina (352 mg, 1,34 mmol), (1-metilpirrolidin-3-il)metanol (155 mg, 1,34 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (0,21 ml, 1,34 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, durante a noite. Tratou-se a mistura com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtraram-se e concentraram-se para fornecer o produto em bruto. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em coluna sobre sílica gel (eluindo com MeOH a 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para fornecer o produto parcialmente purificado. Purificou-se este material por cromatografia em sílica gel (eluindo com NH<sub>3</sub> 7N/MeOH a 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar o composto do título (34,2 mg, 9 % Yale) como um sólido. Detectado por EM com IES (+) m/z 433,2 (M+1).

#### Exemplo 43



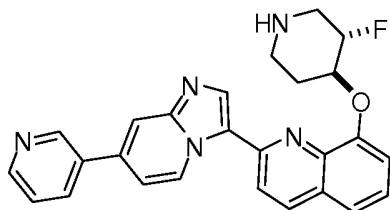
2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilpiperidin-4-il)quinolin-8-amina

Etapa A: Preparação de 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 31, Etapa 2E, usando 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Barth, W.E.; et al.; WO 0140217) em vez de 4-amino-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de (cis)-terc-butilo. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 532,1 (M+1).

Etapa B: Preparação de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilpiperidin-4-il)quinolin-8-amina:

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 31, Etapa 2F, usando 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,43-3,30 (m, 4H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,59 (s, 3H). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 432,0 (M+1).

#### Exemplo 44



8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa A: Preparação de 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina: Refluxou-se uma solução de 4-bromopiridin-2-amina (1.00 g, 5,78 mmol) e 2-cloroacetaldeído (solução aquosa 50% em massa, 1,83 ml, 14,45 mmol) em etanol absoluto (9,5 ml) durante 12 horas e depois deixou-se arrefecer para a temperatura ambiente durante a noite. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e voltou a suspender-se cuidadosamente em solução aquosa saturada de bicarbonato de potássio (100 ml). Extraíu-se a mistura resultante meticulosamente com DCM e EtOAc e secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio anidro para fornecer 1,31 g de um sólido. Purificou-se o sólido por cromatografia em sílica gel (eluindo com MeOH a 3%-clorofórmio) para fornecer o composto desejado (0,808 g, rendimento de 71 %). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 197,1 e 199,1 (M+1 para cada isótopo).

Etapa B: Preparação de 7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina: Uma suspensão de carbonato de potássio (0,351 g, 2,54 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (68,6 mg, 0,558 mmol), 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (0,100 g, 0,508 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (29,3 mg, 0,025 mmol) em 6,5 ml de uma mistura 1:1:4.5 de água:dimetilformamida:acetonitrilo foi totalmente desgaseificada sob uma atmosfera de azoto e aquecida a 60°C por 18 horas. Verteu-se a mistura reaccional em água (50 ml) e extraíu-se com diclorometano e EtOAc. Secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio anidro para fornecer um sólido. Purificou-se o sólido por cromatografia em sílica gel (eluindo com MeOH a 6%-clorofórmio) para fornecer o composto desejado (74,1 mg, rendimento de 75 %). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 196,3 (M+1).

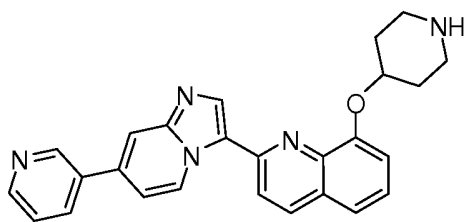
Etapa C: Preparação de 2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 31, Etapas 1A a 1D, usando 7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina em vez de 7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridina.

Etapa D: Preparação de trans-3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina -1-carboxilato de terc-butilo: Aqueceu-se uma mistura de 2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (30,2 mg, 0,089 mmol), cis-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (39,8 mg, 0,134 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,6 mg, 0,134 mmol), em DMA (7,78 mg, 0,089 mmol), para 100°C por 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e diluiu-se com água e EtOAc. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por CCF preparativa, eluindo com MeOH a 10% e NH<sub>4</sub>OH a 0,5% em DCM para dar o produto desejado (22 mg, rendimento de 46 %).

Etapa E: Preparação de 8-(trans-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina:

Adicionou-se trans-3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg, 0,041 mmol) a 2 ml de DCM à temperatura ambiente. Adicionou-se TFA (2 mL) e agitou-se a mistura reaccional por 1 hora, depois diluiu-se com DCM e água. Lavou-se a mistura com NaOH 1N em amina e extraiu-se com DCM, seguido de extracção com IPA a 20%/Clorofórmio. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por CCF preparativa, eluindo com MeOH a 15 %/NH<sub>4</sub>OH a 0,5 % em DCM, para dar o produto desejado na forma de uma película (5,6 mg, rendimento de 31 %). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 440,1 (M+1).

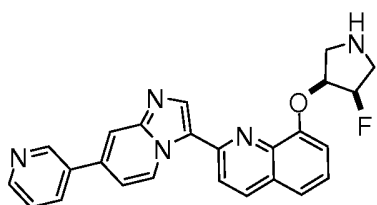
#### Exemplo 45



8-(piperidin-4-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Isolou-se o composto durante a purificação do composto preparado de acordo com o Exemplo 44. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 422,1 (M+1).

#### Exemplo 46



8-((cis)-4-fluoropirrolidin-3-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa A: Preparação de 3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo: Carregou-se uma garrafa de plástico (HDPE) com 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (945 mg, 3,509 mmol) e HF-piridina (264 µL, 10,527 mmol) em DCM (17,55 ml, 3,509 mmol) e agitou-se a mistura reaccional por 36 horas à temperatura ambiente. A reacção foi cuidadosamente terminada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e diluiu-se a mistura com água e DCM. Extraiu-se a mistura reaccional com DCM, secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se para dar o produto na forma de um óleo (237 mg, rendimento de 23,3%).

Etapa B: Preparação de 3-fluoro-4-(tosiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo: Carregou-se um



frasco com 3-fluoro-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (237 mg, 0,819 mmol), TEA (0,343 ml, 2,458 mmol) e DMAP (10,0 mg, 0,082 mmol) em DCM (4.3 ml, 0,86 mmol). Arrefeceu-se a mistura reaccional para 0°C e adicionou-se cloreto de 4-metilbenzene-1-sulfonilo (234 mg, 1,23 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e agitou-se por 3 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna *flash*, eluindo com MeOH a 0-5% em DCM para dar o produto na forma de um óleo (160 mg, rendimento de 44%).

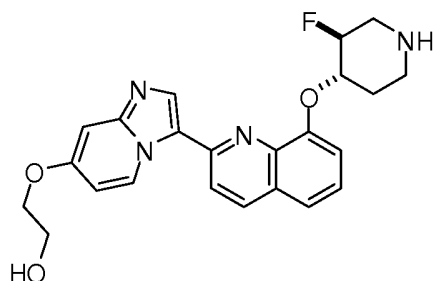
Etapa C: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo: Carregou-se um frasco com 2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (97,7 mg, 0,289 mmol), 3-fluoro-4-(tosiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (160 mg, 0,361 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (282 mg, 0,866 mmol) em DMF (1443 µl, 0,289 mmol). Aqueceu-se a mistura para 70°C por 4 horas, depois diluiu-se com água e EtOAc. Extraíu-se a camada aquosa com EtOAc e secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel para dar o produto desejado (50 mg, rendimento de 28 %). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 610,2 (M+1).

Etapa D: Preparação de 8-((cis)-4-fluoropirrolidin-3-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina:

Arrefeceu-se uma solução de 3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de cis-naftalen-2-ilmetilo (2,0 mg, 0,003 mmol) em 1 ml de DCM para 0°C e adicionou-se 1 ml de TFA. Agitou-se a mistura por 16 horas à temperatura ambiente e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CCT preparativa,

eluindo com MeOH a 15%/NH<sub>4</sub>OH a 0,5% em clorofórmio para dar o composto do título como uma película (1,1 mg, rendimento de 78%). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 426,2 (M+1).

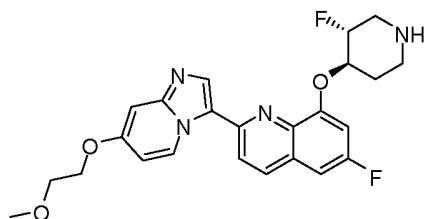
#### Exemplo 47



2-(3-(8-(trans-3-fluoropiperidin-4-iloxy)quinolin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxy)etanol

Adicionou-se a um frasco contendo 8-(3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-yl)quinolina (preparada de acordo com o Exemplo 20; 0,062 g, 0,14 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) e arrefeceu-se a solução para -78 °C. Adicionou-se BBr<sub>3</sub> (1,0 M em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,71 mL, 0,71 mmol), gota a gota, e agitou-se a reacção a -78 °C por 1 hora, depois aqueceu-se lentamente para 0°C ao longo de 2,0 horas, aqueceu-se então para a temperatura ambiente e agitou-se por 0,5 horas. A reacção foi terminada por adição de solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) e separaram-se as camadas. Extraíu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura e secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtrou-se e concentrou-se a mistura *in vacuo* e purificou-se por cromatografia em coluna (NH<sub>4</sub>OH a 6% em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente linear de 2% a 20 %) para fornecer 0,015 g (0,25%) do composto do título como um sólido. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 48



6-fluoro-8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa 1A: Preparação de 6-fluoro-2-metilquinolin-8-ol:  
 Dissolveu-se 2-amino-5-fluorofenol (13,0 g, 102 mmol) em HCl 6N (78 mL) e aqueceu-se ao refluxo. Tratou-se a solução com (E)-but-2-enal (8,8 mL, 107 mmol) em porções de 1 mL ao longo de 1 hora. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo por 13 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional e ajustou-se o pH 8 com NH<sub>4</sub>OH concentrado. Diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo, agitou-se por 30 minutos, depois filtrou-se através de uma membrana de nylon (0,45 µm). Separou-se o filtrado e lavou-se a fase aquosa com acetato de etilo. Lavaram-se os orgânicos combinados com NaHCO<sub>3</sub> saturado, NaCl saturado, secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se *in vacuo* para obter um óleo escuro espesso (19 g). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 178,1 (M+1).

Etapa 1B: Preparação de 6-fluoro-2-metil-8-(tri-isopropilsililoxi)quinolina:  
 Dissolveu-se 6-fluoro-2-metilquinolin-8-ol (19,0 g, 107 mmol) em cloreto de metileno (300 mL) e tratou-se com 1H-imidazol (10,9 g, 160 mmol) e trifluorometanossulfonato de tri-isopropilsililo (33,1 mL, 123 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente por 13 horas. A reacção foi terminada com NH<sub>4</sub>Cl saturado e a mistura separada. Lavou-se a camada orgânica duas vezes com NH<sub>4</sub>Cl saturado, secou-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrou-se *in vacuo* (35 g).

Etapa 1C: Preparação de 6-fluoro-8-(tri-isopropilsililoxi)quinolina-2-carbaldeído:  
 Dissolveu-se 6-

fluoro-2-metil-8-(tri-isopropilsililoxi)quinolina (1,76 g, 5,29 mmol) em dioxano (58 mL) e água (0,49 mL). Tratou-se a mistura reaccional com dióxido de selénio (0,76 g, 6,8 mmol) e aqueceu-se a mistura ao refluxo por 13 horas. Arrefeceu-se a mistura e filtrou-se através de papel GF/F. Lavaram-se os sólidos filtrados com Et<sub>2</sub>O, depois concentraram-se todos os sólidos *in vacuo*. Cromatografou-se a mistura sobre sílica gel, eluindo com um gradiente de 1-5% de Et<sub>2</sub>O/hexanos, (0,515 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,19 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 7,06-7,00 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 3H), 1,16 (d, 18H).

Etapa 1D: Preparação de 6-fluoro-2-(2-metoxivinil)-8-(tri-isopropilsililoxi)quinolina: Dissolveu-se cloreto de (metoximetil)trifenilfosfónio (8,355 g, 24,37 mmol) em THF (130 mL), arrefeceu-se para 0°C e tratou-se, gota a gota, com uma solução de KOtBu 1M em THF (26,5 mL, 26,5 mmol). Aqueceu-se a mistura e agitou-se à temperatura ambiente por 15 minutos. Dissolveu-se uma solução de 6-fluoro-8-(tri-isopropilsililoxi)quinolina-2-carbaldeído (7,70 g, 22,1 mmol) em THF (15 mL). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente por 10 horas. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e aplicou-se directamente a uma coluna de SiO<sub>2</sub> eluindo com um gradiente escalonado de 1-4% em Et<sub>2</sub>O/hexanos, (4,75 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, J<sub>1</sub> = 2,8 Hz, J<sub>2</sub> = 8,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J<sub>1</sub> = 2,7 Hz, J<sub>2</sub> = 10,2 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,47-1,38 (m, 3H), 1,15 (d, 18H).

Etapa 2A: Preparação de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Arrefeceu-se uma mistura de 2-cloro-4-nitropiridina (43,6 g, 275 mmol) e 2-metoxietanol (325 mL, 425 mmol) 0°C. Adicionou-se 2-metilpropan-2-oleato de potássio (35,7 g, 302 mmol) e agitou-se a mistura resultante enquanto aquecia para a temperatura ambiente ao longo de 2 horas. Concentrou-se a

mistura reaccional sob pressão reduzida, seguida de diluição com 500 ml de água. Extraíu-se a mistura resultante com diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentraram-se sob pressão reduzida para produzir o composto desejado como um óleo (50,2 g). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 188 e 189,9 (M+1 de cada isótopo).

Etapa 2B: Preparação de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina:

Fez-se passar um fluxo estável de azoto através de uma mistura de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (50,1 g, 267 mmol),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (4,89 g, 5,34 mmol), XPHOS (5,09 g, 10,7 mmol) e tetra-hidrofurano (445 ml) por 10 minutos. À mistura degaseificada resultante adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de lítio (561 ml, 561 mmol). Após adição, aqueceu-se a mistura resultante para 60°C por 18 horas. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e diluiu-se com ácido clorídrico 1 N (200 mL). Lavou-se a solução resultante duas vezes com 500 ml de éter metil-terc-butílico. Ajustou-se o pH da camada aquosa para 11 com NaOH 6 N e extraíu-se com diclorometano. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentraram-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (35 g). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 169 (M+1).

Etapa 2C: Preparação de 6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol:

Dissolveu-se 6-fluoro-2-(2-metoxivinil)-8-(triisopropilsililoxi)quinolina (2,5 g, 6,6 mmol) em THF (10,3 mL) e (2,6 mL) e arrefeceu-se 0°C. Tratou-se a solução, gota a gota, com uma solução de N-bromosuccinimida (1,24 g, 6,99 mmol) dissolvida em THF (7 mL) e água (1,75 mL) recentemente cristalizada. Agitou-se a solução a 0°C por 20 minutos, depois aqueceu-se e agitou-se à temperatura ambiente por 2,5 horas. Tratou-se a mistura reaccional com 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (1,12 g, 6,65 mmol) e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante a noite. Arrefeceu-se a mistura

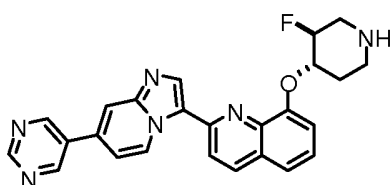
e formaram-se sólidos no frasco. Adicionaram-se clorofórmio (50 mL), acetato de etilo (300 mL) e água (50 mL) aos sólidos dispersos, recolheram-se os sólidos que não se dissolveram por filtração e lavaram-se com acetato de etilo e água, depois secaram-se ao ar, (1,2 g). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 354,1 (M+1).

Etapa A: Preparação de 3-fluoro-4-(6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (3R,4R)-naftalen-2-ilmetilo: 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de (3R,4S)-naftalen-2-ilmetilo (170 mg, 0,44 mmol) (Exemplo 20, Etapa F, derivado do Pico 2), 6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (173 mg, 0,49 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 mg, 0,89 mmol) foram pesados para um frasco e suspenderam-se em 10 mL de DMA. Então, aqueceu-se a mistura reaccional para 90°C durante a noite. Então, arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente, seguido de tratamento com água e EtOAc. Concentrou-se a fase orgânica combinada *in vacuo*, seguido por cromatografia em coluna *flash* (MeOH 1-10%/DCM) fornecendo o produto desejado como um semi-sólido castanho (270 mg, 0,43 mmol, 95 %). Detectado por EM com IQPA (+) m/z 639,2 e 640,1 (M+1/+3).

Etapa B: Preparação de 6-fluoro-8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Adicionou-se Pd/C (45 mg, 0,042 mmol) com 10% de humidade a uma solução de 3-fluoro-4-(6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidina-1-carboxilato de (3R,4R)-naftalen-2-ilmetilo (270 mg, 0,42 mmol) numa mistura 1:1 de EtOH/EtOAc (10 mL) e 500 µL de HCl 6 N. Purgou-se a mistura com H<sub>2</sub> e deixou-se agitar sob um balão de hidrogénio por 48 horas. Filtrou-se a mistura através de papel GF, retirando o produto desejado na forma de um sal que precipitou, com o catalisador de

paládio. Lavaram-se os sólidos combinados num gobelet com 30 mL de MeOH e o paládio foi retirado por filtração subsequente através de papel de filtro GF. Concentrou-se a fase orgânica *in vacuo*, seguido por cromatografia em coluna *flash* (MeOH 1-20%/DCM (NH<sub>4</sub>OH 4%). Dissolveu-se o produto resultante em clorofórmio e sujeitou-se a quatro equivalentes de HCl 4 M em dioxano. Isolou-se então o produto desejado na forma de sal dicloridrato. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 455,2 (M+1).

#### Exemplo 49



8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

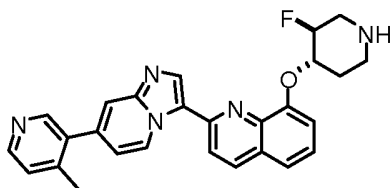
Etapa A: Preparação de 7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina: Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 44, Etapa B, usando ácido pirimidin-5-ilborónico em vez de ácido piridin-3-ilborónico. Detectada por EM com IQPA (+) m/z 197 (M+1).

Etapa B: Preparação de trans-3-fluoro-4-(2-(7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)piperidina-1-carboxilato de benzilo: Preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 44, Etapas C a D, usando 7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina em vez de 7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 575 (M+1).

Etapa C. Preparação de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: A uma solução de 3-fluoro-4-(2-(7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)piperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo (0,005 g, 0,009 mmol) em 0,80

mL de THF:EtOH 1:1 adicionou-se Pd/C a 5% (0,009 g, 0,004 mmol). Fez-se borbulhar hidrogénio na mistura reaccional, que se agitou sob um balão de hidrogénio por 15 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se então a mistura reaccional a vácuo através de celite compactada, enxaguou-se com MeOH, concentrou-se o filtrado e secou-se *in vacuo*. Dissolveram-se os sólidos resultantes em 1 mL de DCM e adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução sob agitação vigorosa de 1 mL de HCl 2 M em éter, em 10 mL de éter, provocando precipitação. Concentrou-se a mistura e secou-se *in vacuo* para dar o composto do título como o sal dicloridrato (0,002 g, 0,003 mmol, rendimento de 40 %) sólido. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 441 (M+1).

#### Exemplo 50



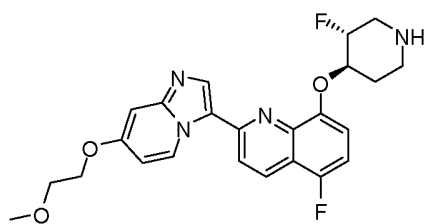
8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(4-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Etapa A: Preparação de 3-fluoro-4-(2-(7-(4-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)piperidina-1-carboxilato de (trans)-benzilo: Preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 44, Etapas A a D, usando ácido 4-metil-piridin-3-ilborónico em vez de ácido piridin-3-ilborónico. Detectado por EM com IQPA (+) m/z 588 (M+1).

Etapa B: Preparação de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(4-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Pode remover-se o grupo Cbz usando as condições descritas no Exemplo 49, Etapa C, para dar o composto do título.



### Exemplo 51



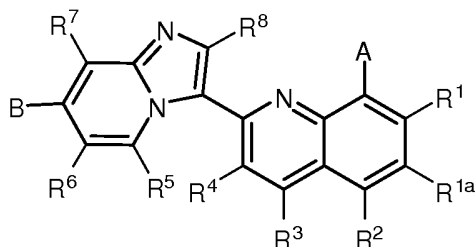
5-fluoro-8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 48, usando 2-amino-4-fluorofenol em vez de 2-amino-5-fluorofenol.

Lisboa, 24 de Julho de 2013.

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula geral **I**:



**I**

ou um seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizado por:

A ser  $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$ ,  $-Z-(hetCyc^{2b})$ ,  $Z-R^{10}$  ou  $Z-R^{11}$ ;

Z ser O ou NH;

p ser 0, 1, ou 2;

hetCyc<sup>2a</sup> ser um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>;

hetCyc<sup>2b</sup> ser um sistema em anel espirocíclico ou heterocíclico, com ligação em ponto, com 7-12 membros, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>;

R<sup>10</sup> ser aquilo(1-6C) substituído com NR'R'';

R<sup>11</sup> ser cicloalquilo(5-6C) substituído com NR'R'';

B ser H, CN, OR<sup>h</sup>, Ar<sup>1</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C(O)NR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>, C(O)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)NH(alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>3</sup>, C(O)(alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>3</sup>, SR<sup>k</sup>, SO<sub>2</sub>N(alquilo 1-6C)<sub>2</sub>, (alquilo 1-6C)NR'R'' ou alquilo(1-3C);

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> serem, independentemente, H, F, Cl, CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, C(O)NR'R'', CH<sub>2</sub>OH, ou hetAr<sup>3</sup>;

R<sup>1a</sup> ser H, F, Cl ou Me;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> serem, independentemente, H, F, Cl, CN ou Me;

cada R<sup>9</sup> ser, independentemente, seleccionado entre halogéneo, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo(1-6C), NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(alquilo 1-6C)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>,

OR<sup>a</sup>, (alquilo 1-6C)OR<sup>a</sup> [opcionalmente substituído com amina],  
C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, C(O)(CR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>, NHC(O)R<sup>e</sup>, NHC(O)(CR<sup>m</sup>R<sup>n</sup>)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>,  
NHC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>1</sup>, (alquilo 1-6C)-hetCyc<sup>1</sup>, oxo  
e C(O)<sub>2</sub>(alquilo 1-6C);

cada R<sup>a</sup> ser, independentemente, H ou alquilo(1-6C);

cada R<sup>b</sup> ser, independentemente, H, alquilo(1-6C),  
(alquilo 1-6C)OH, cicloalquilo(3-6C), CH<sub>2</sub>hetAr<sup>4</sup>,  
(fluoroalquilo 1-6C) ou -(alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C),

cada R<sup>c</sup> ser, independentemente, H, alquilo(1-6C),  
cicloalquilo(3-6C) ou arilo;

cada R<sup>e</sup> ser, independentemente, (alquilo 1-6C);

cada R<sup>f</sup> e R<sup>g</sup> ser, independentemente, H ou (alquilo 1-6C);

R<sup>h</sup> ser H, CF<sub>3</sub>, alquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)-  
(cicloalquilo 3-6C), (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C),  
(alquilo 1-6C)OH, (alquilo 1-6C)-S-(alquilo 1-6C), (alquilo  
1-6C)NR'R'', hetCyc<sup>4</sup>, (alquilo 1-6C)hetCyc<sup>4</sup>, arilo(alquilo 1-  
6C) ou (alquilo 1-6C)-hetAr<sup>5</sup>;

R<sup>i</sup> ser H ou alquilo 1-6C;

R<sup>j</sup> ser alquilo(1-6C), (alquilo 1-6C)-O-(alquilo 1-6C) ou  
(alquilo 1-6C)-OH;

R<sup>k</sup> ser alquilo (1-6C), cicloalquilo(3-6C) ou (alquilo 1-  
6C)-O-(alquilo 1-6C);

R<sup>m</sup> e R<sup>n</sup> serem, independentemente, H ou (alquilo 1-6C);

R<sup>x</sup> e R<sup>y</sup> serem, independentemente, H ou (alquilo 1-6C),

ou R<sup>x</sup> e R<sup>y</sup>, juntamente com o átomo ao qual estão ligados,  
formarem um anel ciclopropilo;

Ar<sup>1</sup> ser arilo opcionalmente substituído com OH, O-  
(alquilo 1-6C), C(O)<sub>2</sub>(alquilo 1-6C) ou (alquilo 1-6C)NR'R'';

hetCyc<sup>1</sup> ser um anel heterocíclico com 5-6 membros que  
está opcionalmente substituído com alquilo(1-6C) ou OH;

hetCyc<sup>3</sup> e hetCyc<sup>4</sup> serem, independentemente, um anel  
heterocíclico com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído  
com OH ou -O(alquilo 1-6C) ;

hetAr<sup>1</sup> e hetAr<sup>2</sup> serem um anel heteroarilo com 5-6 membros  
opcionalmente substituído com de um a três grupos  
independentemente seleccionados entre alquilo(1-6C),

cicloalquilo(3-6C), halogéneo, CN, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, O(alquilo 1-6C), O(cicloalquilo 3-6C) e NR'R'';

hetAr<sup>3</sup> e hetAr<sup>4</sup> serem, independentemente, um anel heteroarilo com 5-6 membros;

hetAr<sup>5</sup> ser um anel heteroarilo com 5-6 opcionalmente substituído com alquilo(1-6C); e

R' e R'' serem, independentemente, H ou alquilo(1-6C).

2. Um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser -NH(hetCyc<sup>2a</sup>), -NH-(CH<sub>2</sub>)-hetCyc<sup>2a</sup> ou -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-hetCyc<sup>2a</sup> onde o referido hetCyc<sup>2a</sup> está opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>.

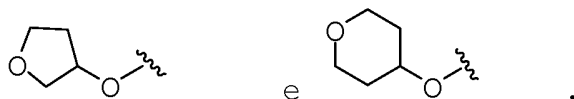
3. Um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser -O-hetCyc<sup>2a</sup>, -O-(CH<sub>2</sub>)-hetCyc<sup>2a</sup> ou -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-hetCyc<sup>2a</sup> onde o referido hetCyc<sup>2a</sup> está opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>.

4. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado por hetCyc<sup>2a</sup> estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>, independentemente seleccionado entre halogéneo, C(O)O(alquilo 1-6C), (alquilo 1-6C) e -OR<sup>2</sup>.

5. Um composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por hetCyc<sup>2a</sup> estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>, independentemente seleccionado entre F, metilo, OH, -C(O)<sub>2</sub>Me e OMe.

6. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizado por hetCyc<sup>2a</sup> ser um anel pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>.

7. Um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser -O-hetCyc<sup>2a</sup> e hetCyc<sup>2a</sup> ser um anel piperidinilo substituído com um flúor.
8. Um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser -NH(hetCyc<sup>2b</sup>) ou -O-(hetCyc<sup>2b</sup>), onde o referido hetCyc<sup>2b</sup> está opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>.
9. Um composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por hetCyc<sup>2b</sup> ser um aza- ou diaza-heterociclo com 7-11 membros, com ligação em ponte, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R<sup>9</sup>.
10. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8-9, caracterizado por R<sup>9</sup> ser seleccionado entre halogéneo, (alquilo 1-6C), OH e -O(alquilo 1-6C).
11. Um composto, de acordo com a reivindicação 8-10, caracterizado por R<sup>9</sup> ser seleccionado entre F, Me e OH.
12. Um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser Z-R<sup>10</sup>.
13. Um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser Z-R<sup>11</sup>.
14. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, caracterizado por B ser seleccionado entre OR<sup>h</sup>, alquilo(1-3C) e hetAr<sup>2</sup>.
15. Um composto, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por B ser seleccionado entre -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>(ciclopropilo), etilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo,



16. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, caracterizado por B ser  $OR^h$ .

17. Um composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por B ser seleccionado entre  $-OCH_2CH_2OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2$ (ciclopropilo),



18. Um composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por B ser  $-OCH_2CH_2OCH_3$ .

19. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, caracterizado por B ser  $HetAr^2$ .

20. Um composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por B ser seleccionado entre 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo.

21. Um composto, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por B ser 3-piridilo.

22. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, caracterizado por  $R^{1a}$  ser H ou F.

23. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, caracterizado por  $R^2$  ser H ou F.

24. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, caracterizado por  $R^3$  ser H, metilo ou oxazolilo.

25. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-24, caracterizado por cada um de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  ser hidrogénio.

26. Um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, caracterizado cada um de  $R^1$  e  $R^4$  ser hidrogénio.

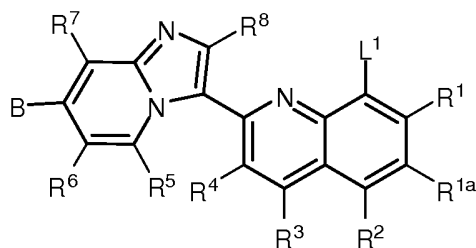
27. Um composto de Fórmula **I** de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilizar no tratamento de cancro.

28. Um composto de Fórmula **I** de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilizar no tratamento da fibrose.

29. Uma composição farmacêutica, que compreende um composto de Fórmula **I**, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

30. Um processo de preparação de um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender:

(a) para um composto de Fórmula **I** na qual A é  $-NH-(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ ,  $-NH-(hetCyc^{2b})$ ,  $NHR^{10}$  ou  $NHR^{11}$ , acoplar um composto correspondente tendo a fórmula **II**

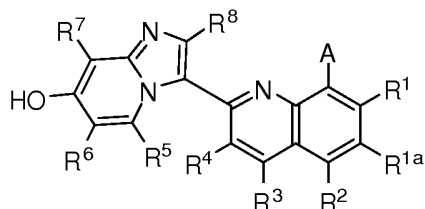


## **II**

na qual  $L^1$  representa um grupo ou átomo rejeitado, com um composto tendo a fórmula  $H_2N(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$ ,  $H_2N-hetCyc^{2b}$ ,

$\text{NH}_2\text{R}^{10}$  ou  $\text{NH}_2\text{R}^{11}$ , usando um catalisador de paládio e um ligante na presença de uma base; ou

(b) para um composto de Fórmula **I** onde B é  $\text{OR}^h$ , fazer reagir um composto correspondente tendo a Fórmula **III**

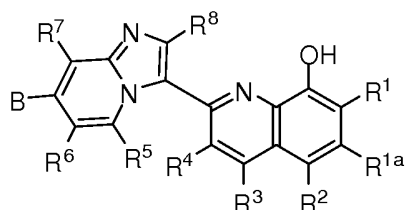


### III

com um composto de fórmula  $\text{R}^h\text{-L}^2$  na qual  $\text{L}^2$  representa um grupo rejeitado na presença de uma base; ou

(c) para um composto de Fórmula **I** onde B é  $\text{OR}^h$ , fazer reagir um composto correspondente tendo a Fórmula **III** com um composto tendo a fórmula  $\text{R}^h\text{-OH}$  na presença de um reagente de acoplamento; ou

(d) para um composto de Fórmula **I** na qual A é  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $-\text{O-hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{OR}^{10}$  ou  $\text{OR}^{11}$ , fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **IV**



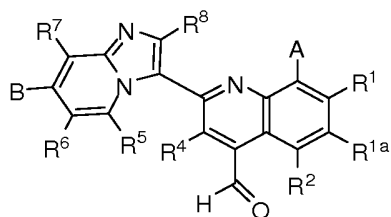
### IV

com um composto correspondente tendo a fórmula  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ ,  $\text{HO-hetCyc}^{2b}$ ,  $\text{HOR}^{10}$  ou  $\text{HOR}^{11}$  na presença de um agente de acoplamento e trifenilfosfina num solvente adequado; ou

(e) para um composto de Fórmula **I** na qual A é  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ , fazer reagir um composto de Fórmula **IV** com um composto tendo a fórmula  $\text{MeSO}_2\text{-O}(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$  na presença de uma base; ou

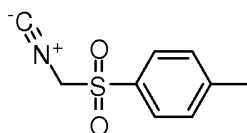
(f) para um composto de Fórmula **I** na qual  $\text{R}^3$  é  $\text{HetAr}^3$  e  $\text{hetAr}^3$  é oxazolilo, realizar a ciclização de um composto tendo a fórmula **V**





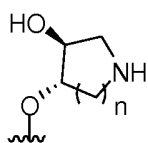
**V**

com um composto tendo a fórmula

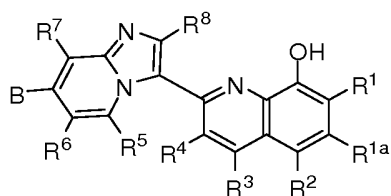


na presença de uma base; ou

(g) para um composto de Fórmula **I** na qual A é

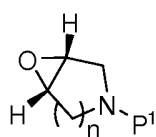


e n é 1 ou 2, fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **IV**



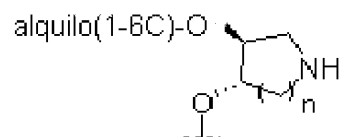
**IV**

com um composto tendo a fórmula

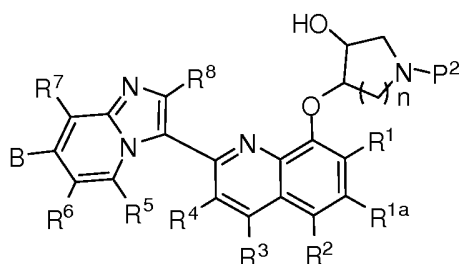


na qual n é 1 ou 2 e P<sup>1</sup> é um grupo protector de amina, na presença de uma base; ou

(h) para um composto de Fórmula **I** na qual A é:

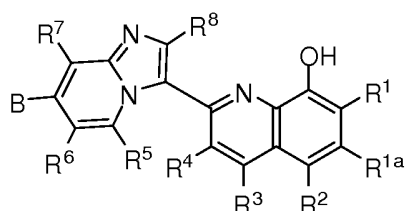


e n é 1 ou 2, fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **VII**



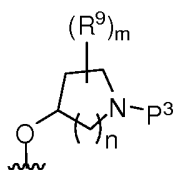
## VII

na qual  $n$  é 1 ou 2 e  $P^2$  é H ou um grupo protector de amina, com um composto tendo a fórmula (alquilo 1-6C)  $L^3$  onde  $L^3$  é um átomo ou grupo rejeitado na presença de uma base; ou  
(i) para um composto de Fórmula **I** na qual A é O-(alquilo 1-6C)NR'R'', fazer reagir um composto tendo a fórmula **IV**

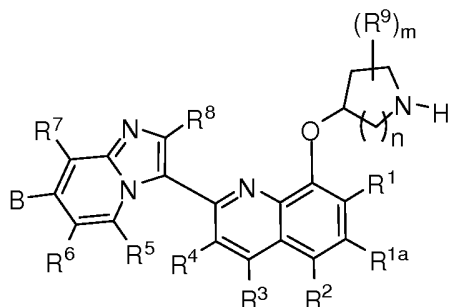


## IV

com um composto tendo a fórmula  $L^4$ -(alquilo 1-6C)NR'R'' na qual  $L^4$  é um átomo ou grupo rejeitado na presença de uma base e, optionalmente, na presença de um catalisador de transferência de fase; ou  
(j) para um composto de Fórmula **I** na qual A é:



e  $n$  é 1 ou 2,  $P^3$  é alquilo(1-6C), fazer reagir um composto correspondente tendo a fórmula **VIII**



com um composto tendo a fórmula  $\text{HC(O)P}^{3a}$  onde  $\text{P}^{3a}$  é H ou alquilo(1-6C), na presença de um agente redutor; e remover qualquer grupo ou grupos protectores e, opcionalmente, formar um sal.

Lisboa, 24 de Julho de 2013.