



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0916286-0 B1



(22) Data do Depósito: 15/07/2009

(45) Data de Concessão: 08/10/2019

(54) Título: AMIDOFENÓXI-INDAZÓIS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE C-MET, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 403/12; C07D 403/14; C07D 405/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/07/2008 US 61/083,294; 27/10/2008 US 61/108,659; 31/07/2008 US 61/085,082.

(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY.

(72) Inventor(es): TIECHAO LI; MARK ANDREW POBANZ; CHUAN SHIH; ZHIPEI WU; WEI JENNIFER YANG; BOYU ZHONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2009050640 de 15/07/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/011538 de 28/01/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/01/2011

(57) Resumo: AMIDOFENÓXI-INDAZÓIS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE C-MET, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA". A presente invenção se refere a compostos de amidofenóxindazol úteis no tratamento de câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"AMIDO-FENÓXI-INDAZÓIS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE C-MET, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

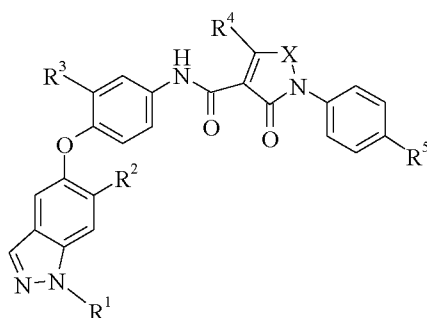
[001] A presente invenção se refere a um c-Met que é um membro da família do receptor de fator de crescimento de quinase. Expressão de c-Met ocorre em células endoteliais, epiteliais e mesenquimais. Ligação à c-Met do ligante endógeno, fator de crescimento de hepatócito (HGF), promove a migração, proliferação e invasão.

[002] A c-Met está envolvida na progressão de determinados tumores. Superexpressão de c-Met foi mostrada em numerosos tipos de tumor, incluindo cólon, mama, renal, pulmão, hemangiomas, leucemia mieloide de células escamosas, melanomas, glioblastomas e astrocitomas. Ativação de receptores de c-Met em células tumorais intensifica a proliferação, invasão/metástase e resistência de células tumorais à apoptose e terapias citotóxicas.

[003] Vários inibidores de c-Met de amidofenóxi-heteroarila foram reportados. Vide, por exemplo, US2005/0288290, US2006/0211695, US2006/0004006 e WO 2007103308.

[004] Contudo, ainda há uma necessidade por outros compostos que inibem a c-Met. A presente invenção proporciona novos compostos de amidofenóxi-indazol que se acredita terem uso clínico para tratamento de câncer através de inibição c-Met. Também acredita-se que compostos preferidos da presente invenção proporcionem um aprimoramento na potência com relação a determinados outros compostos inibidores de c-Met encontrados na técnica.

[005] A presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:

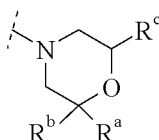


Fórmula I

[006] na qual

[007] R^1 é H ou metila;

[008] R^2 é amino, dimetilamino, fluoro, ciclopropila, piridila opcionalmente substituída por um substituinte amino ou 1-2 substituintes metila, pirazolila opcionalmente substituída por dois substituintes metila, 2-metóxi-pirimidin-5-ila, 4-metil-sulfonilfenila, tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino, (tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino carbonila ou um substituinte morfolin-4-ila:



[009] onde

[0010] R^a , R^b e R^c são independentemente selecionados de H ou metila;

[0011] R^3 é H ou F;

[0012] R^4 é H, metila, piperidin-1-ilmetila, morfolin-4-ilmetila ou pirazol-1-ilmetila;

[0013] R^5 é H ou F; e

[0014] X é CH=N, CH=CH, CH=C(CH₃), C(CH₃)=CH, C(CH₃)=N, N(CH₃) ou C(morfolin-4-ilmetila)=CH;

[0015] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0016] A presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer selecionado de do grupo consistindo em câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer renal, câncer pancreático,

câncer de cabeça, câncer de pescoço, carcinoma de células renais papilar hereditário, carcinoma hepatocelular da infância e câncer gástrico em um mamífero compreendendo administração, a um mamífero que precisa de tal tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0017] A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

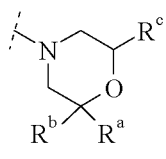
[0018] A presente invenção também proporciona um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso como um medicamento. Adicionalmente, a presente invenção proporciona uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na fabricação de um medicamento para tratamento de câncer. Em particular, esses cânceres são selecionados do grupo consistindo em câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer renal, câncer pancreático, câncer de cabeça, câncer de pescoço, carcinoma de células renais papilar hereditário, carcinoma hepatocelular da infância e câncer gástrico. Além disso, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para tratamento de câncer selecionado de do grupo consistindo em câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer renal, câncer pancreático, câncer de cabeça, câncer de pescoço, carcinoma de células renais papilar hereditário, carcinoma hepatocelular da infância e câncer gástrico compreendendo um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como um ingrediente ativo.

[0019] Será entendido pelo leitor versado que a maioria ou todos os compostos da presente invenção são capazes de formação de sais. Os compostos da presente invenção são aminas e, consequentemente, reagem com qualquer um de uma série de ácidos inorgânicos e or-

gânicos para formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Tais sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis e a metodologia comum para preparo dos mesmos são bem-conhecidos no campo. Vide, por exemplo, P. Stahl *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE (VCH/VCH, 2002); L.D. Bighley, S.M. Berge, D.C. Monkhouse, em "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology". Eds. J. Swarbrick e J.C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, páginas 453-499; S.M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 66, No. 1, Janeiro de 1977. Sais farmacêuticamente aceitáveis preferidos dos compostos da presente invenção são os sais de metanossulfonato.

[0020] Preferidos são compostos de Fórmula I em que:

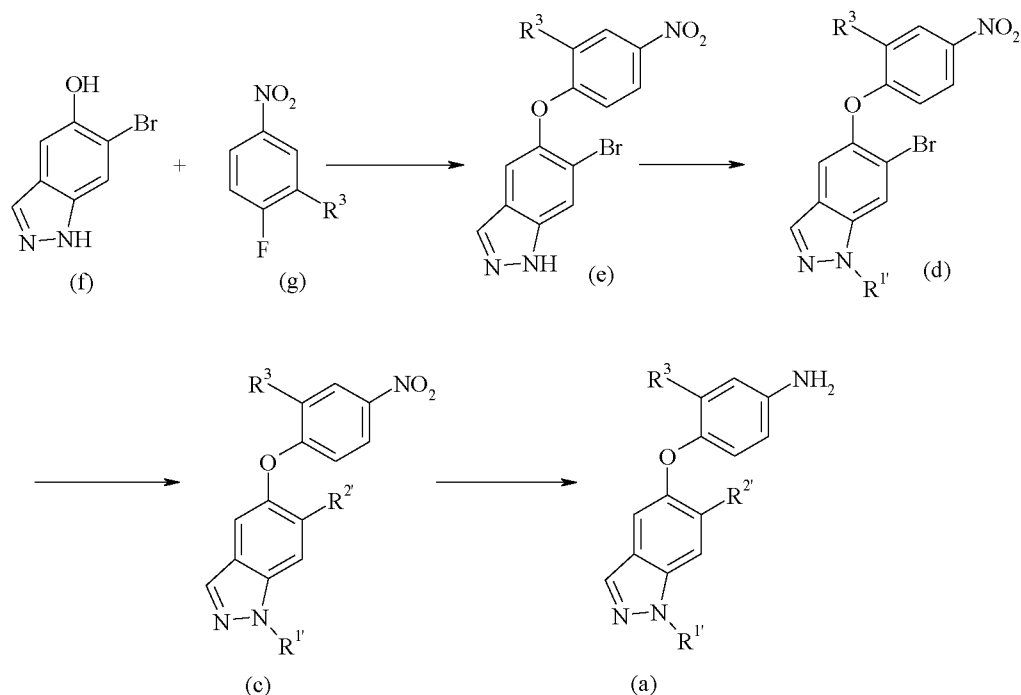
- (a) R^1 é H;
- (b) R^1 é metila;
- (c) R^2 é amino, dimetilamino, ciclopropila, 6-metil-piridin-3-ila, pirazol-4-ila ou uma morfolin-4-ila da Fórmula:



- (d) R^2 é amino, dimetilamino, pirazol-4-ila ou morfolin-4-ila;
- (e) R^2 é pirazol-4-ila;
- (f) R^1 é metila e R^2 é pirazol-4-ila;
- (g) R^3 é F;
- (h) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila e R^3 é F;
- (i) R^4 é H, metila ou morfolin-4-ilmetila;
- (j) R^4 é H;
- (k) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F e R^4 é H;
- (l) R^5 é H;
- (m) R^5 é F;
- (n) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H e R^5 é H;

- (o) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H e R^5 é F;
- (p) X é $\text{CH}=\text{CH}$ ou $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$;
- (q) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H, R^5 é H e X é $\text{CH}=\text{CH}$ ou $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$;
- (r) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H, R^5 é F e X é $\text{CH}=\text{CH}$ ou $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$;
- (s) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H, R^5 é H ou F e X é $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$;
- (t) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H, R^5 é H e X é $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$; e
- (u) R^1 é metila, R^2 é pirazol-4-ila, R^3 é F, R^4 é H, R^5 é F e X é $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$.

[0021] Os compostos da presente invenção podem ser preparações de acordo com os esquemas sintéticos a seguir através de métodos bem-conhecidos e apreciados na técnica. Condições de reação adequadas para as etapas desses esquemas são bem-conhecidas no campo e substituições apropriadas de solventes e correagentes estão dentro da capacidade da técnica. Da mesma forma, será apreciado por aqueles versados na técnica que intermediários sintéticos podem ser isolados e/ou purificados através de diversas técnicas bem-conhecidas conforme necessário ou desejado e que, frequentemente, será possível usar vários intermediários diretamente em etapas sintéticas subsequentes com pouca ou nenhuma purificação. Além disso, aqueles versados na técnica apreciarão que, em algumas circunstâncias, a ordem na qual as porções são introduzidas não é crítica. A ordem de etapas particular requeridas para produzir os compostos da presente invenção é dependente do composto que está sendo sintetizado em particular, do composto inicial e da sensibilidade relativa das porções substituídas, conforme é bem-apreciado pelo químico versado. Todos os substituintes, a menos que de outro modo indicado, são conforme previa-

Esquema II

[0024] O composto de Fórmula (a) pode ser preparado conforme ilustrado no esquema II, onde R^{1'}, R^{2'} e R³ são conforme previamente definido.

[0025] O composto de Fórmula (f) pode reagir com um composto de Fórmula (g) apropriadamente substituído em temperatura elevada, na presença de uma base adequada, tal como bicarbonato de sódio, em um solvente apropriado, tal como DMF, para proporcionar o composto de Fórmula (e). O composto de Fórmula (e) pode ser metilado com um reagente de metilação apropriado, tal como iodeto de metila, em um solvente adequado, tal como THF, com uma base adequada, tal como terc-butóxido de potássio, para proporcionar o composto de Fórmula (d), onde R^{1'} é uma metila. O composto de Fórmula (e) pode também ser protegido com um reagente de proteção adequado, tal como 2,3-di-hidropirano (DHP) em um solvente apropriado, tal como THF, na presença de um ácido, tal como CH₃SO₃H, para proporcionar o composto de Fórmula (d), onde R^{1'} é um grupo de proteção, tal como 2-tetra-hidropiranila. [Métodos para introdução ou remoção de grupos de proteção são bem-conhecidos na técnica; vide, por exemplo, Gree-

ne e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley e Sons, New York, (1999)].

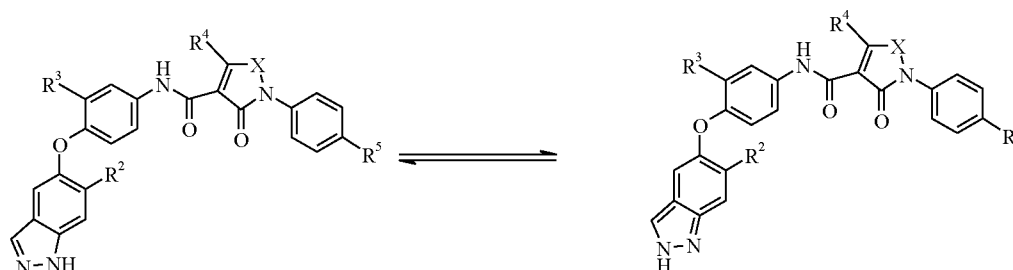
[0026] O composto de Fórmula (d) pode reagir sob várias condições de acoplamento facilitado por metal de transição para proporcionar o composto desejado de Fórmula (c) com um R^{2'} apropriadamente substituído, conforme previamente definido. Mais especificamente, se ela é um acoplamento carbono-carbono, o composto de Fórmula (c) pode ser feito sob condições de acoplamento, tal como acoplamento de Suzuki, com um ácido borônico adequado, um catalisador apropriado, tal como cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II) (PdCl₂(dppf)) e uma base apropriada, tal como CsF, em um solvente adequado, tal como 1,4-dioxano, em temperatura elevada. Se ela é um acoplamento carbono-nitrogênio, o composto de Fórmula (c) pode ser feito sob condições de acoplamento, tal como acoplamento de Buchwald-Hartwig, com um reagente contendo nitrogênio apropriado, tal como morfolina, um ligante adequado, tal como 2-di-terc-butilfosfino-2'-metilbifenila, uma base, tal como KOH e um catalisador, tal como tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0) (Pd₂(dba)₃), em um solvente apropriado, tal como terc-butanol, em temperatura elevada. A reação de acoplamento pode ser realizada sob condições de aquecimento convencionais ou sob condições de reação em um micro-ondas, bem-conhecidas por aqueles versados.

[0027] O composto de Fórmula (c) pode ser reduzido a um composto amino sob várias condições de redução bem-conhecidas por aqueles versados. Mais especificamente, o composto de Fórmula (c) pode reagir com cloreto estanoso em um solvente adequado, tal como acetato de etila (EtOAc)/etanol (EtOH) em uma temperatura elevada, para proporcionar o composto desejado de Fórmula (a). Se R^{1'} é um grupo de nitrogênio-proteção, tal como 2-tetra-hidropiranila, o grupo de proteção será clivado. R^{1'} será um próton após a redução.

[0028] O composto de Fórmula (c) pode também ser reduzido através de reação com *N,N*-dimetil-hidrazina e FeCl₃ em um solvente apropriado, tal como metanol (MeOH) ou H₂/paládio sobre carbono (Pd/C) em um solvente apropriado, tal como EtOH. Ambas as condições de redução reduzirão apenas o grupo nitro para um grupo amino e deixarão o grupo de nitrogênio-proteção, R^{1'}, intocado.

[0029] É bem-sabido por aqueles versados na técnica que reações sobre o nitrogênio de alguns heterociclos contendo nitrogênio, tais como compostos de indazol, poderiam gerar tautômeros. A proporção de tautômeros depende essencialmente do modo de realizar as reações e diferentes condições. Intermediários descritos na presente invenção com grupos de proteção nitrogênio, tal como THP, podem existir como regioisômeros. Nos compostos da presente invenção, quando R¹ é um próton, ele pode existir como um par de tautômeros de troca rápida, conforme ilustrado no esquema III.

Esquema III



[0030] As preparações e exemplos a seguir são nomeados usando o ChemDraw® Ultraversão 10.0.

Preparação 1

[0031] *N*-(4-Metóxi-2-metilfenil) acetamida

[0032] A uma solução de 4-metóxi-2-metilanilina (120 g, 0,88 mol) em DCM (400 mL) é adicionado anidrido de ácido acético (120 mL, 1,2 mol) gota a gota. A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente (TA) durante 3 horas. Após éter de petróleo (PE) (1,6 L) ser adicionado, a pasta fluida é agitada durante uma hora. O precipitado é coletado por meio de filtração e é lavado com PE para proporcionar o

produto como um sólido rosa (130 g, rendimento de 82%). MS (m/z): 180,0 (M+H).

Preparação 2

[0033] *N*-(5-Bromo-4-metóxi-2-metilfenil)acetamida

[0034] A uma solução de *N*-(4-metóxi-2-metilfenil)acetamida (130 g, 0,73 mol) em ácido acético (800 mL) é adicionado bromo (42 mL, 0,8 mol) gota a gota a 0°C. Após a adição, a mistura resultante é agitada em TA durante a noite. NaHSO₃ saturado aquoso é adicionado até que uma solução clara seja obtida e, então, uma grande quantidade de água (2,0 L) é adicionada, formando um precipitado. O sólido precipitado é coletado e lavado com água para proporcionar o produto bruto (cromatografia em camada fina (TLC) solvente: DCM:EtOAc = 10:1). O sólido é dissolvido em uma quantidade mínima de DCM em refluxo e, então, PE (um volume de DCM de cerca de 10 a 20% usado) é adicionado. A solução resultante é esfriada para a TA. Após 2 horas, o sólido precipitado é coletado e lavado com PE para proporcionar um produto branco (108 g, rendimento de 57%). MS (m/z): 260,0 (M+H).

Preparação 3

[0035] 5-Bromo-4-metóxi-2-metilanilina

[0036] A uma solução de *N*-(5-bromo-4-metóxi-2-metilfenil)acetamida (108 g, 0,42 mol) em MeOH (400 mL) é adicionado HCl concentrado (160 mL, 2 mols). Após ser aquecida em refluxo durante a noite, a mistura é neutralizada com NaHCO₃ aquoso e extraída com EtOAc (1200 mL). A fase orgânica é seca e concentrada a fim de proporcionar o produto (76 g, rendimento de 84%). MS (m/z): 216,0 (M+H).

Preparação 4

[0037] Tetrafluoroborato de 1-(5-Bromo-4-metóxi-2-metilfenil)diazônio

[0038] A uma solução de 5-bromo-4-metóxi-2-metilanilina (76 g,

0,35 mol) em HBF_4 (48% em peso, 140 mL) e H_2O (280 mL) é adicionada uma solução de NaNO_2 (27,6 g, 0,4 mol) em H_2O (60 mL) a 0°C . Após a adição estar completa, a mistura de reação é agitada a 0°C durante 30 minutos (min). O precipitado é filtrado, lavado com uma pequena quantidade de água gelada várias vezes e seco para proporcionar o produto (110 g, rendimento de 99%). MS (m/z): 229,0 (M+H).

Preparação 5

[0039] 6-Bromo-5-metóxi-1*H*-indazol

[0040] Tetrafluoroborato de 1-(5-Bromo-4-metóxi-2-metilfenil)diazônio (110 g, 0,35 mol) é adicionado, em uma porção, a uma mistura agitada de KOAc (140,5 g, 1,43 mol) e 18-coroa-6-éter (9,3 g, 0,035 mol) em CHCl_3 (800 mL) e agitada em TA durante a noite. A mistura é filtrada e o sólido é lavado com DCM. O filtrado combinado é concentrado e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 50:1$) para proporcionar o produto (10 g). A torta é adicionada a THF (1600 mL) e a mistura é agitada em TA durante uma hora. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado para proporcionar 10 g do produto bruto (rendimento total de 88%). MS (m/z): 229,0 (M+H).

Preparação 6

[0041] 6-Bromo-5-hidróxi-1*H*-indazol

[0042] A uma solução de 6-bromo-5-metóxi-1*H*-indazol (60 g, 0,265 mol) em DCM (1300 mL) é adicionada uma solução de BBr_3 (105 g, 0,42 mol) em DCM (200 mL) a 0°C . A mistura de reação é aquecida para a TA e agitada durante a noite. Então, a solução de reação é dissipada com MeOH a 0°C . O solvente é removido *in vacuo* e o resíduo é neutralizado com NaHCO_3 sólido. A mistura é dividida entre água (1500 mL) e EtOAc (1500 mL). A camada aquosa é extraída com EtOAc (1500 mL) duas vezes. As camadas orgânicas combinadas são secas e concentradas para proporcionar o produto bruto, o qual é

purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel (PE:THF = 2:1) para proporcionar o produto desejado (42,5 g, rendimento de 75%). MS (m/z): 215,0 (M+H).

Preparação 7

[0043] 6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1*H*-indazol

[0044] Uma mistura de 6-bromo-5-hidróxi-1*H*-indazol (7,0 g, 33,0 mmols), 3,4-difluoronitrobenzeno (4,98 mg, 31,0 mmols), NaHCO₃ (2,5 g, 31,0 mmols) em DMF (100 mL) é agitada a 80°C durante 4 horas. Então, LiCl (solução aquosa a 10%) é adicionada e a solução é extraída com EtOAc. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:DCM (1:1) para proporcionar o produto desejado (5,5 g, rendimento de 46,6%). MS (m/z): 354,0 (M+H).

[0045] O composto a seguir é preparado essencialmente através do método de preparação 7:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (m/z) (M+H)
8	6-Bromo-5-(4-nitrofenóxi)-1 <i>H</i> -indazol	336

Preparação 9

[0046] 6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

[0047] A uma solução de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1*H*-indazol (5,0 g, 14,2 mmols) em THF (50 mL) é adicionado DHP (2,4 g, 28,5 mmols) e CH₃SO₃H (1,0 g, 10,4 mmols). A mistura resultante é agitada em TA durante 1 hora. Então, soluções aquosas de EtOAc e NaHCO₃ são adicionadas. A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (5:1) para proporcionar o produto desejado (5,5 g, rendimento de 89,0%). MS (m/z): 436,0 (M+H).

[0048] O composto a seguir é preparado essencialmente através

do método de preparação 9:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>)(M+H)
10	6-Bromo-5-(4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	418,0

Preparação 11

[0049] 6-Bromo-1-metil-5-(4-nitrofenóxi)-1*H*-indazol

[0050] A uma mistura de 6-bromo-5-(4-nitrofenóxi)-1*H*-indazol (2,68 g, 8,02 mmols) e KOH (600 mg, 10,69 mmols) em acetona (100 mL) esfriada com um banho de água gelada é adicionado, gota a gota, iodeto de metila (0,55 mL, 8,83 mmols). Após a mistura de reação ser agitada a 0°C durante 2 horas, ela é agitada em TA durante a noite. O solvente é removido e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto (1,50 g, rendimento de 53,7%). MS (*m/z*): 348,0 (M+H).

[0051] O composto a seguir é preparado essencialmente através do método de preparação 11:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS(<i>m/z</i>)(M+H)
12	6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol	365,9

[0052] Alternativamente, 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol (Preparação 12) pode também ser preparado através do processo em 3 etapas a seguir:

[0053] 2,4-Dibromo-5-hidróxi-benzaldeído (50 g, 178,6 mmols), 1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (28,4 g, 178,6 mmols) e carbonato de potássio (49,0 g, 357,2 mmols) são agitados em DMF (500 mL) a 60°C durante 2 horas. A reação é dissipada com água (1000 mL) e extraída com metil terc-butiléter (MTBE) (2 x 500 mL). A camada orgânica é lavada com solução saturada aquosa de cloreto de sódio (2 x 500 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada para obter um sólido amarelo. O sólido bruto é recristalizado em EtOAc/PE (1:5) para pro-

porcionar 2,4-dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)benzaldeído como um sólido amarelo (52,8 g, rendimento de 70,6%).

[0054] 2,4-Dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)benzaldeído (13,0 g, 31,0 mmols) é submetido a refluxo com metil-hidrazina (4,3 g, 93 mmols) em THF (130 mL) durante 2 horas. A reação é dissipada com água (150 mL) e extraída com MTBE (2 x 150 mL). A camada orgânica é lavada com solução saturada aquosa de cloreto de sódio (2 x 150 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada para obter um sólido. O sólido bruto é recristalizado em EtOAc/hexano para obter 1-(2,4-dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)benzilideno)-2-metil-hidrazina como um sólido amarelo (10,6 g, rendimento de 76,7%). MS (m/z): 447,9 (M+H).

[0055] 1-(2,4-Dibromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)benzilideno)-2-metil-hidrazina (1,0 g, 2,2 mmols), cloreto cuproso (22 mg, 0,2 mmol), carbonato de potássio (0,638 g, 7,2 mmols), DMF (10 mL) e uma barra de agitação são combinados em um tubo de pressão sob nitrogênio. A tampa é fechada e o tubo é colocado em um banho de óleo com agitação. O banho é aquecido para 100°C durante 30 min e mantido a 100°C durante 6 horas e, então, esfriado para a TA. A mistura de reação é entornada em um funil separatório contendo MTBE (10 mL) e água (10 mL). As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com uma porção adicional de MTBE (10 mL). As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com água, seguido por solução saturada aquosa de cloreto de sódio. A camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a fim de proporcionar 0,70 g de produto bruto. O sólido bruto é dissolvido em DCM e heptano e, então, concentrado para remover o DCM, resultando na formação de uma pasta fluida. O produto é coletado por meio de filtração e seco sob vácuo para proporcionar 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol como um sólido (0,65 g, rendimento de 79%). MS (m/z): 367,8 (M+H).

Preparação 13

[0056] 6-Bromo-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ol

[0057] A uma solução de 6-bromo-5-hidróxi-1*H*-indazol (725,0 g, 3,4 mols) em THF (10,2 L) são adicionados DHP (336,5 mL, 3,57 mols) e CH₃SO₃H (65,4 g, 0,68 mol) em TA. A mistura resultante é agitada em TA durante 22 horas. A mistura de reação é dissipada com água destilada (6 L) e extraída com EtOAc (6 L). Solução saturada aquosa de NaHCO₃ (1100 mL) é adicionada para ajustar o pH para 8. Após separação de fase, a fase orgânica é lavada com água (4 L) e, então, cloreto de sódio saturado aquoso (3 L), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrado para proporcionar o produto como um sólido (1,64 kg, rendimento de 99,3%). MS (*m/z*): 299,0 (M+H).

Preparação 14

[0058] 6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol

[0059] A uma solução de 6-bromo-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ol (1,475 kg, 4,96 mols) em DMF (5,3 L) são adicionados 3,4-difluoronitrobenzeno (1,18 kg, 7,45 mols) e NaHCO₃ (625,5 g, 7,45 mols) em TA. A mistura de reação é aquecida a 70°C durante 10 horas e, então, esfriada para menos de 20°C. Água desionizada (DI) (7,9 L) é lentamente adicionada à solução e a pasta fluida resultante é agitada a 15°C durante uma hora. O sólido é coletado através de filtração a vácuo e a torta sólida é lavada com água (8 L). Ele é, então, seco ao ar sob vácuo sobre o filtro e é triturado com metil MTBE (18,6 L) em condições de refluxo durante duas horas. A pasta fluida é, então, esfriada para a TA e o sólido é coletado através de filtração a vácuo. A torta sólida é lavada com MTBE (4 L X 2) e seco em um forno a vácuo a 35°C para proporcionar o produto desejado (1,405 kg, rendimento de 64,9%). MS (*m/z*): 436,0 (M+H).

Preparação 15

[0060] 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(piridina-4-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

[0061] Uma mistura de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (5,0 g, 11,5 mmols), ácido 4-piridinaborônico (3,0 g, 24,3 mmols), PdCl₂(dppf) (1,8 g, 2,25 mmols) e CsF (5,0 g, 33,0 mmols) em 1,4-dioxano (100 mL) é agitada a 110°C durante a noite. Então, NH₄Cl aquoso e EtOAc são adicionados. A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto desejado (2,8 g, rendimento de 56%). MS (*m/z*): 435,1 (M+H).

[0062] Os compostos a seguir são preparado essencialmente através do método de preparação 15:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
16	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	512,1
17	4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazola-1-carboxilato de terc-Butila 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	524,1 424,1
18	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(piridin-3-il)-1-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	435,1
19	6-(1,3-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	452,1
20	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(2-metóxi pirimidin-5-il)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	466,1
21	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(2-metilpiridin-4-il)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol	449,1
22 *	6-Ciclopropil-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol	398
23	4-(1-metil-5-(4-nitrofenóxi)-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazola-1-carboxilato de terc-Butila 1-Metil-5-(4-nitrofenóxi)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol	436,0 336,0

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>) (M+H)
24	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol	379,1
25	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol	365,1
26	4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazola-1-carboxilato de terc-Butila	454,0
27	4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazola-1-carboxilato de terc-Butila 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol	454,1 354,1

**: reação é realizada sob condições de micro-ondas a 95°C durante cerca de 90 min.*

Preparação 28

[0063] 6-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1*H*-indazol

[0064] A uma solução de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1*H*-indazol (1,31 g, 3,0 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) são adicionados bis(pinacolato)diboro (0,91 g, 3,6 mmols), Pd₂(dba)₃ (0,14 g, 0,2 mmol), triciclo-hexilfosfina (0,1 g, 0,4 mmol), acetato de potássio (KOAc) (0,59 g, 6,0 mmols) sob N₂. Após a mistura de reação ser aquecida para refluxo durante 3 horas sob N₂, ela é esfriada para a TA. Bromidrato de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina (0,8 g, 3,0 mmols), PdCl₂(dppf) (0,16 g, 0,2 mmol), CsF (1,38 g, 9,0 mmols) são adicionados sob N₂. A mistura resultante é aquecida em refluxo durante a noite sob N₂. O sólido é filtrado e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (de 5:1 a 1:1) para proporcionar o produto (0,67 g, rendimento de 48,3%). MS (*m/z*): 463,1 (M+H).

Preparação 29

[0065] 4-(5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)morfolina

[0066] A uma solução de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitro-fenóxi)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1*H*-indazol (8,0 g, 18 mmols) em terc-butanol (150 mL) e H₂O (3,2 mL) são adicionados Pd₂(dba)₃ (320 mg, 0,35 mmol), 2-di-terc-butilfosfino-2'-metilbifenila (480 mg, 1,54 mmol), KOH (3,2 g, 57 mmols) e morfolina (3,2 g, 36,7 mmols) sob N₂. Após a mistura ser agitada a 70°C durante 2 horas sob uma atmosfera de N₂, ela é filtrada e o filtrado é concentrado. O resíduo é dividido entre EtOAc (100 mL) e NH₄Cl saturado aquoso (30 mL). A camada orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto (4,5 g, rendimento de 56,5%). MS (*m/z*): 443,1 (M+H).

[0067] Os compostos a seguir são preparado essencialmente através do método de preparação 29:

Preparação N°	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>)(M+H)
30	5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)- <i>N,N</i> -dimetil-1-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	401,2
31	<i>N,N</i> -Dimetil-5-(4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	383,1

Preparação 32

[0068] 4-(5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-6-il)-2-metilmorfolina (racêmica)

[0069] A um frasco para micro-ondas de 25 mL são adicionados 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (0,8 g, 1,8 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (98 mg, 165 μmols) e Pd₂(dba)₃ (50 mg, 55 μmols). A mistura é suspensa em tolueno (12 mL, 113 mmols) e, então, cloridrato de 2-metilmorfolina (278 mg, 2,02 mmols) e terc-butoxido de sódio (454 mg, 4,58 mmols) são adicionados. A mistura de reação é aquecida a 150°C durante 25 min em um reator de micro-ondas. A mistura de reação é, então, concentrada e o resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo

com hexanos (A) e EtOAc (B), gradiente de 90% (A):10% de (B) a 60% de (A):40% de (B) durante 60 min, então, a 50% de (A):50% de (B) durante 20 min para proporcionar um sólido laranja como o produto desejado (410 mg, rendimento de 39%). MS (m/z): 457 (M+H).

[0070] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 32:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (m/z)(M+H)
33	(2 <i>R</i>)-4-(5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-6-il)-2-metilmorfolina	456,8
34	(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-(5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-2 <i>H</i> -indazol-6-il)-2,6-dimetilmorfolina	470,8

Preparação 35

[0071] 4-(5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-6-il)-2,2-dimetilmorfolina

[0072] 6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (1,5 g, 3,4 mmols) é adicionada a um tubo Carousel® da Genevac de 50 mL e é suspensa em hidrato de amileno (10 mL, 91,4 mmols) e N₂ é borbulhado na suspensão. À mistura são adicionados 2-(di-terc-butilfosfino)-2'-metilbifenila (97,7 mg, 309 µmols), Pd₂(dba)₃ (94,5 mg, 103 µmols) e água DI (0,3 mL) e o borbulhamento de N₂ é continuado durante 10 min. A essa mistura são adicionados cloridrato de 2,2-dimetilmorfolina (1,04 g, 6,9 mmols) e uma solução de KOH (617 mg, 11,0 mmols) dissolvida em 0,3 mL de água destilada. A mistura de reação é aquecida a 80°C durante 2 horas e, então, esfriada para a TA. A mistura é, então, entornada em EtOAc (300 mL), lavada com água destilada (1 x 100 mL) e, então, cloreto de sódio saturado aquoso (100 mL). As camadas aquosas combinadas são extraídas com EtOAc (100 mL). A solução orgânica combinada é seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada até secagem para proporcionar um só-

lido dourado. O sólido é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com hexanos (A) e EtOAc (B), gradiente de 95% de (A):5% de (B) a 75% de (A):25% de (B) durante 70 min para proporcionar um sólido amarelo-claro como o produto desejado (410 mg, rendimento de 25%). MS (m/z): 470,8 (M+H).

Preparação 36

[0073] 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(piridina-4-il)-1*H*-indazol

[0074] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(piridina-4-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (2,8 g, 6,45 mmols) em EtOH (30 mL) é adicionado HCl (concentrado 5,0 mL). A mistura é agitada a 80°C durante 2 horas. Então, NaHCO₃ aquoso e EtOAc são adicionados. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto desejado (1,95 g, rendimento de 86,0%). MS (m/z): 351,0 (M+H).

Preparação 37

[0075] 3-Fluoro-4-(6-(piridina-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina

[0076] Uma mistura de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(piridina-4-il)-1*H*-indazol (1,95 g, 4,5 mmols) e SnCl₂·2H₂O (10,2 g, 45,3 mmols) em EtOAc/EtOH (200 mL/10 mL) é agitada a 80°C durante 2 horas. Então, NaHCO₃ aquoso e EtOAc são adicionados. A fase orgânica é seca sobre MgSO₄ anidro e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (2:1) para proporcionar o produto desejado (1,10 g, rendimento de 61,0%). MS (m/z): 321,0 (M+H).

Preparação 38

[0077] 3-Fluoro-4-(6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina

[0078] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (320 mg, 0,63 mmol)

em EtOAc (50 mL) é adicionado Pd/C (10%, 100 mg). A mistura resultante é desgaseificada por meio de evacuação e reenchida com H₂ três vezes. Ela é agitada sob uma atmosfera de H₂ em TA durante a noite. O sólido é removido por meio de filtração e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (20:1) para proporcionar o produto desejado (250 mg, rendimento de 83%). MS (*m/z*): 482,1 (M+H).

[0079] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 38:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>)(M+H)
39	3-Fluoro-4-(1-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	349,1
40	4-(5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazola-1-carboxilato de terc-Butila	424

Preparação 41

[0080] 4-(6-(1*H*-Pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluoroanilina

[0081] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1*H*-indazol (900 mg, 2,13 mmols) e terc-butil éster de ácido 4-[5-(2-fluoro-4-nitro-fenóxi)-1-(tetra-hidropiran-2-il)-1*H*-indazol-6-il]-pirazola-1-carboxílico (3,1 g, 5,92 mmols) em EtOAc/EtOH (75 mL/75 mL) é adicionado di-hidrato de cloreto estânico (10 g, 52,74 mmols). A mistura de reação é agitada em refluxo durante a noite. Após ela ser esfriada e basificada com NaHCO₃ saturado aquoso para um pH de 8-9, a mistura é extraída com EtOAc (100 mL). A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo primeiro com PE:EtOAc (1:1) e, então, com EtOAc para proporcionar o produto (1,75 g, rendimento de 71,0%). MS (*m/z*): 310,0 (M+H).

[0082] Os compostos a seguir são preparado essencialmente através do método de preparação 41:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>)(<i>M</i> + <i>H</i>)
42	3-Fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	321,1
43	4-(6-(1,3-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluoroanilina	338,1
44	3-Fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	329,1
45	4-[6-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi]-3-fluoroanilina	349,1
46	3-Fluoro-4-[6-(2-metóxi pirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi]anilina	352,1
47	5-(4-Amino-2-fluorofenóxi)- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	287,1
48	3-Fluoro-4-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	335,1
49	5-(4-Aminofenóxi)- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -indazol-6-amina	269,1
50	4-(1-Metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	306,0
51	3-Fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	324,1
52	3-Fluoro-4-(1-metil-6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)anilina	335,1

Preparação 53

[0083] 4-(6-Ciclopropil-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluoroanilina

[0084] A um frasco de vidro de 25 mL são adicionados 6-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (395 mg, 994 µmols) e MeOH (20 mL, 494 mmols). À suspensão são adicionados *N,N*-dimetil-hidrazina (756 µL, 9,94 mmols) e FeCl₃ (163 mg, 994 µmols). O frasco é tampado e aquecido para 60°C e agitado durante 2 horas e, então, agitado a 50°C durante a noite. A mistura é filtrada sobre um funil Buchner e o sólido lavado com MeOH (100 mL). O filtrado é coletado e concentrado para proporcionar um sólido marrom/laranja. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com DCM (A) e uma solução de MeOH em DCM a

10% (B), gradiente de 100% (A) a 85% de (A):15% de (B) durante 50 min para proporcionar um sólido amarelo como o composto do título (358 mg, rendimento de 98%). MS (m/z): 368 (M+H).

[0085] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 53:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS (m/z)(M+H)
54	3-Fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-ilóxi)anilina	427
55	4-(6-(2,2-Dimetilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-ilóxi)-3-fluoroanilina	441
56	3-Fluoro-4-(6-((R)-2-metilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-ilóxi)anilina	427
57	4-(6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-ilóxi)-3-fluoroanilina	441
58	3-Fluoro-4-(6-morfolino-2-(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-2H-indazol-5-ilóxi)anilina	413

Preparação 59

[0086] N-(Difenilmetileno)-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol-6-amina

[0087] A um frasco para micro-ondas de 10 mL são adicionados 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol (500 mg, 1,37 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (73 mg, 123 μ mols) e Pd₂(dba)₃ (38 mg, 41 μ mols). A mistura é suspensa em tolueno (5 mL, 47 mmols) e benzofenona imina (272 mg, 1,5 mmol) e terc-butóxido de sódio (203 mg, 2,05 mmols) são adicionados. A mistura é aquecida a 150°C durante 20 min em um reator de micro-ondas. Após esfriar, a solução de reação é concentrada para proporcionar um óleo marrom, o qual é dissolvido em DCM (150 mL) e lavado com cloreto de sódio saturado aquoso (2 x 50 mL). As camadas aquosas são combinadas e extraídas com DCM (1 x 50 mL), secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas para proporcionar um resíduo marrom. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com hexanos (A) e EtOAc

(B), gradiente de 85% de (A):15% de (B) a 50% de (A):50% de (B) durante 50 min para proporcionar um sólido amarelo material como o composto do título (574 mg, rendimento de 90,1%). MS (m/z): 467,2 (M+H).

Preparação 60

[0088] 5-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-benzidril-1-metil-1*H*-indazol-6-amina

[0089] A um frasco de fundo redondo de 100 mL são adicionados *N*-(difenilmetileno)-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-amina (424 mg, 909 μ mol) e EtOH (35 mL, 601 mmol). À mistura é adicionado formato de amônio (1000 mg, 15,9 mmol), seguido pela adição de Pd/C a 10% (300 mg, 141 μ mol) e a mistura de reação é agitada em TA durante 1 hora e aquecida a 45°C durante 15 min. O solvente é removido e o resíduo é dissolvido em DCM (150 mL) e água destilada (100 mL). A camada orgânica é lavada com água destilada (1 x 100 mL) e as camadas aquosas combinadas são extraídas com DCM (1 x 50 mL). A solução orgânica combinada é seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O bruto é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com hexanos (A) e EtOAc (B), gradiente de 90% de (A) 10% de (B) a 40% de (A):60% de (B) durante 90 min para proporcionar um material sólido esbranquiçado como o composto do título (204 mg, rendimento de 51%). MS (m/z): 438,8 (M+H).

Preparação 61

[0090] Acetato de 1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-5-ila

[0091] Uma mistura de 6-bromo-5-hidróxi-1*H*-indazol (25 g, 117 mmol) em anidrido de ácido acético (75 mL) é aquecida a 110°C com agitação durante 2 horas. Após ser esfriada, dietil éter (100 mL) é adicionado. O precipitado é coletado por meio de filtração, lavado com dietil éter (30 mL) e seco sob vácuo a fim de proporcionar o produto (34 g, rendimento de 98%). MS (m/z): 297,0 (M+H).

Preparação 62

[0092] 5-hidróxi-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila

[0093] Uma autoclave é carregada com acetato de 1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-5-ila (25 g, 84 mmols), TEA (25 g, 252 mmols), dicloro bis (benzonitrilo) paládio (Pd(PhCN)₂Cl₂) (1,6 g, 4,2 mmols), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (4,7 g, 8,4 mmols) e EtOH (500 mL) é agitada a 130°C sob uma atmosfera de CO durante 8 horas. A mistura de reação é concentrada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel a fim de proporcionar o produto (15,5 g, rendimento de 90%). MS (*m/z*): 207,0 (M+H).

Preparação 63

[0094] 5-hidróxi-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila

[0095] A uma solução de 5-hidróxi-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila (15,5 g, 75 mmols) em DCM (100 mL) e THF (100 mL) contendo ácido metanossulfônico (721 mg, 7,5 mmols) é adicionada uma solução de 3,4-di-hidro-2*H*-pirano (6,6 g, 79 mmols) em DCM (20 mL) gota a gota em TA. A solução resultante é agitada em TA durante a noite. Após o solvente ser removido, EtOAc (500 mL), cloreto de sódio saturado aquoso (500 mL) e NaHCO₃ (5 g) são adicionados. A camada orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel a fim de proporcionar o produto (16,8 g, rendimento de 77%). MS (*m/z*): 291,1 (M+H).

Preparação 64

[0096] 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila

[0097] Uma mistura de 5-hidróxi-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila (10,8 g, 37 mmols), 1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (7,1 g, 44 mmols), NaHCO₃ (7,4 g, 88 mmols) e DMF (100 mL) é agitada a 80°C durante 2 horas. Após ser esfriada para a

TA, água (400 mL) e PE (50 mL) são adicionados e a mistura é agitada durante 20 min. O precipitado é coletado e seco sob vácuo a 50°C a fim de proporcionar o produto (15 g, rendimento de 95%). MS (m/z): 430,1 (M+H).

Preparação 65

[0098] Ácido 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico

[0099] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila (22 g, 51,2 mmols) em THF (60 mL) e MeOH (60 mL) e H₂O (10 mL) é adicionado LiOH (3 g, 125 mmols). A solução resultante é agitada em TA durante 1,5 hora e os solventes orgânicos são removidos. O resíduo aquoso é acidificado com HCl a 6N gelado para um pH de 2 e extraído com EtOAc (150 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc:ácido acético (100:100:1) a fim de proporcionar o produto (19,5 g, rendimento de 95%). MS (m/z): 402,1 (M+H).

Preparação 66

[00100] 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de terc-butila

[00101] Uma mistura de ácido 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico (590 mg, 1,47 mmol), azida de difenilfosforila (485 mg, 1,76 mmol), TEA (179 mg, 1,76 mmol), peneiras moleculares de 4 Å (3 g) em terc-butanol (40 mL) é agitada a 80°C durante a noite. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE/EtOAc (10:1) para proporcionar o produto desejado (400 mg, rendimento de 65%). MS (m/z): 473,1 (M+H).

Preparação 67

[00102] 5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-

indazol-6-ilcarbamato de terc-butila

[00103] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de terc-butila (400 mg, 0,85 mmol) em EtOAc (50 mL) é adicionado Pd/C (10%, 50 mg). A mistura resultante é desgaseificada por meio de evacuação e reenchida com H₂ três vezes. A mistura é agitada sob uma atmosfera de H₂ em TA durante a noite. O sólido é removido por meio de filtração e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (10:1) para proporcionar o produto desejado (300 mg, rendimento de 80%). MS (*m/z*): 443,2 (M+H).

Preparação 68

[00104] 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-N-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida

[00105] A solução de ácido 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxílico (0,5 g, 1,25 mmol), tetra-hidropiran-4-ilamina (0,13 g, 1,25 mmol), EDCI (0,24 g, 1,25 mmol), HOBT (0,17 g, 1,25 mmol), *N*-metilmorfolina (0,5 mL) em DMF (5 mL) é agitada em TA durante a noite. Então, a mistura de reação é dividida entre NH₄Cl saturado aquoso (20 mL) e EtOAc (50 mL). A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (1:1) para proporcionar o produto (0,49 g, rendimento de 81,2%). MS (*m/z*): 485,1 (M+H).

Preparação 69

[00106] 5-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-N-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida

[00107] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-N-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-6-carboxamida (0,49 g, 1,0 mmol) em MeOH (50 mL) é adicionado Pd/C (100 mg,

10% em peso) sob N₂. A mistura resultante é desgaseificada por meio de evacuação e reenchida com nitrogênio. Então, a mistura de reação é agitada em TA sob uma atmosfera de H₂ durante a noite. O sólido é removido por meio de filtração e o filtrado é concentrado para proporcionar o produto bruto (0,42 g, rendimento de 91,4%). MS (*m/z*): 455,1 (M+H).

Preparação 70

[00108] 5-(Benzilóxi)-6-bromo-1*H*-indazol

[00109] A uma solução de 6-bromo-5-hidróxi-1*H*-indazol (5 g, 23,5 mmols) em THF (50 mL) são adicionados álcool benzílico (3,05 g, 28,2 mmols), PPh₃ (7,39 g, 28,2 mmols) e dietilazodicarboxilato (4,46 mL, 28,2 mmols). Após a mistura de reação é agitada em TA durante a noite, EtOAc (50 mL) e NH₄Cl saturado aquoso (30 mL) são adicionados. A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (4:1) para proporcionar o produto (5,0 g, rendimento de 70,2%). MS (*m/z*): 303,0 (M+H).

Preparação 71

[00110] 5-(Benzilóxi)-6-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

[00111] A uma solução de 5-(benzilóxi)-6-bromo-1*H*-indazol (5 g, 16,5 mmols) em THF (30 mL) e DCM (30 mL) são adicionados 3,4-dihidro-2*H*-pirano (3 mL, 32,8 mmols) e ácido metanossulfônico (1 mL, 15,3 mmols). Após a mistura de reação ser agitada em TA durante 2 horas, EtOAc (50 mL) e NaHCO₃ saturado aquoso são adicionados. A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (4:1) para proporcionar o produto desejado (2,7 g, rendimento de 42,2%). MS (*m/z*): 387,0 (M+H).

Preparação 72

[00112] 5-(Benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-6-amina

[00113] A uma solução de 5-(benzilóxi)-6-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (2 g, 5,16 mmols) em tolueno (30 mL) são adicionados tetra-hidropiran-4-ilamina (800 mg, 7,91 mmols), acetato de paládio (60 mg, 267 μ mols), 2-diciclo-hexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenila (200 mg, 508 μ mols) e terc-butóxido de sódio (700 mg, 7,28 mmols) sob N₂. Após a reação ser agitada a 100°C sob N₂ durante 1 hora, EtOAc (30 mL) é adicionado e a mistura de reação é filtrada. O filtrado é concentrado e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo primeiro com EtOAc:PE (1/1) e, então, EtOAc para proporcionar o produto desejado (1,87 g, rendimento de 88,8%). MS (*m/z*): 408,2 (M+H).

Preparação 73

[00114] *N*-(5-(Benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acetamida

[00115] A uma solução de 5-(benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-6-amina (1,87 g, 4,59 mmols) em THF (30 mL) são adicionados cloreto de acetila (0,39 mL, 5,48 mmols) e K₂CO₃ (760 mg, 5,50 mmols). Após a mistura de reação ser aquecida para refluxo durante 30 min, H₂O (20 mL) e EtOAc (30 mL) são adicionados. A fase orgânica é separada, lavada com NH₄Cl saturado aquoso, seca e concentrada para proporcionar o produto (1,7 g, rendimento de 82,4%). MS (*m/z*): 450,2 (M+H).

Preparação 74

[00116] *N*-(5-Hidróxi-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acetamida

[00117] A uma solução de *N*-(5-(benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acetamida (1,7 g, 3,78 mmols) em EtOH (100 mL) e EtOAc (100 mL) é adicionado Pd/C (1 g,

10% em peso). Após a mistura de reação ser agitada em TA sob H₂ durante a noite, ela é filtrada e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo primeiro com PE:EtOAc (1:1) e, então, EtOAc para proporcionar o produto (1,2 g, rendimento de 88,2%). MS (*m/z*): 360,2 (M+H).

Preparação 75

[00118] *N*-(5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acetamida

[00119] A uma solução de *N*-(5-hidróxi-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)acetamida (1,2 g, 3,34 mmols) em DMF (30 mL) são adicionados 1,2-difluoro-4-nitrobenzeno (0,64 g, 4,02 mmols) e Cs₂CO₃ (1,63 g, 5,00 mmols). Após a mistura de reação ser agitada a 100°C durante 2 horas, EtOAc (60 mL) e NH₄Cl saturado aquoso são adicionados. A fase orgânica é separada, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo primeiro com PE:EtOAc (1:1) e, então, EtOAc para proporcionar o produto (1,44 g, rendimento de 86,5%). MS (*m/z*): 499,2 (M+H).

Preparação 76

[00120] 5-(4-Amino-2-fluorofenóxi)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-6-amina

[00121] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 41.

[00122] MS (*m/z*): 343,1 (M+H).

Preparação 77

[00123] 5-(Benzilóxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

[00124] A uma solução de 5-(benzilóxi)-6-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (4 g, 10,3 mmols) em 1,4-dioxano (25 mL) são adicionados bis(pinacolato)diboro (3 g, 11,8 mmols), dppf (0,3 g, 541

μmols), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,42 g, 514 μmols) e KOAc (2 g, 20,4 mmols) sob N_2 . Após a mistura de reação ser agitada em refluxo durante 5 horas, 5-bromo-2-metilpiridina (2,1 g, 12,2 mmols), tetracis(trifenilfosfina)paládio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (0,6 g, 519 μmols) e Cs_2CO_3 (4 g, 12,3 mmols) são adicionados e a mistura é agitada em refluxo durante a noite. A mistura de reação é esfriada e filtrada, o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com $\text{PE}:\text{EtOAc}$ (2:1) para proporcionar o produto (1,9 g, rendimento de 46,0%). MS (m/z): 400,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Preparação 78

[00125] 6-(6-Metilpiridin-3-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ol

[00126] A uma solução de 5-(benzilóxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (1,44 g, 3,60 mmols) em EtOH (50 mL) e EtOAc (50 mL) é adicionado Pd/C (500 mg, 10 % em peso) sob N_2 . A mistura resultante é desgaseificada por meio de evacuação e reenchida com nitrogênio. Então, a mistura de reação é agitada em TA sob uma atmosfera de H_2 durante a noite. A mistura de reação é filtrada. O filtrado é concentrado para proporcionar o produto (982 mg, rendimento de 88,0%). MS (m/z): 310,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Preparação 79

[00127] 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-6-(6-metilpiridin-3-il)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol

[00128] O composto do título é feito essencialmente através do mesmo método de preparação 75.

[00129] MS (m/z): 449,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Preparação 80

[00130] 3-Fluoro-4-(6-(6-metilpiridin-3-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina

[00131] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 41.

[00132] MS (m/z): 335,1 (M+H).

Preparação 81

[00133] 1-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-2-fluoro-5-metil-4-nitrobenzeno

[00134] O composto do título é preparado essencialmente através do mesmo método de preparação 75.

[00135] ^1H RMN (d_6 -dimetilsulfóxido (DMSO)) δ 8,20 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H).

Preparação 82

[00136] 4-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-5-fluoro-2-metilanilina

[00137] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 53. MS (m/z): 315,8 (M+H).

Preparação 83

[00138] 5-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-6-fluoro-1H-indazol

[00139] A uma suspensão de 4-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-5-fluoro-2-metilanilina (5,2 g, 16,6 mmols) em água (100 mL) é adicionado ácido fluorobórico (6,06 g, 33,1 mmols) em TA. A solução é esfriada para 0°C e NaNO_2 (1,71 g, 24,8 mmols) em água (2 mL) é adicionado. A reação é agitada a 0°C durante 40 min. CHCl_3 (200 mL) é adicionado. A fase orgânica é separada, seca sobre Na_2SO_4 e filtrada. Ao filtrado são adicionados KOAc (7,31 g, 74,5 mmols) e 18-coroa-6-éter (0,218 g, 0,82 mmol). A reação é agitada em TA durante 1 hora. A mistura de reação é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O resíduo é lavado com DCM e filtrado para oferecer o produto desejado como um sólido amarelo-claro. O filtrado é purificado por meio de cromatografia eluindo com DCM, então, EtOAc:hexano (1:1) para proporcionar o produto desejado adicional. Ambas as porções do sólido são combinadas para oferecer o produto desejado (3,2 g, rendimento de 59%). MS (m/z): 324,8 (M+H).

Preparação 84

[00140] 5-(4-Bromo-2-fluorofenóxi)-6-fluoro-1-(tetra-hidro-2H-piran-

2-il)-1*H*-indazol

[00141] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 9.

[00142] MS (*m/z*): 410,8 (M+H).

Preparação 85

[00143] N-(Difenilmetileno)-3-fluoro-4-(6-fluoro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina

[00144] A mistura de 5-(4-bromo-2-fluorofenóxi)-6-fluoro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (0,97 g, 2,37 mmols), benzofenona imina (0,64 g, 3,56 mmols), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,10 g, 0,075 mol), Cs₂CO₃ (1,16 g, 3,56 mmols), Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) é purgada com nitrogênio, aquecida para 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação é esfriada para a TA, extraída com EtOAc, lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada (1,45 g). MS (*m/z*): 510 (M+H).

Preparação 86

[00145] 3-Fluoro-4-(6-fluoro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina

[00146] A uma solução de N-(difenilmetileno)-3-fluoro-4-(6-fluoro-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina (1,45 g, 2,85 mmols) em THF (30 mL) e água (5 mL) é adicionado HCl aquoso a 1N (5,69 mL, 5,69 mmols). A reação é agitada em TA durante 2 horas. EtOAc é adicionado e a mistura é lavada com solução saturada aquosa de NaHCO₃, cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia eluindo com DCM, então, EtOAc:hexano (1:1) para oferecer o produto desejado como um gel claro (0,53 g, rendimento de 54%). MS (*m/z*): 346 (M+H).

Preparação 87

[00147] 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila

[00148] O composto do título é feito essencialmente através do mesmo método de preparação 75.

[00149] MS (*m/z*): 430,1 (M+H).

Preparação 88

[00150] 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila

[00151] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila (15 g, 35 mmols) em DCM (300 mL) é adicionado ácido trifluoroacético (TFA) (30 mL) e agitada em TA durante a noite. DCM é evaporado. O resíduo é dividido entre EtOAc (800 mL) e NaHCO₃ aquoso a 5% (400 mL). A camada orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:acetona (5:1) a fim de proporcionar o produto (10,4 g, rendimento de 86%). MS (*m/z*): 346,1 (M+H).

Preparação 89

[00152] 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila

[00153] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 11.

[00154] MS (*m/z*): 360,1 (M+H).

Preparação 90

[00155] Ácido 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico

[00156] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxilato de etila (1,19 g, 3,5 mmols) em THF/H₂O (15 mL/5 mL) é adicionado LiOH (0,2 g, 8,3 mmols). Após a reação ser agitada em TA durante 2 horas, os solventes são removidos. O resí-

duo é acidificado com HCl a 2N para um pH de 5 e extraído com EtOAc (50 mL). A fase orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca e concentrada para proporcionar o produto (1,1 g, rendimento de 100%). MS (m/z): 332,0 (M+H).

Preparação 91

[00157] 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de terc-Butila

[00158] A suspensão de ácido 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-carboxílico (1,1 g, 3,3 mmols), azida de difenil fosforila (0,91 g, 3,3 mmols), TEA (0,33 g, 3,3 mmols) e peneira molecular de 4Å (2,5 g) em terc-butanol (50 mL) é aquecida em refluxo durante a noite. Então, o sólido é filtrado e o filtrado é concentrado. O resíduo é dividido entre cloreto de sódio saturado aquoso (40 mL) e EtOAc (100 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:acetona (4:1) para proporcionar o produto (0,64 g, rendimento de 47,9%). MS (m/z): 403,1 (M+H).

Preparação 92

[00159] 5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de terc-Butila

[00160] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 38.

[00161] MS (m/z): 373,1 (M+H).

Preparação 93

[00162] 5-(5-(Benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-amina

[00163] A uma solução de 5-(benzilóxi)-6-bromo-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (1,5 g, 3,87 mmols) em 1,4-dioxano (50 mL) é adicionada 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1 g, 4,54 mmols), Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 173 μmols) e Cs₂CO₃ (5 g, 10,6

mmols). Após a mistura de reação ser agitada em refluxo durante a noite, ele é dividido entre EtOAc (100 mL) e NH₄Cl saturado aquoso (50 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (15:1) para proporcionar o produto (0,80 g, rendimento de 51,5%). MS (*m/z*): 401,1 (M+H).

Preparação 94

[00164] 5-(5-(benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-Butila

[00165] A uma solução de 5-(5-(benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-amina (310 mg, 774 µmol) em THF (20 mL) são adicionados dicarbonato de di-terc-butila (250 mg, 1,13 mmol) e TEA (1 mL, 7,17 mmols). Após a mistura de reação ser agitada em TA durante 3 horas, ela é dividida entre EtOAc (50 mL) e NH₄Cl saturado aquoso (20 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto (260 mg, rendimento de 67,1%). MS (*m/z*): 501,2 (M+H).

Preparação 95

[00166] 5-(5-hidróxi-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-Butila

[00167] A uma solução de 5-(5-(benzilóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butila (260 mg, 519 µmols) em EtOH (25 mL) e EtOAc (25 mL) é adicionado Pd/C (100 mg, 10% em peso) sob N₂. A mistura resultante é desgaseificada por meio de evacuação e reenchida com nitrogênio. Então, a mistura de reação é agitada em TA sob uma atmosfera de H₂ durante 6 horas. A mistura de reação é filtrada. O filtrado é concentrado para proporcionar o produto (200 mg, rendimento de 93,8%). MS (*m/z*): 411,1 (M+H).

Preparação 96

[00168] 5-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-Butila

[00169] O composto do título é feito essencialmente através do mesmo método de preparação 75.

[00170] MS (*m/z*): 550,2 (M+H).

Preparação 97

[00171] 5-(5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol-6-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-Butila

[00172] O composto do título é preparado essencialmente através do método de preparação 38.

[00173] MS (*m/z*): 520,2 (M+H).

Preparação 98

[00174] 4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazola-1-carboxilato de terc-Butila

[00175] 5-(2-Fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol (1,56 g, 4,42 mmols) em DCM (15,6 mL) é adicionada a dicarbonato de di-terc-butila (1,09 mL, 4,83 mmols). A mistura é agitada durante 30 min. HPLC mostra que a reação está completa. O solvente é removido sob pressão reduzida. Então, MTBE (5 mL) é adicionado. A solução é esfriada com um banho de água gelada e agitada durante 15 min, então, filtrada para proporcionar o composto do título como um sólido (0,764 g, 48,9 %).

Preparação 99

[00176] 6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1*H*-indazol

[00177] A um frasco de 3000 mL é adicionado 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol (250 g, 573,1 mmols), seguido por MeOH (1000 mL) e MeSO₃H (112,71 mL, 1,72 mol) e aquecido para 50°C durante 14 horas. O sólido se cristaliza da solução. A mistura é, então, esfriada para a TA. A mistura de reação é concentrada sob vácuo a 45°C até secagem para proporcionar um só-

lido. O sólido é diluído com DCM (2000 mL) e tratado com água (1000 mL) e NaOH a 5N (cerca de 350 mL) até que o pH seja de 8-9. A camada orgânica é separada e o solvente é removido, seguido por azeotropia com tolueno para proporcionar 195,6 g do material sólido amarelo. MS (m/z): 354,0 (M+H).

Preparação 100

[00178] 6-Bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol

[00179] A um frasco de 4000 mL são adicionados 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1H-indazol (230 g, 653,2 mmols), DMF (3000 mL) e K_2CO_3 (135,41 g, 979,78 mmols). A mistura de reação é esfriada para 4,5°C com um banho de gelo. À mistura é adicionado iodeto de metila (92,71 g, 653,19 mmols) e a reação é deixada agitar durante 20 min na mesma temperatura. A reação é deixada aquecer para a TA e agitar durante 13 horas. A mistura de reação é monitorada por meio de espectrometria de massa/cromatografia de líquido. Mais iodeto de metila (50 g) e $NaHCO_3$ (33 g) são adicionados e a mistura de reação é agitada em TA até que a reação esteja completa. A mistura de reação é dividida em duas porções etiquetadas (A) e (B) e cada uma é dissipada com água (1 L), seguido por extração com EtOAc (1 L), fazendo com que alguns sólidos se formem. Os sólidos combinados de (A) e (B) são coletados através de filtração a vácuo para proporcionar 70 g de peso bruto tendo cerca de 90% de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol (a qual é o isômero desejado) e 8% de isômeros de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-metil-2H-indazol. Esse sólido é, então, triturado com 1000 mL de DCM e 750 mL de MeOH durante a noite (cerca de 14 horas). O sólido é coletado por meio de filtração e enxaguado com DCM fresco (100 mL) para proporcionar 55,5 g do material desejado, etiquetado (C). O licor-mãe é concentrado e etiquetado (D). A camada orgânica de (A) e (B) é separada e concentrada. Os resíduos de (A) e (B) são combinados para proporcionar

185 g de bruto como um sólido laranja, etiquetado (E).

[00180] O bruto composto (E) é dissolvido em MeOH e DCM e, então, a solução é dividida em 3 porções. 600 g de sílica-gel são misturados com cada porção da solução e, então, a mistura de sílica-gel é carregada em sete cartuchos vazios com tamanho de 270 g. Sete colunas ISCO® de 1,5 kg são usadas com um sistema de solvente começando com EtOAc a 25% em hexanos, então, trocado para EtOAc a 50% em hexanos para proporcionar 62 g do composto desejado como um pó amarelo, etiquetado (F). Após 7 operações, há algumas frações misturadas de isômeros de 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol e 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-2-metil-2H-indazol. As frações são combinadas e combinadas com o licor-mãe (D) do procedimento descrito acima para proporcionar 17 g da mistura. A mistura é dissolvida em MeOH e DCM, misturada com 170 g de sílica em solução e passada sobre uma coluna de 1,5 kg para proporcionar 10 g de um pó amarelo como o produto desejado, etiquetado (G). Rendimento total de (55,5 g (C), 62 g (F) e 10 g (G)) é 127,5 g.

Preparação 101

[00181] 4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazola-1-carboxilato de terc-Butila

[00182] A um frasco de fundo redondo de 12 L equipado com agitação no alto, um termoacoplador, manta de aquecimento, condensador e purgação de nitrogênio na subsuperfície é adicionado 1,4-dioxano (7,44 L) e água (1,67 L). A solução é purgada com N₂ (tubo de entrada). Em seguida, 6-bromo-5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1H-indazol (595 g, 1,63 mol) é adicionada e a solução é purgada com N₂ novamente. 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola-1-carboxilato de terc-butila (717,02 g, 2,44 mols), N-hidrato tribásico de fosfato de potássio (689,8 g, 3,25 mols) e 1,1'-Bis (di-terc-butilfosfino)ferroceno (7,71 g, 16,25 mmols) são adicionados. Final-

mente, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,44 g, 8,13 mmols) é adicionado. A solução é purgada durante 15 min e, então, aquecida a 60°C durante 12 horas. A reação não está completa e mais $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,44 g, 8,13 mmols) é adicionado. A solução é novamente aquecida a 60°C durante mais 3 horas e a reação está completa. 1,4-Dioxano é, então, removido (Buchi®, temperatura do banho de 60°C) e o resíduo é redissolvido em 10 volumes (6 L) de DCM. Água (3 L) é adicionada e, então, as camadas são separadas. A solução orgânica é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até um óleo escuro (835 g). O material não está purificado e é levado para processo na etapa seguinte. O material é cerca de 60% de produto desejado e cerca de 40% de 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol. O bruto obtido é reprotetido na etapa seguinte. Admite-se que 50% do produto bruto é o 5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol.

[00183] A um frasco de fundo redondo de 22 L com agitação no alto, termoacoplador, funil de adição de 1 L, purgação de N_2 e banho de gelo é adicionada uma solução de 5-(2-fluoro-4-nitro-fenóxi)-1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol bruta (835 g, 1,18 mol) em DCM (6 L). Dicarbonato de di-terc-butila (283,69 g, 1,30 mol) dissolvido em DCM (350 mL) é adicionado a um funil de adição. A solução é adicionada gota a gota durante 48 min. Após a reação estar completa, o DCM é removido por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo escuro. Ao óleo escuro é adicionado MTBE (2,5 L) e a solução oleosa é esfriada para cerca de 0 a 5°C. A solução é cultivada com material obtido na preparação 98. Após cultura, cristalização é observada e a pasta fluida resultante é agitada durante 30 a 40 min. A pasta fluida amarela-clara é filtrada sobre uma almofada de polipropileno e a torta é lavada com MTBE (1,5 L) gelado (0 a 5°C). Os sólidos são secos em um forno a vácuo a 40°C durante a noite para proporcionar o produto desejado (443 g, rendimento bruto de 60%). MS (m/z): 354,0 (M+H). É

mostrado que o material é cerca de 93 a 95% puro através de HPLC e, portanto, o processo é levado a diante.

Preparação 102

[00184] 4-(5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazola-1-carboxilato de terc-Butila

[00185] A um tanque de 3 galões é adicionado 4-(5-(2-fluoro-4-nitrofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazola-1-carboxilato de terc-butila (433,0 g, 952,8 mmols), seguido por THF (6,5 L) e Pd/C (21,65 g, Pd/C a 10% e 21,65 g, 5% Pd/C). A mistura é aquecida para 35°C sob gás hidrogênio durante 2 horas. A reação é, então, esfriada para a TA e deixada agitar sob gás hidrogênio durante a noite, então, é aquecido para 40°C sob gás hidrogênio durante sete horas. Mais 2 g de Pd/C (1 g, Pd/C a 10% e 1 g de Pd/C a 5%) são adicionados e agitados sob gás hidrogênio durante mais uma hora e esfriados para a TA. A mistura é novamente agitada sob gás hidrogênio durante a noite e a reação está completa. A mistura é filtrada sobre uma combinação de papel GFF® e Watman®. O filtrado é concentrado até um sólido amarelo-claro (446 g, recuperação de 110%).

Preparação 103

[00186] 2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de metila

[00187] A um frasco é adicionado ácido 2-hidroxinicotínico (10 g, 72 mmols), H₂SO₄ concentrado (2 mL) e MeOH (400 mL), seguido por tolueno (80 mL). A mistura de reação é aquecida para refluxo durante a noite com um sifão de Dean-Stark. Após esfriar para a TA, a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado. O resíduo é dissolvido em DCM (200 mL), neutralizado com NaHCO₃ saturado aquoso para um pH de 7 e extraído com DCM (200 mL) três vezes. As fases orgânicas combinadas são secas e concentradas para proporcionar o produto desejado (8,2 g, rendimento de 74%). MS (*m/z*): 153,9 (M+H).

Preparação 104

[00188] 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de metila

[00189] A uma mistura de 2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de metila (6,0 g, 39 mmols), ácido 4-fluorofenilborônico (16,3 g, 116 mmols), acetato cúprico (14 g, 78 mmols) e piridina (12 g, 0,156 mol) em DCM (300 mL) são adicionadas peneiras moleculares de 4 Å (5 g). A mistura de reação é agitada em TA durante a noite aberta ao ar. Após os sólidos serem filtrados e lavados com água, o filtrado é extraído com DCM (100 mL). A camada orgânica é seca sobre MgSO_4 e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:DCM (2:1 a 0:1) para proporcionar o produto (9,6 g, rendimento de 100%). MS (m/z): 248,0 (M+H).

Preparação 105

[00190] 2-(4-fluorofenil)hidrazinacarboxilato de etila

[00191] A uma solução de cloridrato de 4-fluorofenil-hidrazina (2 g, 12,05 mmols) em THF (60 mL) são adicionados DIPEA (6 mL, 34,40 mmols), cloroformato de etila (1,2 mL, 12,55 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (0,16 g, 1,31 mmol). A mistura é agitada em TA durante 4 horas. A reação é diluída com água e extraída com EtOAc, a fase orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna sobre sílica-gel, eluindo com DCM, então, DCM:MeOH (80:1) a fim de proporcionar o composto do título (1,92 g, rendimento de 80,5%). MS (m/z): 199 (M+H).

Preparação 106

[00192] 1-(4-Fluorofenil)-2-metil-hidrazina

[00193] A uma mistura de LiAlH_4 (1,1 g) em THF (15 mL) é adicionada uma solução de 2-(4-fluorofenil)hidrazinacarboxilato de etila (1,9 g, 9,59 mmols) em THF (10 mL) gota a gota sob nitrogênio em um banho de gelo-sal. Após a adição, o banho de gelo é removido e a

mistura é aquecida para 60°C durante a noite. A reação é esfriada e dissipada com água. O precipitado é filtrado e lavado com EtOAc. A fase orgânica é separada, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia rápida, eluindo com PE:EtOAc (80:1 a 60:1) a fim de proporcionar o composto do título (1 g, rendimento de 74%). MS (*m/z*): 141 (M+H).

Preparação 107

[00194] 2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazola-4-carboxilato de etila

[00195] Uma mistura de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-hidrazina (0,6 g, 4,28 mmols), 2-acetilmalonato de dietila (0,96 g, 4,75 mmols) e ácido acético (0,51 g, 8,49 mmols) em água (15 mL) é aquecida a 115°C durante 3 horas. A reação é esfriada e extraída com EtOAc duas vezes. A fase orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna sobre sílica-gel, eluindo com DCM:MeOH (de 150:1 a 60:1) a fim de proporcionar o composto do título (0,59 g, rendimento de 49,5%). MS (*m/z*): 279 (M+H).

Preparação 108

[00196] (E)-2-(2-(4-Fluorofenil)hidrazono)acetaldeído

[00197] Uma solução de hidrocloreto de 4-fluorofenil-hidrazina (1 g, 6 mmols) em THF (20 mL) é tratada com DIPEA (3 mL, 18 mmol). Então, oxalaldeído (40% em água, 0,89 g, 6,0 mmols) em THF (10 mL) é adicionado gota a gota em um banho de gelo. Após a adição, a mistura é agitada em TA durante 30 min, dissipada com água e extraída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a fim de proporcionar o composto do título bruto (0,97 g, rendimento de 97%). MS (*m/z*): 167 (M+H).

Preparação 109

[00198] 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxilato de etila

[00199] (E)-2-(2-(4-fluorofenil)hidrazono)acetaldeído bruto (0,97 g, 5,8 mmols) é dissolvido em EtOH (50 mL) e malonato de dietila (0,93 g, 5,8 mmols) e piperidina (0,2 mL, 2,0 mmols) são adicionados. A mistura é aquecida em refluxo durante a noite. A mistura de reação é, então, esfriada e concentrada. O resíduo é diluído com água e extraído com EtOAc duas vezes. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre Na₂SO₄ e concentrados. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna sobre sílica-gel, eluindo com PE:EtOAc (de 3:1 a 1:1), a fim de proporcionar o composto do título (0,26 g, rendimento de 17% em duas etapas) MS (*m/z*): 263 (M+H).

Preparação 110

[00200] 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de metila

[00201] A uma solução de 4-fluoroanilina (4,4 mL, 45 mmols) em acetona são adicionados TEA (8,5 mL, 67 mmols) e cloreto de metil malonila (7,2 mL, 67 mmols). A mistura é agitada em TA durante 5 horas e, então, concentrada. Após água (20 mL) ser adicionada, o resíduo é acidificado com HCl concentrado para um pH de 3. O precipitado é coletado por meio de filtração e lavado com PE para proporcionar o produto (14,1 g, rendimento de 100%). MS (*m/z*): 212,1 (M+H).

[00202] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 110:

Preparação N°	Nome químico	Dados físicos MS (<i>m/z</i>)(M+H)
111	3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de etila	208
112	3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila	226,1

Preparação 113

[00203] 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila

[00204] A uma solução de 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato

de metila (10,1 g, 48 mmols) em EtOH (100 mL) são adicionados *trans*-4-metóxi-3-buten-2-ona (5,7 g, 57 mmols) e CH₃ONa (3,1 g, 57 mmols). A mistura é aquecida em refluxo durante a noite e, então, concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (de 5:1 a 2:1) para proporcionar o produto (2,1 g, rendimento de 16%). MS (*m/z*): 276,1 (M+H).

[00205] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 113:

Preparação Nº	Nome químico	Dados físicos MS(<i>m/z</i>) (M+H)
114	1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila	276,1
115	5-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila	258,1

Preparação 116

[00206] (Z)-4-Aminopent-3-en-2-ona

[00207] A uma solução de 2,4-pentanodiona (20,0 g, 0,2 mol) em água (20 mL) é adicionada amônia aquosa a 25% (13,2 mL, 0,2 mol) gota a gota em TA. A mistura é agitada em TA durante 2 horas. Então, o solvente é removido para proporcionar o produto (20,0 g, rendimento de 100%) como um sólido. ¹H RMN (Acetona-d₆, 300 MHz): 1,88 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,8 (br s, 1H), 6,54 (br s, 1H), 9,7 (br s, 1H).

Preparação 117

[00208] 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila

[00209] Uma solução de (Z)-4-aminopent-3-en-2-ona (20,0 g, 0,2 mol) em THF seco (20 mL) é adicionada a uma solução de cianoacetato de etila (22,6 g, 0,2 mol) e TEA (20,2 g, 0,2 mol) em THF seco (200 mL). A mistura de reação é aquecida em refluxo durante 56 horas e, então, concentrada. O resíduo é mantido em descanso em TA durante 5 horas e o precipitado é filtrado e lavado com EtOAc a fim de proporcionar o composto do título (7,3 g, rendimento de 19,9%). MS (*m/z*):

196,0 (M+H).

Preparação 118

[00210] 1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila

[00211] Uma suspensão de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila (5,0 g, 0,025 mol), ácido 4-fluorofenilborônico (10,7 g, 0,077 mol), acetato cúprico (1,33 g, 0,007 mol), piridina (6,86 mL) e peneiras moleculares de 4 Å (5,0 g) em 1,4-dioxano (80 mL) é aquecida a 80°C durante 68 horas. Os sólidos são filtrados e o filtrado é concentrado. O resíduo é dividido entre EtOAc (50 mL) e HCl a 2N (70 mL). O sólido precipitado é coletado por meio de filtração e lavado com EtOAc para proporcionar o produto do título (1,2 g). O filtrado de EtOAc é separado, seco e concentrado. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc:MeOH (40:20:1) para proporcionar outra porção de produto (0,12 g), (total de 1,32 g, rendimento de 17,8%). MS (*m/z*): 290,1 (M+H).

Preparação 119

[00212] 4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila

[00213] Uma suspensão de 4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila (7,5 g, 0,038 mol), ácido fenilborônico (14,1 g, 0,115 mol), acetato cúprico (1,38 g, 0,008 mol), piridina (7,5 mL) em 1,4-dioxano (80 mL) é aquecida a 80°C durante 96 horas. O sólido é filtrado e o filtrado é concentrado. O resíduo é dividido entre EtOAc (50 mL) e HCl a 2N (70 mL) e o precipitado é coletado por meio de filtração e lavado com EtOAc para proporcionar o produto do título (2,95 g). A solução de EtOAc é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:acetona (2:1) para proporcionar outra porção de (0,3 g). (3,25 g,

rendimento de 31,2%). MS (m/z): 272,0 (M+H).

Preparação 120

[00214] 5-(bromometil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazola-4-carboxilato de etila

[00215] A uma solução de 2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazola-4-carboxilato de etila (1,2 g, 4,3 mmols) e azobisisobutironitrilo (AIBN) (0,09 g, 0,06 mmol) em DCM é adicionada N-bromossuccinimida (NBS) (0,9 g, 4,3 mmols) em três porções em TA. A mistura de reação resultante é agitada em TA durante a noite. A mistura é concentrada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (4:1) para proporcionar o produto como um sólido branco (1,3 g, rendimento de 84%). MS (m/z) 357,0 (M+H).

Preparação 121

[00216] 5-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazola-4-carboxilato de etila

[00217] A uma solução de 5-(bromometil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1*H*-pirazola-4-carboxilato de etila (1,3 g, 3,6 mmols) e 1*H*-pirazola (0,25 g, 3,6 mmols) em THF (50 mL) e H₂O (1 mL) esfriada em um banho de água gelada é adicionado KOH sólido (0,2 g, 3,6 mmols) em três porções. Após a mistura de reação ser agitada em TA durante a noite, o solvente é removido. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (4:1) para proporcionar o produto (0,87 g, rendimento de 70%). MS (m/z): 345,1 (M+H).

[00218] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 121:

Prep. N°	Nome químico	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
122	2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de etila	364,1

Prep. Nº	Nome químico	Dados físicos MS(<i>m/z</i>)(M+H)
123	2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-5-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxilato de etila	362,1

Preparação 124

[00219] 1-(4-fluorofenil)-5-(morfolinometil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila

[00220] Uma mistura de 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de etila (0,275 g, 1 mmol), NBS (0,2 g, 1,1 mmol), AIBN (40 mg, 0,2 mmol) em CCl₄ (20 mL) é aquecida em refluxo durante 3 horas. Após a reação ser esfriada, morfolina (0,088 mL, 1 mmol) e K₂CO₃ (0,14 g, 1 mmol) são adicionados. A reação é agitada em TA durante mais 2 horas. O solvente é removido e o resíduo é diluído com água (10 mL) e extraído com EtOAc (20 mL) duas vezes. As fases orgânicas combinadas são lavadas com cloreto de sódio saturado aquoso, secas e concentradas. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (de 100:1 a 50:1, contendo NH₃ a 2 N a 0,5% em MeOH), a fim de proporcionar o composto do título (0,17 g, rendimento de 47%). MS (*m/z*): 361,1 (M+H).

Preparação 125

[00221] 2-(4-fluorofenilcarbamoil)-3-metilbut-2-enoato de etila

[00222] A uma solução de 4-fluoroanilina (2 g, 18 mmols) em isopropilidenomalonato de dietila (10 g, 50 mmols) é adicionado 1*H*-imidazol (0,25 g, 3,67 mmols). A mistura de reação é agitada a 200°C sob N₂ durante 3 horas. Após a reação ser esfriada, sílica-gel é adicionada. A mistura é carregada sobre uma coluna de sílica-gel e eluída primeiro com PE e, então, PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto (1,85 g, rendimento de 39%). MS (*m/z*): 266,1 (M+H).

Preparação 126

[00223] 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-

carboxilato de etila

[00224] Uma mistura de 2-(4-fluorofenilcarbamoil)-3-metilbut-2-enoato de etila (1,85 g, 6,97 mmols) e *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5 mL, 37,45 mmols) é agitada a 90°C durante 90 min. Após a reação ser esfriada, EtOAc (30 mL) e solução saturada de NH₄Cl (20 mL) são adicionados. A fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (10:1). As frações contendo produto são concentradas e o resíduo é misturado com éter para proporcionar 1,2 g de sólido amarelo, o qual é filtrado e descartado. O filtrado é concentrado e purificado novamente por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (20:1) para proporcionar o produto (500 mg, rendimento de 26%). MS (*m/z*): 276,1 (M+H).

Preparação 127

[00225] 2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxilato de etila

[00226] A uma suspensão de 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona (3,18 g, 9,99 mmols) em THF (50 mL) é adicionado cetomalonato de dietila (1,74 g, 9,99 mmols). A mistura resultante é agitada em TA durante 30 min para proporcionar uma solução clara. Então, essa solução é adicionada a uma solução de cloridrato de 4-fluorofenilhidrazina (1,62 g, 9,96 mmols) em EtOH:H₂O (30 mL:30 mL). Após a mistura resultante ser submetida a refluxo durante 1 hora, TEA (3 mL) é adicionado e a mistura é agitada em refluxo mais 1 hora. Então, ela é concentrada e o resíduo é dividido entre NH₄Cl saturado aquoso (30 mL) e EtOAc (30 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (3:1) para proporcionar o produto (1,20 g, rendimento de 43%). MS (*m/z*): 277,1 (M+H).

Preparação 128

[00227] Ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico

[00228] A uma solução de 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxilato de metila (10,0 g, 0,04 mol) em MeOH (150 mL) e água (50 mL) é adicionado LiOH (1,9 g, 0,08 mol). A mistura de reação resultante é agitada em TA durante 0,5 hora. Após a maioria do MeOH ser removida, a mistura é acidificada com HCl aquoso concentrado até que um sólido branco se precipite. O sólido é coletado por meio de filtração e lavado com água (5 mL) para proporcionar o produto desejado (8,7 g, rendimento de 93%). MS (*m/z*): 234,0 (M+H).

[00229] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método de preparação 128:

Prep. N°	Nome químico	Dados físicos MS(<i>m/z</i>)(M+H)
129	Ácido 2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	251
130	Ácido 2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxílico	235
131	Ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico	248,1
132	Ácido 1-(4-Fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico	
133	Ácido 4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidro-piridina-3-carboxílico	244,0
134*	Ácido 5-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	
135**	Ácido 2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	336,1
136	Ácido 2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-5-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxílico	334,1
137	Ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico	248,0
138	Ácido 5-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico	230,1
139	Ácido 1-(4-Fluorofenil)-5-(morfolinometil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico	333,1
140**	Ácido 1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico	248,1

Prep. N°	Nome químico	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
141	Ácido 2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxílico	249,0

*: KOH é usado como a base.

**: NaOH é usado como a base.

Preparação 142

[00230] Ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidro-piridina-3-carboxílico

[00231] A uma solução de etóxido de sódio em EtOH (preparada a partir de sódio (0,5 g, 21,75 mmols) dissolvido em EtOH (40 mL)) é adicionado 3-oxo-3-(fenilamino)propanoato de etila (4 g, 19,30 mmols) e *trans*-4-metóxi-3-buten-2-ona (2 g, 19,98 mmols). Após a reação ser agitada em refluxo durante a noite, a mistura é concentrada. O resíduo é dividido entre H₂O (50 mL) e EtOAc (50 mL). A camada aquosa é acidificada com HCl concentrado para um pH 3-4 e, então, é extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos são secos e concentrados. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (25:1) para proporcionar o produto (1,20 g, rendimento de 27%). MS (*m/z*): 230,0 (M+H).

Preparação 143

[00232] Ácido 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1*H*-pirazol-4-carboxílico

[00233] A uma mistura de 1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1*H*-pirazol-4-carbaldeído (2 g, 9,25 mmols) em água (100 mL) a 75°C é adicionada uma solução de KMnO₄ (1,5 g, 9,49 mmols) em água (200 mL) lentamente. Após a adição estar completa, a mistura de reação é agitada a 75°C durante mais 1 hora. KOH sólido é adicionado para tornar a solução alcalina e a mistura é filtrada enquanto ainda está quente. Ao filtrado é adicionado EtOH (10 mL) e EtOAc (50 mL). A fase orgânica é separada e descartada. A fase aquosa é acidificada com HCl concentrado para um pH de 5 e extraída com EtOAc (60 mL) e

DCM (60 mL). As fases orgânicas são combinadas, secas e concentradas para proporcionar o produto do título (1,9 g, 88, rendimento de 46%). MS (*m/z*): 233,1 (M+H).

Preparação 144

[00234] 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila

[00235] A um frasco de fundo redondo de 10 L com 4 gargalos, são adicionados DCM (5000 mL), 4-fluoroanilina (111 g, 1,0 mol) e TEA (166 mL, 1,2 mol). Malonil cloreto de etila (196 g, 1,3 mol) em DCM (500 mL) é adicionado gota a gota sob N₂ a 0-5°C (sob um banho de gelo) durante 4 horas. Após a adição, a mistura é agitada durante 30 min. nessa temperatura. Água (2 L) é adicionada à mistura com agitação nessa temperatura. A fase orgânica é lavada com NaHCO₃ saturado, cloreto de sódio saturado aquoso e seca sobre Na₂SO₄ anidro. A fase aquosa é extraída com EtOAc (2 × 1 L). A fase orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado aquoso e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Após filtração, a solução orgânica combinada é concentrada até secagem sob pressão reduzida. O resíduo é lavado com PE (1 L) para proporcionar 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (230 g, rendimento bruto de 102%) como um sólido amarelo. MS (*m/z*): 226,1 (M+H).

Preparação 145

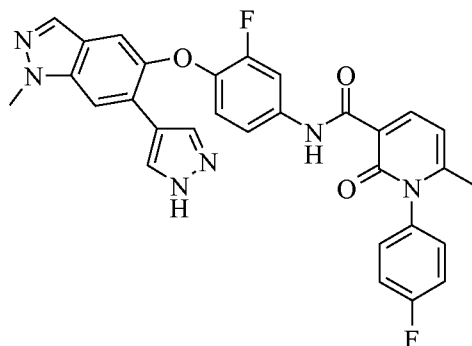
[00236] Ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico

[00237] A um frasco de fundo redondo de 3 L com 4 gargalos, são adicionados EtOH (1500 mL), 3-(4-fluorofenilamino)-3-oxopropanoato de etila (139 g, 617 mmols), etóxido de sódio (65,6 g, 925 mmols) e 4-metóxi-3-buten-2-ona (103 g, 925 mmols). A mistura é submetida a refluxo durante 3 horas. Após a solução ser esfriada para a TA, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para remover o EtOH. O resíduo é diluído com DCM (700 mL) e HCl a 1 M (1500 mL).

A fase aquosa é extraída com DCM (3 × 500 mL). Os extratos orgânicos combinados são lavados com cloreto de sódio saturado aquoso (1000 mL), secos sobre Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é triturado com EtOAc (150 mL) em TA (10-15°C) durante 1 hora. Após filtração e lavagem com EtOAc (50 mL), ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico é obtido como um sólido amarelo (85,3 g, rendimento de 56%). MS (*m/z*): 248 (M+H).

Exemplo 1

[00238] *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida



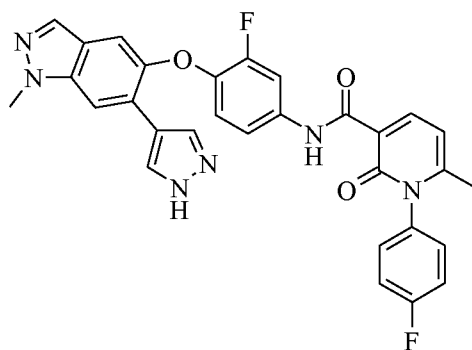
[00239] A um frasco de fundo redondo de 100 mL são adicionados 4-(5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butila (1,43 g, 3,38 mmols), ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (1,25 g, 5,07 mmols), EDCI (1,48 g, 7,6 mmols) e HOBt (776 mg, 5,07 mmols), seguido por DMF (15 mL, 193,99 mmols) e, então, DIPEA (1,47 mL, 8,44 mmols). A mistura é deixada agitar em TA durante a noite. A mistura de reação é diluída em EtOAc (300 mL) e lavada com cloreto de sódio saturado aquoso (5 x 100 mL). A solução aquosa combinada é extraída com EtOAc (1 x 100 mL) e, então, a solução orgânica combinada é seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada até secagem. O sólido é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com DCM (A) e uma solução

de MeOH em DCM a 10% (B), gradiente de 100% de (A) a 80% de (A):20% (B) durante 70 min. para proporcionar 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butila como um sólido dourado (2,20 g, rendimento de 87%). MS (*m/z*): 653, (M+H), 675 (M+Na).

[00240] A um frasco de fundo redondo são adicionados 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butila (1,92 g, 2,94 mmols) e DCM (50 mL), seguido por trietil-silano (1,88 mL, 11,77 mmols) e TFA (17,8 mL, 235,35 mmols). A mistura de reação é deixada agitar em TA durante 1,5 hora. O solvente é removido e diluído em DCM (150 mL) e lavado com solução saturada aquosa de NaHCO₃ (2 x 100 mL). A solução orgânica é seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar um material sólido. O sólido é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com DCM (A) e uma solução de MeOH em DCM a 10% (B), gradiente de 100% de (A) a 75% de (A):25% de (B) durante 70 min., mantendo essa proporção de 75:25 durante 15 min. para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado. O sólido é dissolvido em EtOH quente (50 mL), seguido pela adição, aos poucos, de água destilada (250 mL) fazendo com que um sólido branco se precipitasse. O sólido é filtrado sobre um funil Buchner e lavado com água destilada (3 x 15 mL), seco ao ar e seco a vácuo a 60°C durante 15 horas para proporcionar o composto do título como um sólido esbranquiçado (1,27 g, rendimento de 78%). MS (*m/z*): 552,8 (M+H).

Exemplo 2

[00241] *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida



[00242] Um frasco de fundo redondo de 12 L é equipado com agitação no alto, um termoacoplador e uma purgação de N₂. 4-(5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butila (404 g, 954,08 mmols) é dissolvido em DMF (2 L) e carregado ao frasco. DMF (1 L) é usada para enxaguar o frasco. Ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (259,46 g, 1,05 mol) e EDCI (228,63 g, 1,19 mol) são adicionados e enxaguados com DMF (500 mL). Então, HOBt (189,94 g, 1,24 mol) é adicionado e novamente enxaguado com DMF (500 mL). Finalmente, DIPEA é lentamente adicionada (184,97 g, 1,43 mol). A solução escura é, então, agitada em TA durante o fim de semana. A um frasco com saída de fundo redondo de 20 L são adicionados água DI (3 L) e DCM (5 L). A mistura de reação é entornada no mesmo e enxaguada com DCM (1 L). A camada orgânica é separada, lavada com água DI (3 X 3 L), seca sobre Na₂SO₄, filtrada, os sólidos enxaguados com DCM e o filtrado concentrado. EtOAc (2 L) é adicionado ao resíduo e a solução é agitada durante 1 hora. O produto cristaliza. A mistura é concentrada. Outra porção de EtOAc (2 L) é adicionada e concentrada para remover todo o DCM. EtOAc (650 mL) e MTBE (3 L) são adicionados ao resíduo e a solução é agitada em um banho de gelo durante 1 hora. A pasta fluida castanha é filtrada usando uma almofada de polipropileno. A torta é enxaguada com MTBE (2 x 500 mL). O sólido castanho-claro é seco durante a noite no forno a vácuo a 40°C para proporcionar o produto bruto (553 g). O produto bruto é purificado por meio de cromatografia.

tografia em coluna de sílica-gel eluindo com (EtOAc a 50% (50%):DCM a 35% (35%): n-heptano (15%)) para proporcionar o produto desejado puro, 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butila (424 g, 68%). MS (*m/z*): 651,0 (M-H).

[00243] 4-(5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butila (423,9 g, 649,50 mmols) é dissolvido em DCM (4,24 L). HCl em MeOH (5,74 N, 799,99 mL, 4,59 mols) é adicionado e a solução é aquecida a 30°C durante 1 hora. Então, a mistura de reação é aquecida para 45°C e DCM (1,5 L) é adicionado. Após duas horas, a solução é aquecida para 50°C e DCM (2 L) é adicionado. Após 3 horas, DCM (2 L) é adicionado, seguido por HCl em MeOH (4,5 N, 721,67 mL, 3,25 mols). Após mais 45 min, DCM (1 L), HCl em MeOH (4,5 N, 288,67 mL, 1,30 mol) e MeOH (1,5 L) são adicionados. A solução de reação é, então, aquecida para 60°C. Após 4 horas, MeOH (2 L) é adicionado e, 10 min. depois, DCM (1 L) é adicionado, seguido por HCl em MeOH (4,5 N, 200 mL). Após 5 horas, a reação está completa. A mistura de reação é concentrada para cerca de 1/3 do volume. MeOH (2 L) é adicionado e a solução é concentrada até uma pasta fluida viscosa. Novamente, MeOH (2 L) é adicionado e a mistura é concentrada até uma pasta fluida viscosa. A pasta fluida é esfriada para cerca de 10-15°C e, então, filtrada. O sólidos são lavados com MeOH. Os sólidos são colocados em um forno a vácuo a 55°C durante 2 dias para proporcionar o produto desejado, cloridrato de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (377 g, 92,8%). MS (*m/z*): 551,0 (M-H).

[00244] A um frasco de fundo redondo de 22 L equipado com agita-

ção mecânica sob nitrogênio é adicionado cloridrato de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (367 g, 0,62 mol), seguido por DCM (7,34 L) e água (7,34 L). Na₂CO₃ (181,6 g, 1,71 mol) é adicionado e a mistura é agitada em TA durante 30 min. O pH é verificado e constatou-se que era cerca de 9,4. A mistura é filtrada sobre polipropileno. Os sólidos são coletados e colocados em um frasco de fundo redondo de 5 L. Uma solução de água/MeOH a 20% (2,6 L) é adicionada e a pasta fluida é agitada durante 30 min. A pasta fluida é filtrada e os sólidos são lavados com água/MeOH a 20% (600 mL). Os sólidos são colocados em um forno a vácuo a 35°C durante a noite. A primeira pesagem indica 394 g (rendimento teórico de 324,8 g, recuperação de massa de cerca de 121%). TGA (Análise Termogravimétrica)/DSC (Calorimetria de Varredura Diferencial) mostra cerca de 17% em peso de água livre e 10-11% em peso de perda volátil no fundido. Os sólidos são secos a 55°C em um forno a vácuo com uma purgação de N₂ durante 3,5 horas (354,7 g, recuperação de massa de cerca de 109%, RMN mostra cerca de 9,3% em peso de DCM). Nenhuma água livre está presente de acordo com TGA/DSC. O material é enviado para trituração.

[00245] O moinho a jato (Aljet® 0101) em um saco com proteção é montado dentro de uma parede com coifa e purgado com N₂ até um alimentador de 45,36 kg (100 libras). O bocal de empuxo da entrada é ajustado para extração máxima e fluxo máximo de nitrogênio é introduzido no moinho. As leituras de pressão são anotadas como 4,31 kPa (90 psi) sobre o bocal de empuxo e 4,07 kPa (85 psi) sobre ambos os bocais de trituração. O material de iniciação (353,4 g) é lentamente alimentado à entrada do moinho, parando para esvaziar o soquete receptor conforme necessário. O tempo total de trituração é de 22 min. e 25 segundos. A taxa de alimentação calculada é de 15,8 g/min. (353,4

gramas divididos em 22,42 min.). O material triturado (335,7 g, 95%) é obtido com perda de 17,7 g. Análise de tamanho de partícula do material triturado resultante é d90 de 4,6 microns.

[00246] TGA/DSC indica cerca de 11,4% em peso de voláteis no fundido e RMN (DMSO) mostra cerca de 9,3% em peso de DCM. ¹H RMN (DMSO) δ 12,94 (br s, 1 H), 11,88 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,47 Hz, 1 H), 8,12 (br s, 1 H), 8,00 (br s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,47-7,37 (m, 5 H), 6,82 (t, *J* = 9,26 Hz, 8,82 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 7,49 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H). LC/MS: (M + H) 553,1.

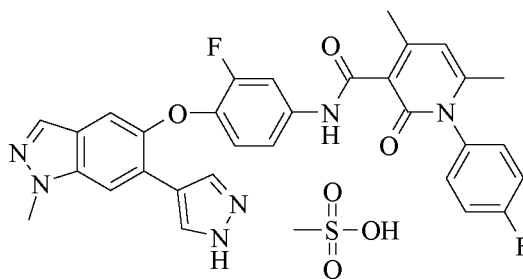
Preparação na Forma de Cristal Anidro

[00247] A 10 mL de EtOH são adicionados 120 mg do composto acima em um frasco de 20 mL. A amostra é aquecida para 70 °C com agitação. Inicialmente, os sólidos começam a dissolver e, então, uma suspensão se forma, seguido por um precipitado branco. A amostra é esfriada para a TA enquanto agitada. Uma pequena amostra da pasta fluida é tomada por uma pipeta e deixada secar ao ar. Esse material é altamente cristalino e provado ser um solvato de etanol através de TGA. À suspensão restante, 10 mL de heptano são adicionados e, então, aquecidos até ferver. A temperatura medida é monitorada a 70,8 °C até que o volume tenha sido reduzido para 10 mL. Quando a temperatura começa a elevar, o calor é removido e a pasta fluida agitada em TA durante a noite. O sólido é isolado através de filtração a vácuo e seco em um forno a vácuo a 45 °C durante 3 horas, resultando em uma recuperação de 77%. A forma cristalina mostra uma perda de peso de 0,17% a partir de 25-238 °C através de TGA. O início da forma de fusão é 247,8 °C.

Exemplo 3

[00248] Metanossulfonato de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi) fenil)-1-(4-fluorofenil)-4, 6-dimetil-2-oxo-1, 2-di-

hidropiridina-3-carboxamida

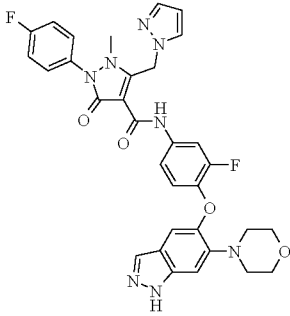
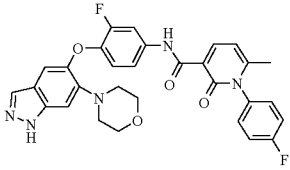
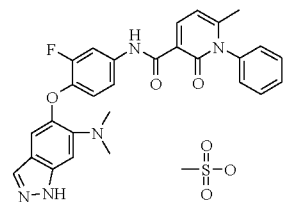
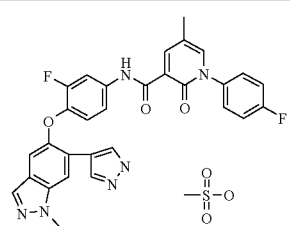
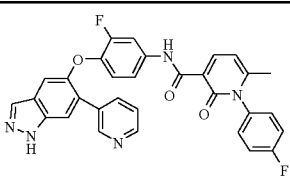
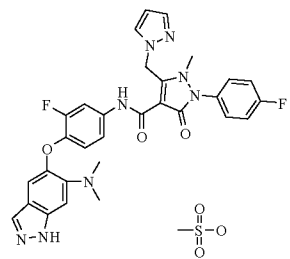


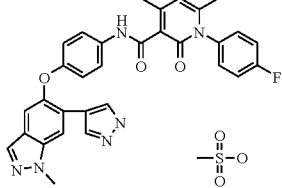
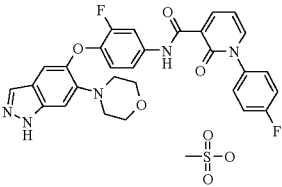
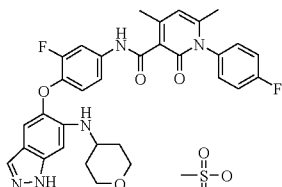
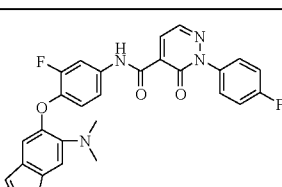
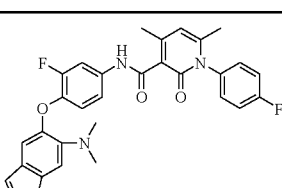
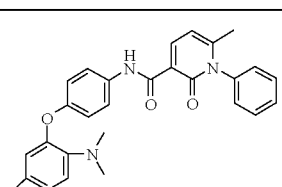
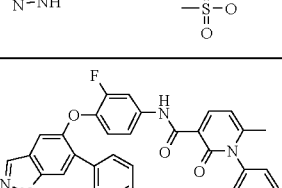
[00249] A uma solução de 3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)anilina (300 mg, 927,8 μ mol) e ácido 1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (300 mg, 1,15 mmol) em DMF (5 mL) são adicionados HOBt (130 mg, 0,962 mmol), EDCI (180 mg, 0,939 mmol) e *N*-metilmorfolina (0,5 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 60°C durante a noite, ela é dividida entre EtOAc (50 mL) e NH₄Cl saturado aquoso (30 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é triturado com EtOAc (5 mL) e os sólidos são coletados por meio de filtração para proporcionar *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida como o produto desejado (230 mg, rendimento de 43,7%.) MS (*m/z*): 567,2 (*M*+*H*).

[00250] A uma solução de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (230 mg, 0,406 mmol) em acetona (10 mL) é adicionado MeSO₃H (39 mg, 0,406 mmol). Após a reação ser agitada em TA durante 0,5 hora, ela é concentrada. O resíduo é lavado com éter e seco para proporcionar metanossulfonato de *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (250 mg, rendimento de 92,9%.) MS (*m/z*): 567,2 (*M*+*H*).

[00251] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método do exemplo 3 exceto que, em determinados casos, a base livre é gerada e não o sal:

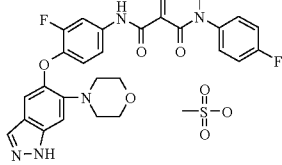
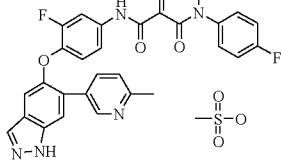
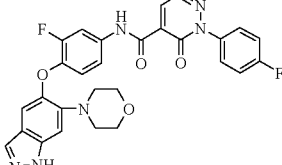
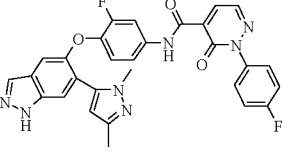
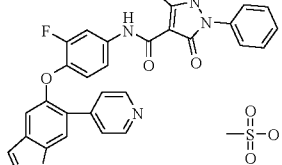
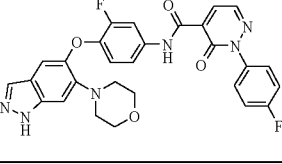
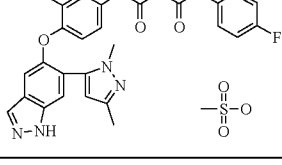
Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
4	Metanossulfonato de 1-(4-fluorofenil)-6-metil-N-(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		535,2
5	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		535,1
6	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		549,1
7	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		556,2
8	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		540,2
9	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		578,1
10	Metanossulfonato de 6-metil-N-(4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		517,2

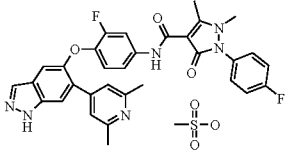
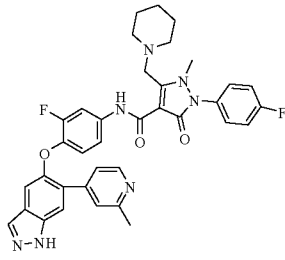
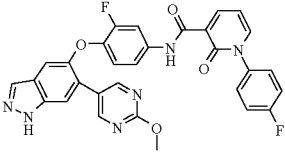
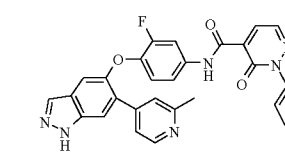
Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
11	5-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		627,2
12	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		558,1
13	Metanossulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		498,2
14	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		553,1
15	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		550,2
16	Metanossulfonato de 5-((1 <i>H</i> -pirazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		585,1

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
17	Metanossulfonato de 1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-N-(4-(1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		549,2
18	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(6-morfolino-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		544,2
19	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(6-(tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		586,1
20	N-(4-(6-(dimetilamino)-1H-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		503,1
21	N-(4-(6-(dimetilamino)-1H-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		530,2
22	Metanossulfonato de N-(4-(6-(dimetilamino)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		480,2
23	N-(3-fluoro-4-(6-(6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		564,1

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
24	Metanossulfonato de 4,6-dimetil-N-(4-(1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		531,2
25	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(piridin-3-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazol-4-carboxamida		567,1
26	N-(3-fluoro-4-(6-morfolino-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		544,1
27	Metanossulfonato de 5-metil-N-(4-(1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		517,1
28	Metanossulfonato de N-(3-fluoro-4-(6-morfolino-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazol-4-carboxamida		646,2
29	N-(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		535,5
30	N-(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1H-indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-5-(morfolinometil)-3-oxo-2,3-di-hidro-1H-pirazol-4-carboxamida		638,2

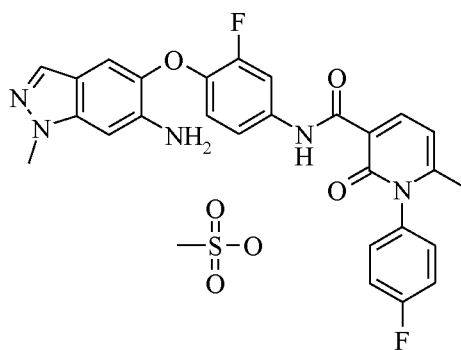
Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
31	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		537,1
32	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		553,2
33	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		553,1
34	Metanossulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		540,1
35	<i>N</i> -(4-(6-(dimetilamino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		516,2
36	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-(morfolinometil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		643,2

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
37	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		558,1
38	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(6-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		578,1
39	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-6-metil-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		559,2
40	<i>N</i> -(4-(6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		554,2
41	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		535,2
42	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		545,1
43	Metanossulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		581,1

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(<i>m/z</i>)(<i>M</i> + <i>H</i>)
44	Metanossulfonato de <i>N</i> -(4-(6-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-1,5-dimetil-3-oxo-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		581,2
45	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-1-metil-3-oxo-5-(piperidin-1-ilmetil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		650,1
46	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metóxipirimidin-5-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		567,2
47	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		551,2

Exemplo 48

[00252] Metanossulfonato de *N*-(4-(6-amino-1-metil-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida



[00253] A um frasco de tampa de rosca de 10 mL são adicionados 5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-*N*-benzidril-1-metil-1*H*-indazol-6-amina (91 mg, 208 μmols), ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-

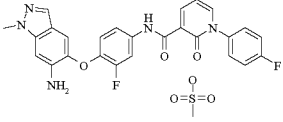
hidropiridina-3-carboxílico (66,7 mg, 269,78 μmols), EDCI (90,9 mg, 466,9 μmols) e HOBt (47,7 mg, 311,3 μmols), seguido por DMF (2 mL, 25,9 mmols). À mistura é adicionada DIPEA (90,5 μL , 518,8 μmols) e a mistura é agitada em TA durante 12 horas. Mais EDCI (50 mg), HOBt (25 mg), DIPEA (0,02 mL) e ácido 1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (40 mg) são adicionados e a mistura é agitada durante mais 24 horas. A reação é diluída em EtOAc (100 mL) e lavada com cloreto de sódio saturado aquoso (3 x 25 mL). A solução aquosa combinada é extraída com EtOAc (1 x 25 mL). A solução orgânica combinada é seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada até secagem. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com DCM (A) e uma solução de MeOH em DCM a 10% (B), gradiente de 100% de (A) a 90% de (A):10% de (B) durante 60 min. para proporcionar um material graxo claro como o produto desejado (114 mg, rendimento de 82%). MS (m/z) 667,8 (M+H).

[00254] A um frasco de fundo redondo de 25 mL são adicionados *N*-(4-(6-(benzidrilamino)-1-metil-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (100 mg, 149,7 μmols) e DCM (15 mL, 15,6 mmols), seguido pela adição de trietil-silano (0,3 mL, 1,8 mmol) e TFA (2 mL, 26,9 mmols). A mistura de reação é agitada em TA durante 3 horas. O solvente é removido e, então, o resíduo é diluído em DCM (50 mL) e lavado com uma solução saturada de NaHCO_3 (1 x 25 mL). A camada aquosa é extraída com DCM (1 x 25 mL) e a solução orgânica combinada é seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com DCM (A) e uma solução de MeOH em DCM a 10% (B), gradiente de 100% de (A) a 80% de (A):20% de (B) durante 50 min., mantendo uma proporção de 80:20 durante 5 min., então, gradiente para 70% de (A):30% de (B) durante 5 min. para proporcionar um material sólido branco como o produto desejado (67 mg,

rendimento de 90%). MS (m/z): 501,8 (M+H).

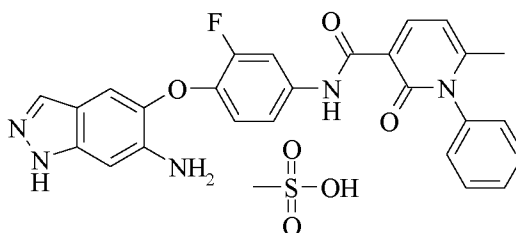
[00255] A um frasco de fundo redondo são adicionados *N*-(4-(6-amino-1-metil-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (47,5 mg, 94,7 μ mol) em DCM (2 mL, 31,2 mmol) e MeOH (2 mL, 49,4 mmol). MeSO₃H (6,2 μ L, 94,7 μ mol) em MeOH é adicionado. A solução é concentrada para proporcionar um sólido amarelo-claro (54 mg, rendimento de 96%). MS (m/z): 501,8 (M+H).

[00256] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método do exemplo 48:

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
49	Metanossulfonato de <i>N</i> -(4-(6-amino-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		487,8

Exemplo 50

[00257] Metanossulfonato de *N*-(4-(6-amino-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida



[00258] A uma solução de 5-(4-amino-2-fluorofenóxi)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de *terc*-butila (170 mg, 474 μ mol) e ácido 6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (120 mg, 0,52 mmol) em DMF (5 mL) são adicionados HOBt (60 mg, 0,44 mmol), EDCI (90 mg, 0,47 mmol) e *N*-metilmorfolina (0,5 mL). Após a mistura de reação ser agitada a 60°C durante a noite, ela é dividida entre EtOAc (50 mL) e NH₄Cl saturado aquoso (30 mL). A fase orgânica é separada, seca e concentrada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com PE:EtOAc (1:1) para proporcionar o

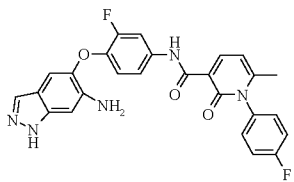
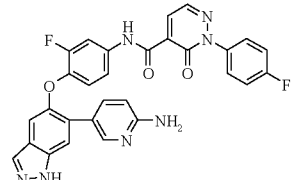
produto (65 mg, rendimento de 24,1%) MS (m/z): 570,2 [M+H]).

[00259] A uma solução de 5-(2-fluoro-4-(6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)-1*H*-indazol-6-ilcarbamato de *tert*-butila (65 mg, 0,114 mmol) em DCM (10 mL) é adicionado TFA (1 mL, 13,5 mmols). Após a reação ser agitada em TA durante a noite, ela é concentrada. O resíduo é dividido entre NaHCO₃ saturado aquoso (30 mL) e DCM (50 mL) e a fase orgânica é separada, seca e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com DCM:MeOH (20:1) para proporcionar o produto (35 mg, rendimento de 65,3%). MS (m/z): 470,1 (M+H).

[00260] A uma solução de *N*-(4-(6-amino-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (35 mg, 74,6 μ mol) em acetona (10 mL) é adicionado MeSO₃H (7,16 mg, 74,6 μ mol). Após a mistura de reação ser agitada em TA durante 0,5 hora, ela é concentrada. O resíduo é lavado com éter e seco para proporcionar metanossulfonato de *N*-(4-(6-amino-1*H*-indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (39 mg, rendimento de 92,5 %). MS (m/z): 470,1 (M+H).

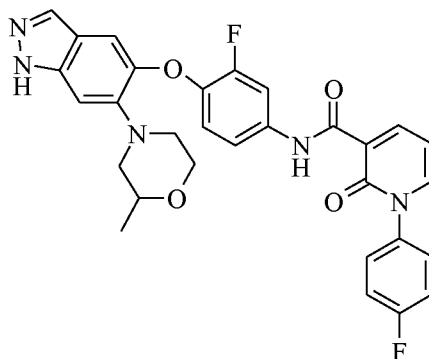
[00261] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método do exemplo 50:

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(m/z)(M+H)
51	<i>N</i> -(4-(6-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		474,1
52	Metanossulfonato de <i>N</i> -(4-(6-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		502,2

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(<i>m/z</i>)(<i>M</i> + <i>H</i>)
53	<i>N</i> -(4-(6-amino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		488,1
54	<i>N</i> -(4-(6-(6-aminopiridin-3-il)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-2-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-di-hidropiridazina-4-carboxamida		552,1

Exemplo 55

[00262] *N*-(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida



[00263] A um frasco com tampa de rosca de 10 mL são adicionados 3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ilóxi)anilina (44 mg, 103,17 μ mols), ácido 1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxílico (42 mg, 0,18 mmol), EDCI (45,177 mg, 232,13 μ mols), HOBT (23,699 mg, 154,75 μ mols), seguido por DMF (5 mL, 64,66 mmols) e DIPEA (44,980 μ L, 257,92 μ mol). A mistura de reação é agitada em TA durante a noite. A reação é diluída em EtOAc (50 mL) e lavada com cloreto de sódio saturado aquoso (5 x 25 mL). As camadas orgânicas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas até secagem. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com hexanos (A) e EtOAc (B), gradiente de 80% de (A):20% de (B) a 30% de (A):70% de (B) durante 40 min., mantendo

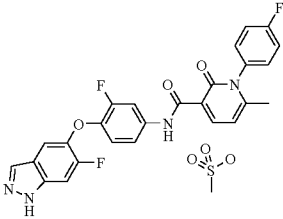
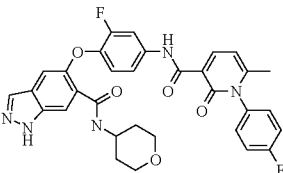
uma proporção de 30:70 durante 15 min. para proporcionar um sólido amarelo como o produto desejado, *N*-(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (70 mg, rendimento de 99%). MS (*m/z*): 641,8 (M+H).

[00264] A um frasco de fundo redondo são adicionados *N*-(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)-2*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida (66 mg, 102,86 μ mol) e MeOH (5 mL, 123,54 mmol). À mistura resultante é adicionado MeSO₃H (20,229 μ L, 308,57 μ mol) e a mistura de reação é aquecida para 40°C durante 6 horas. A mistura de reação é concentrada e dissolvida em DCM (100 mL). A solução é lavada com uma mistura de cloreto de sódio saturado aquoso (20 mL) e solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (1 x 20 mL). A solução orgânica é extraída com DCM (1 x 25 mL) e seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado sobre uma coluna de sílica-gel eluindo com DCM (A) e uma solução de MeOH em DCM a 10% (B), gradiente de 100% de (A) a 70% de (A):30% de (B) durante 60 min para proporcionar um sólido amarelo claro como o produto desejado (40 mg, rendimento de 62%). MS (*m/z*): 557,8 (M+H).

[00265] Os compostos a seguir são preparados essencialmente através do método do exemplo 55:

Ex. N°	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(<i>m/z</i>) (M+H)
56	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		558,2
57	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(2-metilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-		572,2

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(<i>m/z</i>) (M+H)
	hidropiridina-3-carboxamida		
58	<i>N</i> -(4-(6-ciclopropil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		499
59	<i>N</i> -(4-(6-ciclopropil-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		512,8
60	<i>N</i> -(4-(6-((2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-dimetilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		572,2
61	<i>N</i> -(4-(6-(2,2-dimetilmorfolino)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)-3-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		572,2
62	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-morfolino-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-4,6-dimetil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		571,8
63	<i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-(4-(metil-sulfonil)fenil)-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		613,1

Ex. Nº	Nome químico	Estrutura	Dados físicos MS(<i>m/z</i>) (M+H)
64*	Metanossulfonato de <i>N</i> -(3-fluoro-4-(6-fluoro-1 <i>H</i> -indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida		491,2
65	5-(2-fluoro-4-(1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamido)fenóxi)- <i>N</i> -(tetra-hidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -indazola-6-carboxamida		600,2

*: Sal de metanossulfonato é preparado essencialmente através do mesmo método da etapa de formação de sal no exemplo 3.

[00266] Os ensaios a seguir demonstram que determinados compostos da presente invenção inibem potencialmente a fosforilação de c-Met em células, inibem potencialmente a c-Met *in vivo* e demonstram a atividade antitumor dose-dependente em determinados modelos de xenoenxerto.

Expressão de proteína e purificação de c-Met

[00267] O domínio de quinase (KD) de c-Met humana (de Gly 966 a Ser 1390, NCBI NM_000245) é clonado em um vetor pFastBac®HT (Invitrogen, Carlsbad, CA). O construto de KD c-Met-His é transportado para DNA de Baculovírus usando um sistema Bac-to-Bac® (Invitrogen). Células SF9 são infectadas com o baculovírus recombinante. As células infectadas são coletadas por meio de centrifugação e a pelota de célula é coletada e armazenada a -80°C. As células são submetidas à lise em tampão A (tris(hidroximetil)aminometano (Tris) a 40 mM, pH de 7,5, NaCl a 500 mM, glicerol a 20% e imidazol a 10 mM). Os lisados de célula são homogeneizados e centrifugados. Os sobrenadantes são incubados com resina de níquel-nitrilotriacético (Ni-NTA) e

carregados sobre uma coluna. As proteínas são eluídas com tampão B (tampão A mais imidazol a 0,3 M) e frações contendo c-Met são agrupadas juntas, carregadas sobre uma coluna Superdex®200 (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ), eluídas com tampão C (Tris a 40 mM, pH de 7,5, NaCl a 250 mM e glicerol a 10%).

ELISA à base de célula Met (pY1349) NCI-H460 Estimulado por HGF

[00268] Células NCI-H460 (adquiridas da ATCC) são cultivadas em meio RPMI 1640 (Invitrogen) suplementado com Soro Bovino Fetal (FBS) a 10% e colocadas (antes de se tornarem 70% confluentes) em lâminas de fundo plano com 96 poços em uma densidade de 20.000 células por poço em um volume de 80 µL. As células são, então, incubadas durante a noite em uma incubadora de cultura de célula (5% de CO₂, Umidade Relativa de 95% (RH) e 37°C) e deixadas prender à lâmina. Na manhã seguinte, as células são lavadas com 2 volumes de um Meio de Soro Reduzido (RSM) (meio RPMI 1640 suplementado com FBS a 0,5%). Após remoção da última lavagem, 80 µL de RSM são adicionados a cada poço das lâminas de célula. As lâminas de célula são incubadas durante 2,5 horas em uma incubadora de cultura de células e, então, dosadas com compostos. Inibidores de composto são primeiro solubilizados a 10 mM em DMSO a 100% e, então, diluídos para 100 µM com DMSO/RSM a 2%. Subsequentemente, diluições seriais de composto (1:3) são preparadas sobre uma faixa de 100 µM a 0,005 µM. As células são dosadas com a adição de 20 µL de composto estoque para produzir uma concentração final de DMSO de 0,4% e uma faixa de dose de concentração final de composto entre 20 e 0,001 µM. Após dosagem com compostos, as lâminas de célula são gentilmente agitadas para misturar e, então, deixadas incubar durante 30 min. em uma incubadora de cultura de célula. Após término da dose, as células são estimuladas com a adição de 20 µL, por poço, de Fator de Crescimento de Hepatócito (HGF) em uma concentração final

de 100 ng/mL em RSM (todas as poços, exceto poços MIN são estimulados, poços MIN são dosados com 20 µL de RSM). Após 10 min. de incubação em uma incubadora de cultura de células, o líquido é removido das poços de lâmina de células e as células são submetidas à lise através da adição de 50 µL de Meso Scale Discovery® gelado (MSD, Gaithersburg, Maryland), 1X Tampão de Lise (NaCl a 150 mM, Tris a 20 mM, pH de 7,5, EDTA a 1 mM, ácido etileno glicol tetraacético a 1 mM e TRITON® X-100 a 1%) suplementado com inibidores de fosfatase I e II e Protease (Sigma, St. Louis, MO). Após lise em TA durante 30 min., os lisados são transferidos e capturados sobre uma lâmina com FosfoMet com 4 pontos com 96 poços MSD® Multi-Spot que é bloqueada com BSA (um Bloco A a 30 mg/mL em 1X Tampão de Lavagem de Tris) e, então, lavados uma vez com Tampão de Lavagem de Tris. Após 2 horas de captura (em TA), os lisados são removidos da lâmina MSD® e a lâmina é lavada com 1X Tampão de Lavagem de Tris. Após blotting, 25 µL de anticorpo anti-Met Total com Sulfo-Tag a 5 nM (anticorpo de detecção, MSD® preparado em 1X Tampão de Lavagem de Tris suplementado com 10 mg/mL de BSA e Blocker D-R a 0,1% (MSD®)) é adicionado aos poços da lâmina MSD®. Após 1 hora de captura (em TA), os poços da lâmina MSD® são lavados com 1X Tampão de Lavagem de Tris e, então, 150 µL de 1X Tampão Read T (com tensoativo, MSD®) são adicionados. Imediatamente após a adição do Tampão Read, as lâminas são analisadas com um Plate Reader SECTOR 6000 MSD® Imager. Os valores de IC₅₀ relativos são determinados usando unidades de atividade de MSD calculando a inibição percentual com relação aos controles "MIN" e "MAX" sobre a lâmina e, então, adaptando os valores de inibição percentual e dados de dose-resposta de dez pontos a uma equação logística com quatro parâmetros. Esse ensaio tem uma Proporção Significativa Mínima (MSR) de 2,06. Para todos os compostos exemplificados, os valores de IC₅₀

são inferiores a 0,2 μ M. Por exemplo, o valor de IC₅₀ médio (n = 6) (concentração inibitória de 50%) do exemplo 1 nesse ensaio é de 0,0352 μ M, indicando que ele inibe potencialmente a fosforilação de c-Met nas células.

Ensaio de inibição alvo c-Met *in vivo*

[00269] Células S114 (licenciadas da PHS, superexpressam HGF humano e c-Met humana) são cultivadas em um meio de crescimento (Meio de Eagle Modificado de Dulbecco) suplementado com soro bovino fetal a 10% e expandidas. As células são coletadas e lavadas duas vezes com solução salina tamponada com fosfato e 2 X 10⁶ células são misturadas com um volume igual de matriz BD Matrigel® (BD Bioscience, Franklin, NJ) e injetadas subcutaneamente no flanco de camundongos nus (nus atímicos, da Harlan, Indianápolis, IN). No dia 8 após implante, compostos (formulados em acácia a 10% ou carboximetil celulose a 0,1%/lauril sulfato de sódio a 0,5%/antiespumante a 0,05% como suspensão) são administrados aos animais através de ingestão oral forçada a 50 mg/kg. Os animais são sacrificados 2 horas pós-dose e os tumores são coletados e armazenados congelados até necessário.

[00270] Os tumores congelados são pulverizados usando um pilão e almofariz. Os tecidos pulverizados são transferidos para um tubo contendo glóbulos Lysing Matrix D (MP Biomedicals, Solon, OH) e 600 μ L de tampão de lise (tampão RIPA, contendo Tris-HCl a 50 mM, pH de 7,4, NaCl a 150 mM, NP-40 a 1%, deoxicolato de sódio a 0,5%, SDS a 0,1%, da Boston Bioprodutos). Um FastPrep® Cell Disrupter (MP Biomedicals) é usado para romper o tecido e submeter as células à lise. Os lisados são passados através de uma agulha de 20 gauge e transferidos para um tubo limpo. A concentração de proteína é determinada através do método de Bradford.

[00271] Os lisados de tumor são carregados sobre lâminas para

ELISA com FosfoMet MSD® e o nível de Fosfo-c-Met é determinado usando o mesmo protocolo que o ELISA à base de célula H460. Para todos os compostos exemplificados, os valores de inibição de S114 *in vivo* são iguais ou maiores do que 50% na dose de 50 mg/kg. Por exemplo, o exemplo 1 é um inibidor potente de fosforilação de c-Met com um valor de ED₅₀ (dose que produz inibição de 50% no tumor de 2,9 mg/kg, indicando que ele é um inibidor potente de c-Met *in vivo*).

Modelos de xenoenxerto de tumor

[00272] Células de glioblastoma humano U87MG, células de câncer gástrico humano MKN45, células de câncer de pulmão de células não pequenas humanas H441 e células de carcinoma renal humano Caki-1 são expandidas em cultura, coletadas e injetadas subcutaneamente sobre o flanco traseiro de camundongos nus atímicos. Composto de teste é preparado em um veículo apropriado e é administrado através de ingestão oral forçada quando os tumores são estabelecidos (7-21 dias após implante). A resposta do tumor é determinada através de medição do volume do tumor realizada duas vezes na semana durante o curso de tratamento. Inibição de volume do tumor (inibição % de crescimento) é calculada comparando os grupos tratados com um grupo de controle com veículo. O peso corporal é tomado como uma medida geral de toxicidade. O composto do exemplo 1 demonstra excelente atividade antitumor dose-dependente nesses modelos. Por exemplo, quando dosado a 1,3 mg/kg (oral (PO), bidariamente (BID) x 35), o exemplo 1 é capaz de causar uma inibição de crescimento de 59% dos tumores U87MG. Em uma dose de 4 mg/kg (PO, BID x 35), uma inibição de crescimento de 82% é obtida. Em uma dose de 12 mg/kg (PO, BID x 35), uma inibição de crescimento de 92% é atingida.

Tumores e modelos de xenoenxerto relevantes para c-Met

[00273] Superexpressão de c-Met é uma característica comum para muitos tumores humanos, incluindo pulmão, mama, colorretal, gástri-

co, renal, pancreático, cabeça e pescoço (1,2). Mutações de ativação de c-Met no domínio de quinase são implicadas como a causa de diversos tumores, tais como carcinoma de células renais papilar hereditário, carcinoma hepatocelular da infância e câncer gástrico (3-7). Inibidores de c-Met da Pfizer demonstraram eficácia anti-tumor em muitos tumores de xenoinxerto humano, incluindo U87MG, GTL16, H441, Caki-1 e PC3 (8).

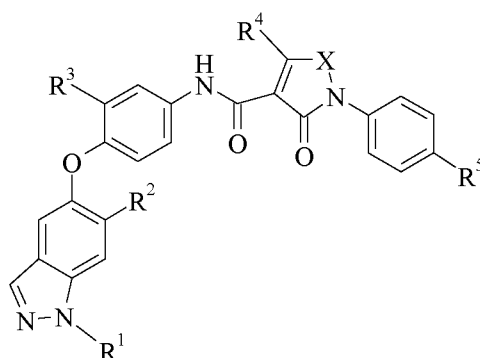
1. Christinsen, JG., Burrows, J. e Salgia, R. *Cancer Letters* 225: 1-26, 2005.
2. Birchmeier, C., Birchmeier, W., Gherardi, E. e Vande Woude, GF. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 915-925, 2003.
3. Di Renzo, MF., Olivero, M., Martone, T. *et al.* *Oncogene* 19: 1547-1555, 2000.
4. Lee, JH., Han, SU, Cho, H. *et al.* *Oncogene* 19: 4947-4953, 2000.
5. Ma, PC., Kijima, T., Maulik, G. *et al.* *Cancer Res* 63 : 6272-6281, 2003.
6. Park, WS., Dong, SM., Kim, SY. *et al.* *Câncer Res* 59 : 307-310, 1999.
7. Schmidt, L., Duh, FM., Chen, F., *et al.* *Nat Genet* 16: 68-73, 1997.
8. Zou, HY., Li, Qiuhua., Lee, JH., *et al.* *Câncer Res* 67: 4408-4417, 2007.

[00274] Os compostos da presente invenção são, de preferência, formulados como composições farmacêuticas administradas através de uma variedade de vias. Mais preferivelmente, tais composições são para administração oral. Tais composições farmacêuticas e processos para o preparo das mesmas são bem conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

[00275] Os compostos de Fórmula I são, em geral, eficazes sobre uma ampla faixa de dosagem. Por exemplo, dosagens por dia normalmente caem dentro da faixa de cerca de 1 mg a cerca de 200 mg de dose diária total, de preferência 1 mg a 150 mg de dose diária total, mais preferivelmente 1 mg a 50 mg de dose diária total. Em alguns casos, os níveis de dosagem abaixo do limite mínimo da faixa antes mencionada podem ser mais do que adequados enquanto que, em outros casos, doses ainda maiores podem ser empregadas. A faixa de dosagem acima não se destina a limitar o escopo da invenção de qualquer forma. Será entendido que a quantidade do composto realmente administrada será determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, da via de administração escolhida, do composto ou compostos reais administrados, da idade, peso e resposta do paciente individual e da gravidade dos sintomas do paciente.

REIVINDICAÇÕES

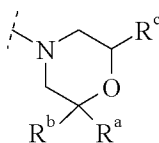
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula:



na qual

R^1 é H ou metila;

R^2 é amino, dimetilamino, flúor, ciclopropila, piridila opcionalmente substituída por um substituinte amino ou 1-2 substituintes metila, pirazolila opcionalmente substituída por dois substituintes metila, 2-metóxi-pirimidin-5-ila, 4-metil-sulfonilfenila, tetra-hidro-2H-piran-4-ilamino, (tetra-hidro-2H-piran-4-il)amino carbonila ou um substituinte morfolin-4-ila:



no qual

R^a , R^b e R^c são independentemente selecionados de H ou metila;

R^3 é H ou F;

R^4 é H, metila, piperidin-1-ilmetila, morfolin-4-ilmetila ou pirazol-1-ilmetila;

R^5 é H ou F; e

X é CH=N, CH=CH, CH=C(CH₃), C(CH₃)=CH, C(CH₃)=N, N(CH₃) ou C(morfolin-4-ilmetil)=CH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R² é amino, dimetilamino, ciclopropila, piridila opcionalmente substituída por um substituinte amino ou 1-2 substituintes metila, pirazol-4-ila ou uma morfolin-4-ila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R² é amino, dimetilamino, pirazol-4-ila ou uma morfolin-4-ila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R² é pirazol-4-ila.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴ é H, metila ou morfolin-4-ilmetila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que R⁴ é H.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que X é CH=CH ou CH=C(CH₃).

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-6-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-(3-fluoro-4-(1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-5-ilóxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1-fenil-1,2-di-hidropiridina-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável é um sal de metanossulfonato.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que o tamanho de partícula é inferior a 10 microns.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

13. Uso do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de câncer selecionado do grupo consistindo em câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal, câncer renal, câncer pancreático, câncer de cabeça, câncer de pescoço, carcinoma de células renais papilar hereditário, carcinoma hepatocelular da infância e câncer gástrico em um mamífero.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso no tratamento de câncer.