

(11) Número de Publicação: **PT 2516433 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 471/04** (2014.01) **C07D 519/00** (2014.01)

**A61K 31/437** (2014.01) **A61K 31/4985**

(2014.01)

**A61P 9/00** (2014.01) **A61P 19/08** (2014.01)

**A61P 29/00** (2014.01) **A61P 35/00** (2014.01)

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

(22) Data de pedido: **2010.12.20**

(30) Prioridade(s): **2009.12.21 US 288729 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.10.31**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.05.21**  
**168/2014**

(73) Titular(es):

**ARRAY BIOPHARMA, INC.**

**3200 WALNUT STREET BOULDER, CO 80301US**

(72) Inventor(es):

**ROBERT KIRK DELISLE**

**US**

**MARK LAURENCE BOYS**

**US**

**MICHAEL F. BRADLEY**

**US**

**DAVID D. HENNINGS**

**US**

**APRIL L. KENNEDY**

**US**

(74) Mandatário:

**JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO**

**R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA**

**PT**

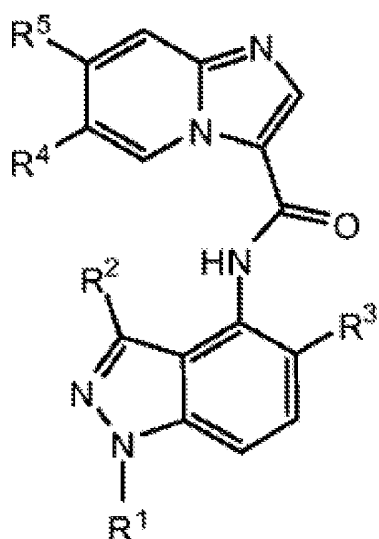
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2- A]PIRIDINA-3 CARBOXAMIDA SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE CFMS**

(57) Resumo:

OS COMPOSTOS COM A FÓRMULA (I); E OS SEUS SAIS ACEITÁVEIS DO PONTO DE VISTA, NOS QUAIS R1, R2, R3, R4 E R5 TÊM OS SIGNIFICADOS QUE LHES SÃO ATRIBUÍDOS NA ESPECIFICAÇÃO, SÃO INIBIDORES DE CFMS E SÃO ÚTEIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS COM OS OSSOS, DO CANCRO, DE PATOLOGIAS AUTO-IMUNES, DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS, DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA DOR.

**RESUMO**

**"COMPOSTOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL) IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-3-CARBOXAMIDA SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE cFMS"**



**(I)**

Os compostos com a Fórmula (I); e os seus sais aceitáveis do ponto de vista, nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> têm os significados que lhes são atribuídos na especificação, são inibidores de cFMS e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, do cancro, de patologias auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor.

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSTOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL) IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA-3-CARBOXAMIDA SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE cFMS"**

A invenção presente diz respeito a novos compostos, a composições farmacêuticas incluindo os compostos, a processos para fabricar os compostos, e aos compostos para utilização em terapia. Mais especificamente, ela diz respeito a determinados compostos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida substituídos que são inibidores de cFMS, um receptor de tirosina quinase de tipo III de tirosina quinase, úteis no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, cancro, patologias auto-imunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares e dor.

O receptor do factor estimulador de colónias de macrófagos (CSF-1R), um receptor de tirosina quinase também denominado cFMS, é o receptor para o factor estimulador de colónias 1 (CSF-1), também denominado M-CSF. O CSF-1 é um factor de crescimento importante para células progenitoras de osso, monócitos, macrófagos, e células da linhagem dos macrófagos tais como os osteoclastos e as células dendríticas. A ligação de CSF-1 ao domínio extracelular de cFMS induz a dimerização de cFMS e a trans-autofosforilação

do domínio intracelular da cFMS quinase. Uma vez fosforilado, o cFMS serve como local de aportarem as diversas moléculas citoplásmicas de sinalização, cuja activação leva a uma expressão genética *de novo* e a uma proliferação. Uma expressão robusta de cFMS está restrita a monócitos, macrófagos tecidulares, e osteoclastos, e portanto os inibidores de cFMS podem ser úteis no tratamento de doenças nas quais os osteoclastos, as células dendríticas e os macrófagos sejam patogénicos, tais como as doenças auto-imunes/inflamatórias, o cancro e as doenças relacionadas com os ossos.

O osso é um tecido dinâmico, sujeito a um processo de remodelação constante, que opera para manter a resistência do esqueleto e a sua saúde. Este processo de remodelação inclui duas fases: uma fase de osteólise e uma fase de osteogénese. Na osteólise, os ossos são invadidos por células osteoclastos que neles provoca, erosão por libertarem ácidos e enzimas que dissolvem o colagénio e os minerais. Isto cria pequenas cavidades nos ossos. Na osteogénese, as células osteoblastos depositam novo colagénio e novos minerais nas cavidades. Quando existe um equilíbrio entre a osteólise e a osteogénese, isto resulta numa manutenção do valor líquido da massa óssea. No entanto, em alguns estados de doença, a osteólise está mais activa do que a osteogénese, resultando numa perda líquida de massa óssea.



Um caso especialmente grave de osteólise excessiva localizada são as metástase de cancro nos ossos. As células cancerosas amiúde segregam factores, tais como M-CSF, que promovem o desenvolvimento de osteoclastos e a sua actividade. Quando estes cancros se estabelecem no osso, eles promovem danos osteolíticos extensivos e podem resultar em, por exemplo, fractura do osso e compressão na espinha. Esta osteólise associada a tumores coincide com muitos tipos de doenças malignas, incluindo doenças malignas hematológicas (por exemplo, mieloma e linfoma) e tumores sólidos (por exemplo, da mama, da próstata, do pulmão, renal e da tiróide). Deste modo, ainda existe uma necessidade de terapias que diminuam ou atrasem as complicações que surgem devido à migração de cancros para os ossos.

Quando ocorre osteólise excessiva em diversas áreas do esqueleto, utiliza-se a designação genérica de osteoporose. Incluem-se nos tipos de osteoporose mais comuns a relacionada com a idade, pós-menopausa, a perda de osso relacionada com tratamento (por exemplo, em resultado do tratamento com glucocorticóides, inibidores de aromatase, ou de terapia anti-androgénica), associada à diabetes e a osteoporose por falta de uso. Nos Estados unidos apenas, há milhões de indivíduos que sofrem da doença e da dor, deformidades e fracturas debilitantes que a acompanham.

Os osteoclastos são células multinucleadas que são derivadas de precursores monocíticos e que operam sob o controlo de numerosas citocinas e factores de crescimento. A diferenciação dos precursores monocíticos a osteoclastos é um processo complexo que necessita tanto de M-CSF como de RANKL (activador receptor do ligando NF-kapa B). Inibir o desenvolvimento dos osteoclastos e da sua função é uma metodologia desejável para o tratamento da osteólise excessiva. No entanto, as substâncias disponíveis hoje em dia que o conseguem têm uma utilidade limitada, e amiúde provocam efeitos colaterais significativos. Deste modo, existe uma necessidade continuada de tratamentos efectivos e práticos para estados com osteólise excessiva.

Os macrófagos, que são relacionados com os osteoclastos, desempenham um papel importante na doença inflamatória, no cancro e nas patologias ósseas. Por exemplo, os macrófagos, que são relacionados com os osteoclastos, são uma componente principal da reacção celular ao cancros, e podem contribuir para o crescimento de tumores. Em especial, os macrófagos, bem como as células tumorais, segregam M-CSF, uma citocina chave para o desenvolvimento dos osteoclastos a partir dos seus precursores monócitos. Os macrófagos, bem como os monócitos e algumas células tumorais, também expressam os receptores M-CSF.

Os tumores sólidos incluem diversos tipos de células, incluindo macrófagos. Crê-se que estes macrófagos

associados a tumores (TAM) desempenham diversos papéis para promover a progressão de tumores e a sua metástase (Pollard, J.W., *Nat. Rev. Cancer*, 2004, **4**:71; Lewis, C.E. and Pollard, J.W., *Cancer Res.*, 2006, **66**: 605). Quando recrutados para a vizinhança do tumor, os macrófagos libertam factores envolvidos no crescimento e na mobilidade das células de tumor. O desenvolvimento de monócitos/macrófagos e a sua proliferação dependem do caminho de sinalização de CSF-1R e do seu ligando CSF-1. Estudos recentes de retirada em modelos do cancro mostraram um papel para M-CSF na promoção do crescimento de tumores e na progressão a metástases (Chitu, V. and Stanley, E.R., *Curr. Opin. Immunol.*, 2006, **18**: 39-48; Pollard., J.W., *Nature Rev. Cancer*, 2004, **80**: 59-65; Paulus, P., et al., *Cancer Res.* 2006, **66**: 4349-4356). A inibição deste caminho poderia portando diminuir os teores em TAM, levando a múltiplos efeitos sobre os tipos de tumor nos quais os macrófagos têm uma presença significativa.

Os macrófagos também são uma fonte predominante do factor de necrose tumoral (TNF) e da interleuquina-1 (IL-1) no âmbito do processo de destruição da artrite reumatóide. O TNF e a IL-1 activam a expressão no estroma de factores hematopoiéticos incluindo CSF-1. Por sua vez, o CSF-1 recruta monócitos e promove a sobrevivência de macrófagos, a sua activação funcional, e em alguns casos, a sua proliferação. Deste modo, o TNF e o CSF-1 interactuam num ciclo perpetuante que leva à inflamação e à destruição das articulações.

O número de macrófagos também é elevado na placa aterosclerótica (Arch. Pathol. Lab. Med. 1985, **109**: 445-449) na qual se pensa contribuírem para a progressão da doença.

Também se crê que os mecanismos inflamatórios desempenham um papel importante na hiperalgesia resultante de lesões nos nervos. As lesões nos nervos podem estimular a infiltração dos macrófagos e aumentam o número de células T activadas (Abbadie, C., 2005, Trends Immunol. **26**(1): 529-534). Nestas condições, as reacções neuroinflamatórias e imunológicas contribuem tanto como as lesões iniciais elas próprias para o desenvolvimento e a manutenção da dor. O papel dos monócitos/macrófagos em circulação no desenvolvimento da hiperalgesia neuropática e da degenerescência de Wallerian devida a lesões parciais dos nervos, foi confirmado num modelo em animais (Liu et al., Pain, 2000, **86**: 25-32) no qual os macrófagos foram retirados após se atar o nervo ciático. Neste estudo, o tratamento de ratos com lesões nos nervos com Cl<sub>2</sub>MDP (difosfonato de diclorometileno), que se descreveu diminuir efectivamente o número de macrófagos no local da transacção dos nervos, aliviou a hiperalgesia térmica e diminuiu a degeneração dos axónios, tanto mielinados como não mielinados. Além disto, em muitos casos a dor neuropática está associada com a inflamação dos nervos (neurite), na ausência de lesões dos nervos. Com base num modelo da neurite em animais (Tal M., Curr. Rev. Pain 1999, **3**(6):440-

446), foi sugerido que existe um papel para algumas citocinas na nocicepção e na hiperalgesia através da evocação da sensibilização periférica, nas quais não se observa traumatismo nem inflamação clássica dos tecidos. Deste modo, a eliminação dos macrófagos por administração de um inibidor de cFMS poderia desempenhar um papel clínico potencial no tratamento ou na prevenção da dor neuropática, quer resultante de lesões dos nervos, quer na ausência de lesões dos nervos.

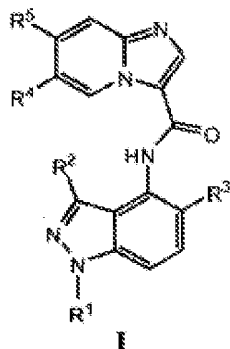
São conhecidas diversas classes de pequenas moléculas inibidoras de cFMS referidas como úteis para tratar o cancro, doenças auto-imunes e inflamatórias (Huang, H. *et al.*, J. Med. Chem, 2009, **52**, 1081-1099; Scott, D.A. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2009, **19**, 697-700).

O WO 2008/124.323 A1 descreve inibidores de receptores tirosina quinase do tipo III contendo um grupo imidazo[1,2-a]piridina que está directamente ligado a um grupo quinolina.

#### **DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO**

Verificou-se agora que determinados compostos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida substituídos são inibidores de cFMS e são úteis para tratar patologias e doenças sensíveis à inibição de receptores de tirosina quinase de tipo III receptor tais como cFMS.

Portanto, uma concretização desta invenção proporciona um composto com a Fórmula geral I:



ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  sejam tal como se definem neste documento.

Noutro aspecto da invenção, proporcionam-se composições farmacêuticas incluindo com a Fórmula I e um veículo, diluente ou excipiente.

Noutro aspecto da invenção, proporciona-se um composto para utilização num método de inibir receptores de tirosina quinase do tipo III tais como cFMS num mamífero, que incluam administrar-se ao mamífero referida uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I.

Noutro aspecto da invenção, proporciona-se um composto para utilização num método para tratar doenças relacionadas com os ossos, cancro, patologias auto-imunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares ou a dor num mamífero, que incluam administrar-se ao mamífero

referida uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Noutro aspecto da invenção, uma utilização de um composto com a Fórmula I no fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças relacionadas com os ossos, cancro, patologias auto-imunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares ou a dor num mamífero, que inclua administrar-se ao mamífero referida uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

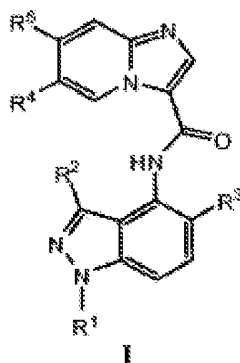
Noutro aspecto da invenção, proporciona-se um composto com a Fórmula **I** para utilização no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, cancro, patologias auto-imunes, doenças inflamatórias, doenças cardiovasculares ou a dor num mamífero, que inclua administrar-se ao mamífero referida uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Outro aspecto proporciona intermediários para se prepararem compostos com a Fórmula I. Numa concretização, podem utilizar-se determinados compostos com a Fórmula I como intermediários para a preparação de outros compostos com a Fórmula I.

Outro aspecto inclui processos para preparar, métodos de separação, e métodos de purificação dos compostos descritos neste documento.

### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Portanto, uma concretização desta invenção proporciona um composto com a Fórmula geral I:



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, no qual:

R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiraniolo-CH<sub>2</sub>-, benzilo que seja opcionalmente substituído com alcóxido (C1-4), ou (N-alquilo C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- que seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetar<sup>1</sup> seja piridilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcóxido (C1-4),



halogéneo,  $\text{hetCyc}^1$ ,  $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2\text{-}$ , aminoalcoxilo(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4),  $\text{hetCyc}^2\text{O-}$ ,  $\text{hetCyc}^{2a}\text{-alcoxilo (C1-2)}$  e OH;

$\text{hetCyc}^1$  seja um heterociclo com 6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com  $\text{NH}_2$ ;

$\text{hetCyc}^2$  e  $\text{hetCyc}^{2a}$  sejam independentemente um heterociclo com 5-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), OH, e halogéneo;

$\text{hetAr}^2$  seja um anel heteroarilo com 5 membros tendo 2-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, S e O e em que pelo menos um dos heteroátomos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C2-4), dihidroxialquilo (C3-4), (cicloalquil C3-6) $\text{CH}_2\text{-}$ ,  $\text{hetCyc}^3$ ,  $\text{hetCyc}^{3a}\text{-alquilo (C1-2)}$ , e benzilo opcionalmente substituído com (alcoxilo C1-4);

$\text{hetCyc}^3$  e  $\text{hetCyc}^{3a}$  sejam independentemente um anel heterocíclico com 6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um halogéneo;

R<sup>2</sup> seja alquilo (C2-4), ciclopropilo, OMe, I ou Br;

R<sup>3</sup> seja H ou Cl;

R<sup>4</sup> seja H ou CN;

R<sup>5</sup> seja H, halogéneo, OH, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquilo C1-3)piridinona, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-(alcoxilo C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4), (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), dihidroxialcoxilo (C2-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4), alquil (C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, (alquil C1-4)OC(=O)-, (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), R'R"NC(=O)-, alquiltio C1-6, benziloxilo, [hidroxialcoxil (C1-4)]alcoxilo (C1-4) ou [(alceniloxil C2-4)(alcoxil C1-4)](alcoxilo C1-4);

hetAr<sup>3</sup> seja um anel heteroarilo com 5 membros com 1-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-;

hetAr<sup>4</sup> seja um anel heteroarilo com 6 membros com 1-2 átomo de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetAr<sup>5</sup> seja um anel bicíclico com 9 membros, parcialmente insaturado com 3 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>4</sup> seja um anel heterocíclico com 5-7 membros, saturado ou parcialmente insaturado com 1-2 heteroátomos anelares seleccionados de entre N e O e pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH e oxo;

hetCyc<sup>5</sup> seja um anel heterocíclico com 6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>6</sup> um anel heterocíclico com 4-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4) e halogéneo;

betCyc<sup>7</sup> um anel heterocíclico com 4-6 membros contendo 1-2 heteroátomos independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que um dos referidos átomos de azoto anelares esteja opcionalmente oxidado a N(O) em que o referido átomo de S anelar esteja opcionalmente oxidado a SO ou a SO<sub>2</sub>, em que hetCyc<sup>7</sup> seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcóxido (C1-4), OH e halogénio;

hetCyc<sup>8</sup> seja a um anel heterocíclico com 4-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e OH;

betCyc<sup>9</sup> seja um anel heterocíclico em ponte com 8 membros contendo 2 átomos anelares seleccionados de entre N e O, em que pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com alquilo (C1-6);

R' seja H ou alquilo (C1-4);

R" seja alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo (C1-4), ou [di(alquil C1-4)amino](alquilo C1-4); e

hetCyc<sup>10</sup>is seja um heterociclo com 5 membros contendo um átomo de N anelar e opcionalmente substituído

com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6).

Numa concretização, um composto com a Fórmula I inclui compostos nos quais:

$R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ , (cicloalquil C3-6)- $\text{CH}_2-$ , tetrahidropiranyl- $\text{CH}_2-$ , benzilo que seja opcionalmente substituído com alcoxilo (C1-4), ou (N-alquilo C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2-$  que seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

$\text{hetAr}^1$  seja piridilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4), halogéneo,  $\text{hetCyc}^1$ ,  $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2-$ , aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo(C3-4),  $\text{hetCyc}^2\text{O-}$  e  $\text{hetCyc}^{2a}\text{-alcoxilo}$  (C1-2);

$\text{hetCyc}^1$  seja um heterociclo com 6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com  $\text{NH}_2$ ;

$\text{hetCyc}^2$  e  $\text{hetCyc}^{2a}$  sejam independentemente anéis heterociclo com 5-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), OH, e halogéneo;

hetAr<sup>2</sup> seja um anel heterociclo com 5 membros com 2-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, S e O, em que pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C2-4), dihidroxialquilo (C3-4), (cicloalquil C3-6)CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>3a</sup>-(alquilo (C1-2), e benzilo opcionalmente substituído com alcoxilo (C1-4);

hetCyc<sup>3</sup> e hetCyc<sup>3a</sup> sejam independentemente anéis heterocíclicos com 6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituídos com um halogéneo;

R<sup>2</sup> seja alquilo (C2-4), ciclopropilo, OMe, I ou Br;

R<sup>3</sup> seja H ou Cl;

R<sup>4</sup> seja H ou CN;

R<sup>5</sup> seja H, F, OH, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N=(alquilo C1-3)piridinona, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4), (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), dihidroxialcoxilo(C2-4), difluoroaminoalcoxilo(C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-

4), (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, (alquil C1-4)OC(=O)-, (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-4), [(hidroxialquil (C2-4))amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), ou R'R"NC(=O)-;

hetAr<sup>3</sup> seja um anel heteroarilo com 5 membros com 1-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-;

hetAr<sup>4</sup> seja um anel heteroarilo com 6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetAr<sup>5</sup> seja um anel heterocíclico bicíclico com 9 membros parcialmente insaturado contendo 3 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>4</sup> seja um anel heterocíclico com 5-7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, contendo 1-2 heteroátomos anelares seleccionados de entre N e O e pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais

substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH e oxo;

hetCyc<sup>5</sup> seja um anel heterocíclico com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>6</sup> um anel heterocíclico com 4-6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcóxido (C1-4) e halogénio;

hetCyc<sup>7</sup> seja um anel heterocíclico com 4-6 membros com 1-2 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que um dos referidos átomos de azoto anelares esteja opcionalmente oxidado a N(O) e em que o referido átomo de S anelar esteja opcionalmente oxidado a SO ou a SO<sub>2</sub>, em que o hetCyc<sup>7</sup> seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcóxido (C1-4), OH e F;

hetCyc<sup>8</sup> seja um anel heterocíclico com 4-6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e OH;



hetCyc<sup>9</sup> seja um anel heterocíclico em ponte com 8 membros, contendo 2 átomos anelares seleccionados de entre N e O em que pelo menos um dos referidos heteroátomos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com alquilo (C1-6);

R' seja H ou alquilo (C1-4);

R" seja alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo (C1-4), ou [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4); e

hetCyc<sup>10</sup> seja um anel heterocíclico com 5 membros com um átomo de N anelar e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6).

Os compostos com a Fórmula I são inibidores dos receptores tirosina quinase do tipo III tais como cFMS, e são úteis para tratar doenças relacionadas com os ossos envolvendo a reossorção óssea, cancro, patologias auto-imunes, doenças inflamatórias, e doenças cardiovasculares.

Numa concretização, R<sup>1</sup> é hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- ou hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-

.

Numa concretização, R<sup>1</sup> é hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4), halogéneo, hetCyc<sup>1</sup>,

hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O-, hetCyc<sup>2</sup>-alcoxilo (C1-2) e OH.

Numa concretização, R' é hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4), halogéneo, hetcyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O- e hetCyc<sup>2</sup>-alcoxilo (C1-2).

Incluem-se nos exemplos específicos de substituintes alquilo (C1-6) para hetAr<sup>1</sup> os substituintes alquilo (C1-4) tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, e isobutilo.

Incluem-se nos exemplos específicos de substituintes alcoxilo (C1-4) para hetar<sup>1</sup>, metoxilo e etoxilo.

Um exemplo específico de um substituinte halogéneo para hetAr<sup>1</sup> é fluoro.

Incluem-se nos exemplos específicos de substituintes hetCyc<sup>1</sup> e hetCyc<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- para hetar<sup>1</sup>, piperidinilo, piperazinilo, piperidinilmetilo e piperazinilmetilo, que sejam substituídos opcionalmente com

NH<sub>2</sub>. Incluem-se nos exemplos específicos piperazin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo e piperazin-1-ilmetilo.

Incluem-se nos exemplos específicos de substituintes aminoalcoxilo (C2-4) para hetAr<sup>1</sup> os grupos nos quais um dos átomos de carbono do grupo alcoxilo (C2-4) seja substituído com um grupo amino. Incluem-se nos exemplos específicos NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- e NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

Incluem-se nos exemplos de substituintes [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4) para hetAr<sup>1</sup> os grupos nos quais um dos átomos de carbono da porção alcoxilo (C2-4) esteja substituída com um grupo di(alquil C1-3)amino, tal como um grupo dimetilamino. Incluem-se nos exemplos específicos Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- e Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

Incluem-se nos exemplos específicos de substituintes dihidroxialcoxilo(C3-4) para hetAr<sup>1</sup> os grupos alcoxilo monovalentes saturados com cadeias lineares ou ramificadas com três ou quatro átomos de carbono, respectivamente, em que dois dos átomos de hidrogénio estejam substituídos por grupos OH, desde que os dois grupos OH não se liguem ao mesmo carbono. Um exemplo específico é HOCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O-.

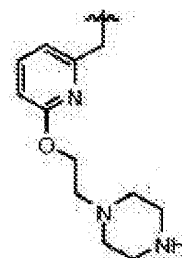
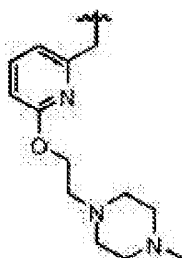
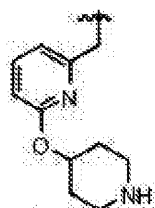
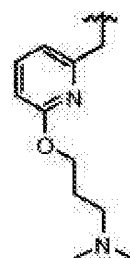
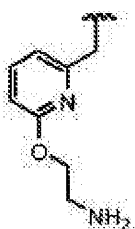
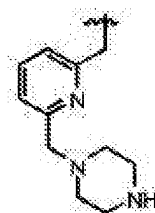
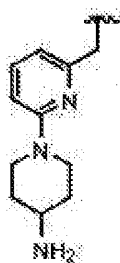
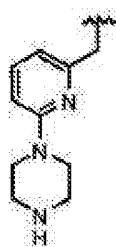
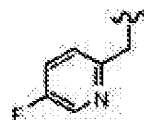
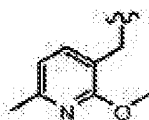
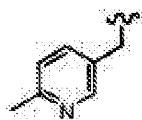
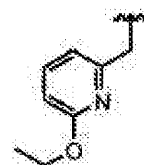
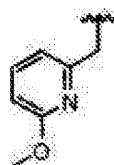
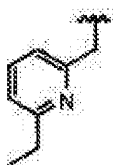
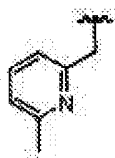
Incluem-se nos exemplos de substituintes hetCyc<sup>2</sup>O- e hetCyc<sup>2a</sup>-alcoxilo (C1-2) para hetAr<sup>1</sup>, os grupos pirrolidiniloxilo, piperidiniloxilo, pirrolidinilmetoxilo, piperidinilmetoxilo, piperazinilmetoxilo,

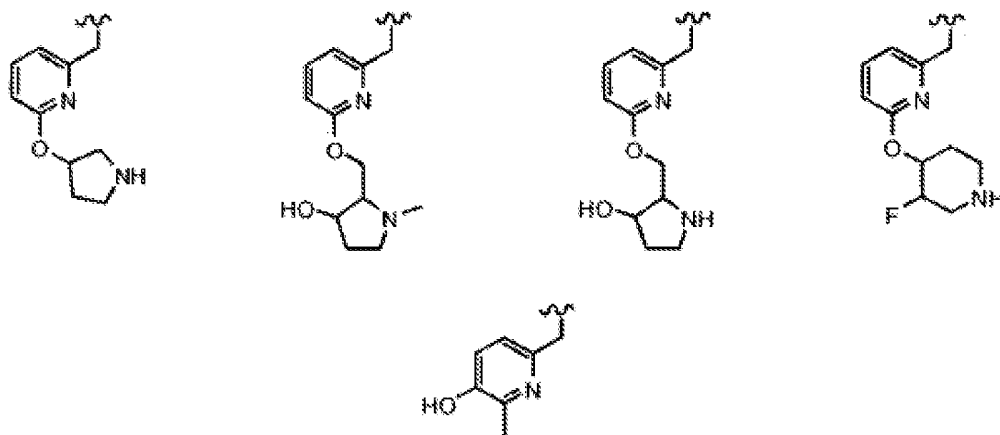
pirrolidiniletoxilo, piperidiniletoxilo e piperaziniletoxilo, em que as porções  $\text{hetCyc}^2$  e  $\text{hetCyc}^{2a}$  sejam substituídas opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), halogéneo, e OH. Em algumas concretizações  $\text{hetCyc}^2$  e  $\text{hetCyc}^{2a}$  são substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, fluoro e OH, por exemplo um ou dois dos substituintes referidos. Incluem-se nos exemplos específicos de  $\text{hetCyc}^{2O-}$  e de  $\text{hetCyc}^{2a}\text{-alcoxilo}$  (C1-2), piperidin-4-iloxilo, (4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(piperazin-1-il)etoxilo, pirrolidin-3-iloxilo, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxilo, (3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxilo e 3-fluoropiperidin-4-iloxilo.

Em determinadas concretizações,  $R^1$  é  $\text{Ar}^1 \text{CH}_2-$  em que  $\text{hetAr}^1$  é piridilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxilo, aminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo, 2,3-dihidroxipropoxilo, piperidin-4-iloxilo, (4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(piperazin-1-il)etoxilo, pirrolidin-3-iloxilo, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxilo, (3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxilo, 3-fluoropiperidin-4-iloxilo e hidroxilo. Em algumas concretizações,  $\text{hetAr}^1$  é substituído opcionalmente com um ou dois referidos substituintes.

Em algumas concretizações,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  em que  $\text{hetAr}^1$  é piridilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxilo, aminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, piperidin-4-iloxilo, (4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(piperazin-1-il)etoxilo, pirrolidin-3-iloxilo, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxilo, (3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxilo e 3-fluoropiperidin-4-iloxilo. Em algumas concretizações,  $\text{hetAr}^1$  é substituído opcionalmente com um ou dois dos referidos substituintes.

Incluem-se nos significados específicos para  $R^1$  quando é representado por  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , as estruturas:





Numa concretização,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ , em que  $\text{hetAr}^2$  é um anel heteroarilo com 5 membros com 2-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionado de entre N, S e O em que pelo menos um dos referidos heteroátomos seja N, em que o anel referido seja substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C2-4), dihidroxialquilo (C3-4), (cicloalquil C3-6) $\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetCyc}^3$ ,  $\text{hetCyc}^3$ -(alquilo C1-2), e benzilo substituído opcionalmente com alcóxido (C1-4).

Incluem-se nos exemplos específicos de anéis  $\text{hetAr}^2$  tiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo e oxazolilo.

Incluem-se nos exemplos de alquilo (C1-6) substituintes alquilo (C1-6) para  $\text{hetAr}^2$ , grupos alquilo (C1-4), por exemplo metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Um exemplo de um substituinte hidroxialquilo (C2-4) para  $\text{hetAr}^2$  é  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ .

Um exemplo de um substituinte dihidroxialquilo (C3-4) para  $\text{hetAr}^2$  é  $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ .

Um exemplo de um substituinte cicloalquil (C3-6) $\text{CH}_2-$  para  $\text{hetAr}^2$  é ciclopropilmetilo.

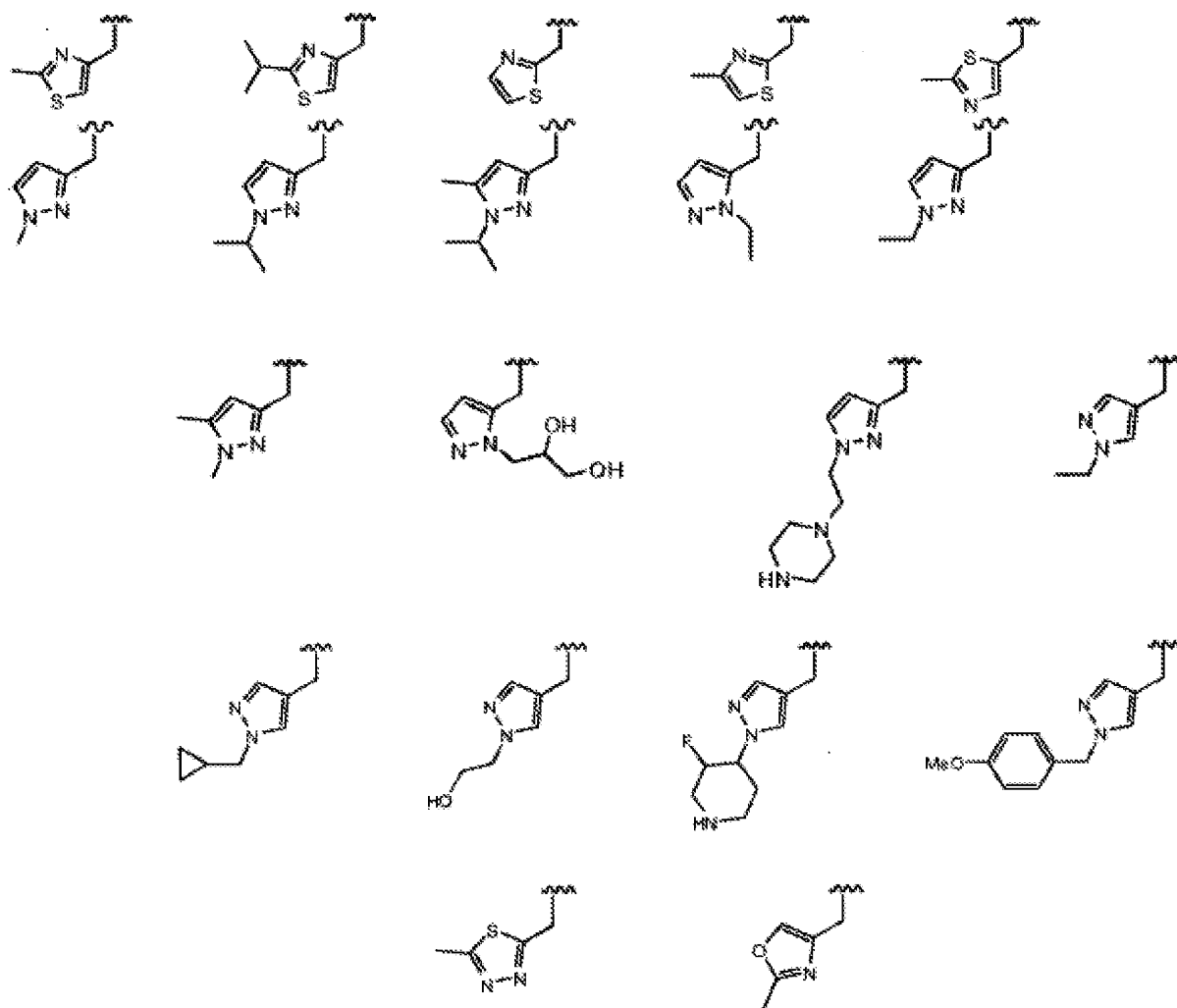
Incluem-se nos exemplos de substituintes de  $\text{hetCyc}^3$  e de  $\text{hetCyc}^{3a}$ -alquilo (C1-2) para  $\text{hetAr}^2$  piperidinilo, piperidiniletilo e piperaziniletilo, em que a porção heterocíclica seja substituída opcionalmente com halogéneo, por exemplo fluoro. Incluem-se nos exemplos específicos 2-piperaziniletilo e 3-fluoropiperidin-4-ilo.

Incluem-se nos exemplos de substituintes de benzilo substituído opcionalmente com alcóxilo (C1-4), grupos benzilo substituídos com grupos metóxilo, tais como 4-metoxibenzilo.

Numa concretização,  $\text{hetAr}^2$  é substituído opcionalmente com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-piperaziniletilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 3-fluoropiperidin-4-ilo e 4-metoxibenzilo.

Incluem-se nos exemplos específicos de  $\text{R}^1$  quando representado por  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ , as estruturas:

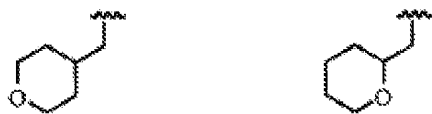




Numa concretização,  $R^1$  é (cicloalquil C3-6)- $CH_2$ -, tetrahidropiranil- $CH_2$ -, ou benzilo que seja substituído opcionalmente com alcóxido (C1-4).

Numa concretização,  $R^1$  é (cicloalquil C3-6)- $CH_2$ -. Inclui-se como exemplo específico ciclopropilmetilo.

Numa concretização,  $R^1$  é tetrahidropiranil- $CH_2$ -. Incluem-se nos exemplos as estruturas:



Numa concretização,  $R^1$  é benzilo substituído opcionalmente com alcóxido (C1-4). Incluem-se nos exemplos dos grupos alcóxido, metóxido e etóxido. Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^1$  benzilo e 4-metoxibenzilo.

Numa concretização,  $R^1$  é N-(alquil C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6). Incluem-se nos exemplos de substituintes os grupos alquilo (C1-4) tais como metilo e etilo. Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^1$  as estruturas:



Numa concretização,  $R^5$  é halogénio.

Numa concretização,  $R^5$  é F, Cl ou Br.

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre H, F, Cl, Br e OH.

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre H, F e OH.

Numa concretização,  $R^5$  é H.

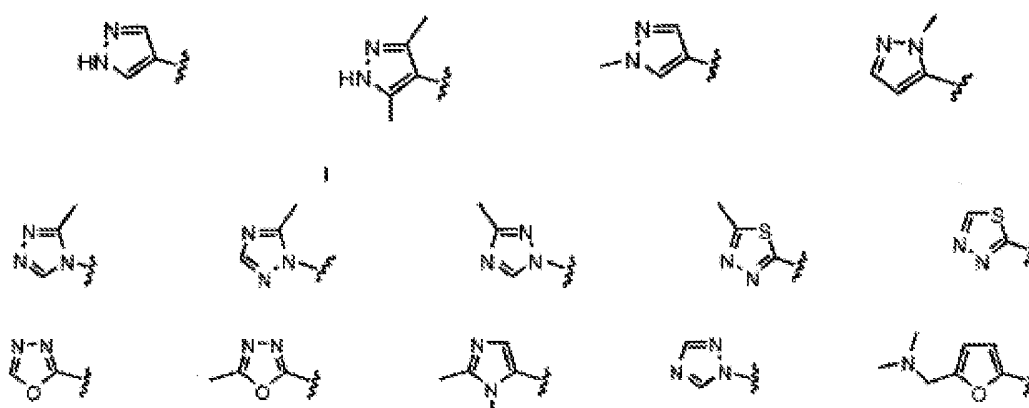
Numa concretização,  $R^5$  é F.

Numa concretização,  $R^5$  é OH.

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre  $\text{hetAr}^3$ ,  $\text{hetAr}^4$ , N-(alquil C1-3)piridinona e  $\text{hetAr}^5$ .

Numa concretização,  $R^5$  é  $\text{hetAr}^3$ , em que  $\text{hetAr}^3$  seja um anel heteroarilo com 5 membros contendo 1-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que o anel referido seja substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino] $\text{CH}_2$ . Numa concretização, pelo menos um dos referidos heteroátomos anelares é azoto. Em concretizações nas quais um dos referidos heteroátomos anelares seja azoto,  $\text{hetAr}^3$  pode ser um grupo azotado (no qual  $\text{hetAr}^3$  se ligue ao anel de imidazopiridina com a Fórmula **I** por um átomo de azoto anelar de  $\text{hetAr}^3$ ) ou um grupo carbonado (no qual  $\text{hetAr}^3$  se ligue ao anel imidazopiridina com a Fórmula **I** por um átomo de carbono anelar de  $\text{hetAr}^3$ ). Incluem-se nos exemplos de  $\text{hetAr}^3$  anéis pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo e furanilo substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino] $\text{CH}_2$ -. Em determinadas concretizações  $\text{hetCyc}^3$  é substituído opcionalmente com um ou dois dos substituintes referidos.

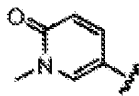
Em determinadas concretizações  $\text{hetAr}^3$  é substituído opcionalmente com um ou dois substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, e  $\text{Me}_2\text{NCH}_2$ . Incluem-se como exemplos específicos de  $\text{R}^5$  quando representado por  $\text{hetAr}^3$ , as estruturas:



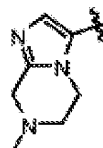
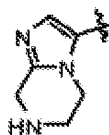
Numa concretização,  $\text{R}^5$  é  $\text{hetAr}^4$ . Incluem-se nos exemplos de  $\text{hetAr}^4$  anéis pirimidilo e piridilo substituídos opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6), por exemplo alquilo (C1-4), por exemplo metilo ou etilo. Incluem-se nos exemplos específicos de  $\text{R}^5$  quando representado por  $\text{hetAr}^4$ , as estruturas:



Numa concretização,  $\text{R}^5$  é N-(alquil C1-3)piridinona. Um exemplo específico é N-metilpiridinona que se pode representar pela estrutura:



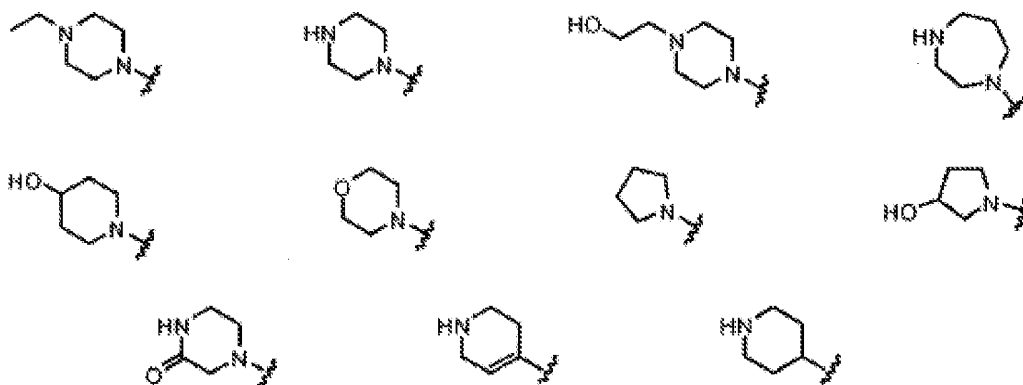
Numa concretização,  $R^5$  é  $\text{hetAr}^5$ . Incluem-se nos exemplos de  $\text{hetAr}^5$  um anel com 5 membros fundido a um anel heterocíclico com 6 membros, em que um ou ambos os referidos anéis seja substituído opcionalmente com um grupo independentemente seleccionado de entre alquilo (C1-6). Incluem-se nos exemplos específicos anéis 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazina substituídos opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6), por exemplo de entre alquilo (C1-4), por exemplo metilo ou etilo. Incluem-se nos valores específicos para  $R^5$  quando é representado por  $\text{hetAr}^5$  as estruturas:



Numa concretização,  $R^5$  é pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo ou furanilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino] $\text{CH}_2$ -; pirimidilo ou piridilo substituídos opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6); N-metilpiridinona; ou 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazinilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6).

Numa concretização,  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^4$ . Incluem-se nos exemplos de  $\text{hetCyc}^4$  anéis piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, morfolinilo, e tetrahidropiridinilo substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH e oxo (desde que o oxo se ligue a um átomo de carbono anelar). Em determinadas concretizações,  $\text{hetCyc}^4$  é substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, OH,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$  e oxo. Numa concretização,  $\text{hetCyc}^4$  é substituído opcionalmente com um ou dois dos substituintes referidos. Numa concretização,  $\text{hetCyc}^4$  é um grupo azotado, isto é,  $\text{hetCyc}^4$  liga-se ao anel imidazopiridina com a Fórmula **I** através de um átomo de azoto anelar de  $\text{hetCyc}^4$ . Numa concretização,  $\text{hetCyc}^4$  é um grupo carbonado, isto é,  $\text{hetCyc}^4$  liga-se ao anel imidazopiridina com a Fórmula **I** por um átomo de carbono anelar de  $\text{hetCyc}^4$ .

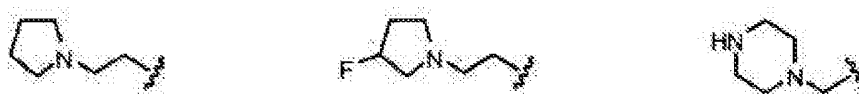
Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representado por  $\text{hetCyc}^4$ , as estruturas:

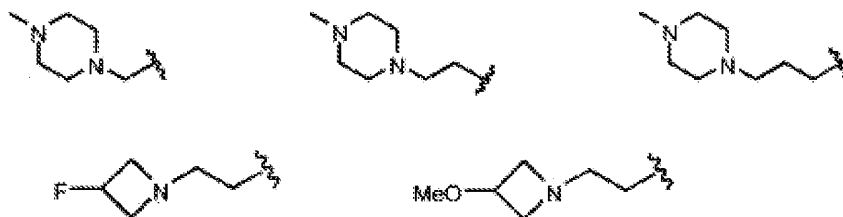


Numa concretização,  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$ . Incluem-se nos exemplos de  $\text{hetCyc}^5$  anéis piperidinilo e piperazinilo substituídos opcionalmente com alquilo (C1-6), por exemplo com alquilo (C1-4), por exemplo metilo ou etilo. Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representado por  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$ , as estruturas:



Numa concretização,  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-4})-$ . Incluem-se nos exemplos de  $\text{hetCyc}^6$  anéis azetidínilo, pirrolidínilo, piperidinilo e piperazinilo substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4) e halogéneo. Em determinadas concretizações  $\text{hetCyc}^6$  é substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, fluoro e metoxilo. Em determinadas concretizações,  $\text{hetCyc}^6$  é substituído opcionalmente com um ou dois dos substituintes referidos. Em determinadas concretizações,  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^6\text{-alquilo (C1-3)}$ . Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representado por  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-4})-$ , as estruturas:

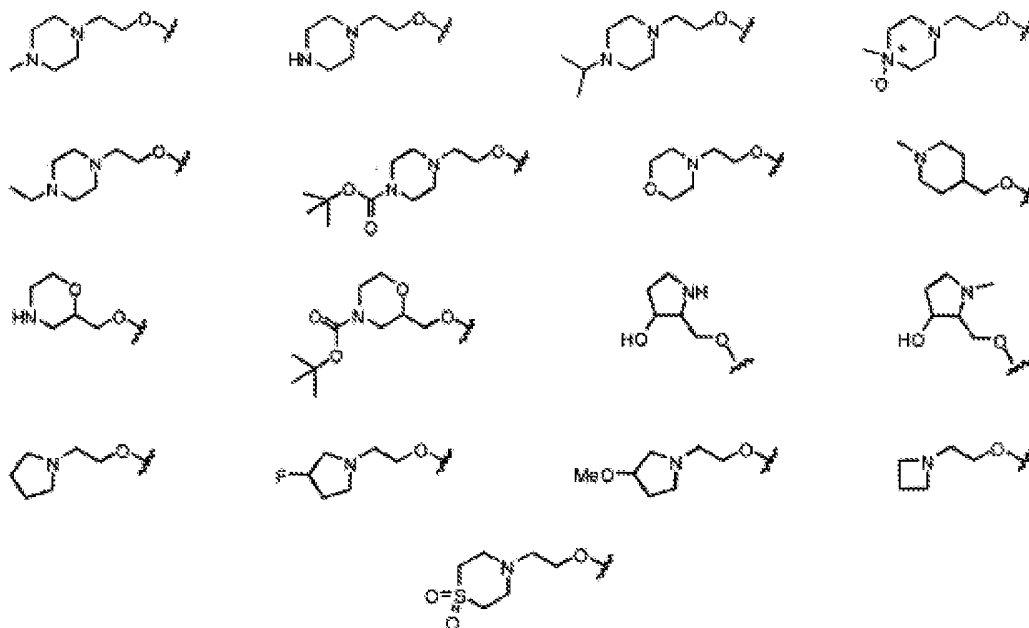




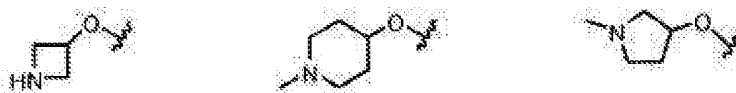
Numa concretização,  $R^5$  é hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4). Incluem-se nos exemplos de grupos hetCyc<sup>7</sup> os grupos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-óxido de 1-metil-piperazinilo, e 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, que sejam substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcoxilo (C1-4), OH e halogéneo. Em determinadas concretizações, hetCyc<sup>7</sup> é azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-óxido de 1-metil-piperazinilo, ou 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcoxilo (C1-4), OH e F. Em determinadas concretizações, hetCyc<sup>7</sup> é azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-óxido de 1-metil-piperazinilo, ou 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxilo, OH, e  $(CH_3)_3OC(=O)-$ . Em determinadas concretizações hetCyc<sup>7</sup> é substituído opcionalmente com um ou dois de entre os substituintes referidos. Em determinadas concretizações,  $R^5$  é hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-2).



Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representados por hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), as estruturas:



Numa concretização,  $R^5$  é hetCyc<sup>8</sup>O-. Incluem-se nos exemplos de hetCyc<sup>8</sup>O- anéis azetidinoxilo, pirrolidininoxilo, piperidininoxilo e piperazininoxilo rings substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e OH. Em determinadas concretizações hetCyc<sup>8</sup>O- é azetidinoxilo, pirrolidininoxilo ou piperidininoxilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo e OH, por exemplo um ou dois dos substituintes referidos. Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representado por (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, as estruturas:





Numa concretização,  $R^5$  é hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4). Incluem-se nos exemplos de anéis hetCyc<sup>9</sup> 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano e 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano substituídos opcionalmente com alquilo (C1-6). Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representado por hetCyc<sup>9</sup>alcoxilo (C1-4), as estruturas:



Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- e hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4).

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- e hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4).

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4) e hetCyc<sup>8</sup>-alcoxilo (C1-4).

Numa concretização,  $R^5$  é (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) no qual um dos átomos de carbono esteja substituído com um alcoxilo (C1-3), por exemplo um grupo metoxilo. Um exemplo específico de

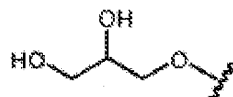
R<sup>5</sup> quando representado por (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), inclui a estrutura:



Numa concretização, R<sup>5</sup> é hidroxialcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) no qual um dos átomos de carbono seja substituído com hidroxilo. Um exemplo específico de R<sup>5</sup> quando representado por hidroxialcoxilo (C1-4) inclui a estrutura:



Numa concretização, R<sup>5</sup> é dihidroxialcoxilo (C2-4), isto é, um grupo alcoxilo (C2-4) em que dois dos átomos de carbono estejam substituídos com um grupo hidroxilo, desde que os grupos hidroxilo não estejam no mesmo átomo de carbono. Um exemplo específico de R<sup>5</sup> quando representado por dihidroxialcoxilo (C2-4) inclui a estrutura:



Numa concretização, R<sup>5</sup> é difluoroaminoalcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) em que um dos átomos de hidrogénio da porção alcoxilo tal como definida neste documento esteja substituído por um grupo amino e dois dos átomos de hidrogénio da porção alcoxilo tal como definida neste documento estejam substituídos por átomos de

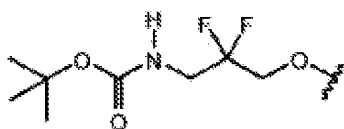
flúor. Um exemplo específico de  $R^5$  quando representado por difluoroaminoalcoxilo (C1-4) inclui a estrutura:



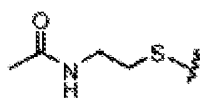
Numa concretização,  $R^5$  é [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) no qual um dos átomos de carbono esteja substituído com um grupo di(alquil C1-3)amino, por exemplo um grupo dimetilamino. Um exemplo específico de  $R^5$  quando representado por [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4) inclui a estrutura:



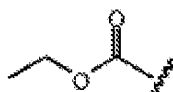
Numa concretização,  $R^5$  é [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) no qual dois dos átomos de hidrogénio da porção alcoxilo tal como definida neste documento estejam substituídos por átomos de flúor e um dos átomos de carbono esteja substituído com um grupo (alcoxil C1-4)carbonilamida, por exemplo um grupo  $(CH_3)_3OC(=O)NH-$ . Um exemplo específico de  $R^5$  quando representado por [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4) inclui a estrutura:



Numa concretização,  $R^5$  é (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, isto é, um grupo alquiltio (C2-4) ligado pelo átomo de enxofre, em que um dos átomos de carbono esteja substituído com um grupo (alquil C1-4)C(=O)NH-. Um exemplo específico de  $R^5$  quando representado por (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, inclui a estrutura:



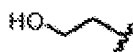
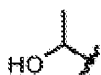
Numa concretização,  $R^5$  é (alquil C1-4)OC(=O)-. Um exemplo específico de  $R^5$  inclui a estrutura:



Numa concretização,  $R^5$  é (alquil C1-4)C(=O)-. Um exemplo específico de  $R^5$  inclui a estrutura:

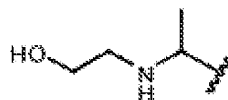


Numa concretização,  $R^5$  é hidroxialquilo (C1-4). Nos exemplos específicos de  $R^5$  incluem-se as estruturas:



Numa concretização,  $R^5$  é [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), isto é, um grupo alquilo (C1-4) em que um dos átomos de carbono esteja substituído com um

grupo [hidroxialquil (C2-4)]amino, por exemplo um grupo  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ . Um exemplo específico de  $\text{R}^5$  inclui a estrutura:



Numa concretização,  $\text{R}^5$  é [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), isto é, um grupo alquilo (C1-4) no qual um dos átomos de carbono esteja substituído com um grupo [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]amino, por exemplo um grupo metoxi(alquil C1-4)NH-.

Um exemplo específico de  $\text{R}^5$  quando representado por [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4) inclui a estrutura:



Numa concretização,  $\text{R}^5$  é [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), isto é, um grupo alquilo (C1-4) no qual um dos átomos de carbono esteja substituído com um grupo di(alquil C1-4)amino. Numa concretização,  $\text{R}^5$  é dimetilamino(alquilo C1-4). Incluem-se nos exemplos específicos em que  $\text{R}^5$  é [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), as estruturas:



Numa concretização,  $\text{R}^5$  é seleccionado de entre (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4),

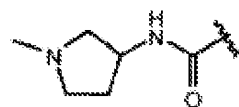
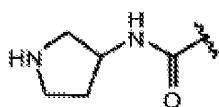
dihidroxialcoxilo (C1-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4) e (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-.

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre (alquil C1-4)OC(=O)- e (alquil C1-4)C(=O)-.

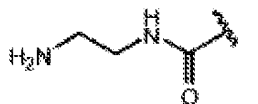
Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre hidroxialquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-4)]amino-alquilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-4) e [di(alquil C1-4)amino]-alquilo (C1-4).

Numa concretização,  $R^5$  é  $R'R''NC(=O)-$ , em que  $R'$  é H ou metilo e  $R''$  é alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, [aminoalquilo (C1-4)] ou [di(alquil C1-4)amino](alquilo C1-4). Numa concretização,  $R'$  é H. Numa concretização,  $R'$  é metilo.

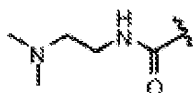
Numa concretização,  $R^5$  é hetCyc<sup>10</sup>-NR'C(=O). Incluem-se nos exemplos de hetCyc<sup>10</sup> anéis pirrolidinilo substituídos opcionalmente com alquilo (C1-6), por exemplo alquilo (C1-4), por exemplo metilo ou etilo. Incluem-se nos exemplos específicos de  $R^5$  quando representado por hetcyc<sup>10</sup>-NR'C(=O), as estruturas:



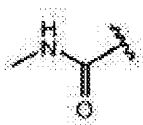
Numa concretização,  $R^5$  é [amino(alquil C1-4)]NR'C(=O)-. Um exemplo específico de  $R^5$  inclui a estrutura:



Numa concretização,  $R^5$  é [di(alquil C1-4)amino](alquil C1-4)NHC(=O)-. Numa concretização  $R^5$  é dimetilamino(alquil C1-4)NR'C(=O)-. Um exemplo específico de  $R^5$  inclui a estrutura:



Numa concretização,  $R^5$  é (alquil C1-4)NR'C(=O). Um exemplo específico de  $R^5$  inclui as estruturas:

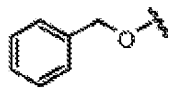


Numa concretização,  $R^5$  é alquiltio C1-6. Numa concretização,  $R^5$  é  $\text{CH}_3\text{S}-$ .

Numa concretização,  $R^5$  é seleccionado de entre benziloxilo, [hidroxialcoxil (C1-4)]alcoxilo (C1-4) e [(alceniloxil C2-4)alcoxil (C1-4)](alcoxilo C1-4).

Numa concretização,  $R^5$  é benziloxilo, que pode ser representado pela estrutura:





Numa concretização,  $R^5$  é [hidroxialcoxil (C1-4)]alcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) em que um dos átomos de o esteja substituído com um substituinte hidroxialcoxilo (C1-4), tal como um grupo hidroxietoxilo. Um exemplo específico é a estrutura:



Numa concretização,  $R^5$  é [(alceniloxil C2-4)alcoxil (C1-4)]-alcoxilo (C1-4), isto é, um grupo alcoxilo (C1-4) no qual um dos átomos de carbono esteja substituído com um substituinte [(alceniloxil C2-4)alcoxilo (C1-4)]. Um exemplo específico é a estrutura:



Em determinadas concretizações,  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4).

Em determinadas concretizações,  $R^2$  é alquilo (C2-4). Incluem-se nos exemplos etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo e *terc*-butilo.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  $R^2$  é etilo.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^2$  é ciclopropilo.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^2$  é OMe, I ou Br.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^2$  é OMe.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^2$  é I ou Br.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^3$  é H.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^3$  é Cl.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^4$  é H.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^4$  é CN.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^2$  é etilo, ciclopropilo, OMe, I ou Br.

Em determinadas concretizações com a Fórmula **I**,  
 $R^2$  é etilo ou ciclopropilo.

Numa concretização da Fórmula **I**;  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^4$ ,  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$ ,  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-4})-$ ,  $\text{hetCyc}^7\text{-alcoxilo (C1-4)}$ ,  $(\text{hetCyc}^8)\text{-O-}$  e  $\text{hetCyc}^9\text{-alcoxilo (C1-4)}$ .

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^2$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é  $\text{hetCyc}'\text{-alcoxilo (C1-4)}$ ,  $(\text{hetCyc}^8)\text{-O-}$  ou  $\text{hetCyc}^9\text{-alcoxilo (C1-4)}$ .

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^7\text{-alcoxilo (C1-4)}$ ,  $(\text{hetCyc}^8)\text{-O-}$  ou  $\text{hetCyc}^9\text{-alcoxilo (C1-4)}$ .

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é  $\text{hetCyc}^7\text{-alcoxilo(C1-4)}$ .

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é azetidínio, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-óxido de 1-metil-piperazinilo, ou 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcoxilo (C1-4), OH e F.

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolínilo, 1-óxido de 1-metil-piperazinilo, ou 1,1-dióxido de tiomorfolínilo, substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxilo, OH, e  $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(=\text{O})-$ .

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é piridilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidínilo, aminopropoxilo, aminoetoxilo, dimetilaminopropoxilo, 2,3-dihidroxi-propoxilo, piperidin-4-iloxilo, (4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 2-(piperazin-1-il)etoxilo, pirrolidin-3-iloxilo, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxilo, (3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxilo, 3-fluoropiperidin-4-iloxilo e hidroxilo;  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolínilo, 1-óxido de 1-metil-piperazinilo, ou 1,1-dióxido de tiomorfolínilo, substituídos opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxilo, OH, e  $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(=\text{O})-$ .

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranylCH<sub>2</sub>-, ou benzilo substituído opcionalmente com alcoxilo (C1-4);  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é seleccionado de entre hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- e hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo(C1-4).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranylCH<sub>2</sub>-, ou benzilo substituído opcionalmente com alcoxilo (C1-4);  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- ou hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranylCH<sub>2</sub>-, ou benzilo substituído opcionalmente com alcoxilo (C1-4);  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é hetCyc'-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- ou hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo(C1-4).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é (ciclopropil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranylCH<sub>2</sub>-, ou benzilo substituído opcionalmente com alcoxilo (C1-4);  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é (ciclopropil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranylCH<sub>2</sub>-, ou benzilo substituído opcionalmente com alcoxilo (C1-4);  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- ou hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquil C1-3)piridinona ou hetAr<sup>5</sup>.

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- ou hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-;  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo furanilo substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-; pirimidilo ou piridilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6); N-metilpiridinona; ou 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazinilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre alquilo (C1-6).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- ou hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), dihidroxialcoxilo (C2-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-

4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4) ou (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-.

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), dihidroxialcoxilo (C2-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4) ou (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-.

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é (alquil C1-4)OC(=O)- ou (alquil C1-4)C(=O)-.

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é (alquil C1-4)OC(=O)- ou (alquil C1-4)C(=O)-.

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropil- ou alquilo (C2-4);  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é seleccionado de entre hidroxialquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-4)]amino-alquilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-4) e [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4).

Numa concretização da Fórmula **I**,  $R^1$  é  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$  ou  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ ;  $R^2$  é ciclopropilo ou etilo;  $R^3$  é hidrogénio;  $R^4$  é hidrogénio; e  $R^5$  é seleccionado de entre hidroxialquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-4)]amino-alquilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-4) é [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4).

Os termos "alquilo (C1-6)" e "alquilo (C1-4)", tal como se utilizam neste documento, referem-se a grupos hidrocarboneto monovalente saturado com cadeia linear ou ramificada, respectivamente com entre um e seis átomos de carbono, ou com um a quatro átomos de carbono. Incluem-se nos exemplos, mas não se limitam a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, e hexilo.

Os termos "alcoxilo (C1-4)" e "alcoxilo (C2-4)", tal como se utilizam neste documento, referem-se a grupos alcoxilo monovalente saturado com cadeia linear ou ramificada, respectivamente com entre um e seis átomos de carbono, ou com um a quatro átomos de carbono, em que o grupo se liga através do átomo de oxigénio. Incluem-se nos exemplos metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, e butoxilo.

O termo "hidroxialquilo (C1-4)", tal como se utiliza neste documento refere-se a grupos monovalentes lineares ou ramificados saturados com um a quatro átomos de



carbono, em que um dos átomos de carbono esteja substituído com um grupo hidroxilo.

O termo "dihidroxialquilo (C3-4)", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos saturados com cadeia linear ou ramificada com três ou quatro átomos de carbono, em que dois dos átomos de carbono estejam substituídos com um grupo hidroxilo, desde que ambos os grupos hidroxilo não estejam ligados ao mesmo átomo de carbono.

O termo "aminoalquilo (C1-4)", tal como se utiliza neste documento, refere-se a grupos saturados com cadeia linear ou ramificada, monovalentes, com um a quatro átomos de carbono, em que um dos átomos de carbono seja substituído com um grupo amino ( $\text{NH}_2$ ).

O termo "halogéneo" inclui fluoro, cloro, bromo e iodo.

Quando se utiliza uma fórmula química para descrever um substituinte, o hífen à direita da fórmula indica a parte do substituinte que possui a valência livre.

Quando se utilizam termos para descrever um substituinte multi-componente, a porção mais à direita do substituinte é a que tem a valência livre. Como ilustração, o termo [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4) contém três componentes: (alcoxil C1-4), (alquil C1-4)amino

e alquilo (C1-4). Tal como descrito, a valência livre encontra-se sobre a porção alquilo (C1-4) deste substituinte.

Um prefixo ligado a um substituinte multi-componente só se aplica à primeira componente. A título de ilustração, o termo "alquilcicloalquilo" contém duas componentes: alquilo e cicloalquilo. Deste modo, o prefixo "halo" em n haloalcoxialquilo indica que apenas a componente alcoxilo do substituinte alcoxialquilo se encontra substituído com um ou mais grupos halogéneo. Em alternativa, caso a substituição com halogéneo apenas pudesse ocorrer na componente alquilo, o substituinte teria em vez disto que ser descrito como "alcoxihaloalquilo".

Entender-se-á que determinados compostos consoante a invenção podem conter um ou mais centros de assimetria e que eles podem portanto ser preparados e isolados sob a forma de uma mistura de isómeros, tal como uma mistura racémica ou diastereomérica, ou sob uma forma enantiomericamente ou diastereomericamente pura. Pretende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da invenção, incluindo mas não se limitando a, diastereómeros, enantiómeros e atropoisómeros, bem como as suas misturas, tais como as misturas racémicas, façam parte da invenção presente.

Nas estruturas ilustradas neste documento, quando a estereoquímica de um qualquer átomo quiral não for

especificada, então todos os estereoisômeros estão contemplados e incluídos na qualidade de compostos da invenção. Quando se especifica uma estereoquímica através de uma ligação em cunha a cheio ou uma linha a tracejado, representando uma configuração específica, então o estereoisômero é dessa forma especificado e definido.

Entender-se-á também que determinados compostos com a Fórmula **I** podem ser utilizados como intermediários para a preparação de mais compostos com a Fórmula **I**.

Incluem-se nos compostos com a Fórmula **I** os seus sais. Em determinadas concretizações, os sais são sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Além disto, incluem-se nos compostos com a Fórmula **I** outros sais desses compostos que não são necessariamente sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e que podem ser úteis a título de intermediários para a preparação e/ou purificação de compostos com a Fórmula **I** e/ou para separar enantiômeros dos compostos com a Fórmula **I**.

Entender-se-á também ainda que os compostos com a Fórmula **I** e os seus sais podem ser isolados sob a forma de solvatos, e portanto que qualquer um desses solvatos está incluído no âmbito da invenção presente. Por exemplo, os compostos com a Fórmula **I** podem existir sob forma não solvatada bem como sob formas solvatadas com solventes aceitáveis do ponto de vista farmacêutico tais como água, etanol, e outros semelhantes. A utilização de um agente

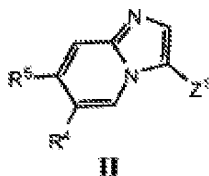
exsicante para remover quantidades vestigiais de solvente aquando da preparação de um composto com a Fórmula **I** não impede a existência de uma forma solvatada de um composto com a Fórmula **I**, fabricado por esse processo.

Os compostos da invenção também podem incluir proporções não naturais de isótopos atômicos, num ou mais dos átomos que constituem esses compostos. Isto é, um átomo, em especial quando mencionado em relação a um composto de acordo com a Fórmula **I**, inclui todos os isótopos e misturas isotópicas desse átomo, quer com ocorrência natural, quer produzidos sinteticamente, quer em abundância natural, quer sob uma forma isotopicamente enriquecida. Por exemplo, quando se menciona hidrogénio, entende-se que se refere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  ou suas misturas; quando se menciona carbono, entende-se que se refere a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  ou a suas misturas; quando se menciona mencionado, entende-se que se refere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  ou às suas misturas; quando se menciona oxigénio, entende-se que se refere a  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  ou às suas misturas; e quando se menciona fluoro, entende-se que se refere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  ou a suas misturas. Os compostos de acordo com a invenção também incluem portanto compostos com um ou mais isótopos de um ou mais átomos, e as suas misturas, incluindo compostos radioactivos, em que um ou mais átomos não radioactivos tenha sido substituído ou enriquecido num dos seus isótopos radioactivos. Os compostos radiologicamente marcados úteis como agentes terapêuticos, por exemplo, os agentes terapêuticos do cancro, os reagentes para investigação, por

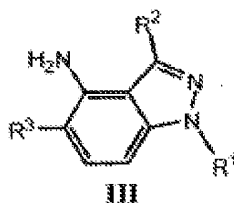
exemplo, reagentes para ensaios, e os agentes de diagnóstico, por exemplo, agentes para imagiologia *in vivo*. Pretende-se que estejam incluídas todas as variantes isotópicas dos compostos da invenção presente, quer radioactivas quer não, no âmbito da invenção presente.

A invenção presente proporciona também um processo para a preparação de um composto com a Fórmula **I** o u de um seu sal, tal como definidos neste documento, que inclui:

(a) acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **II**

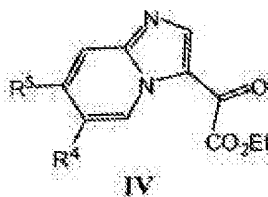


em que  $Z^1$  seja  $-COOH$  ou um seu derivado reactivo com um composto correspondente com a fórmula **III**

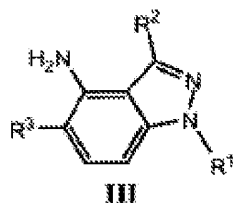


na presença de um reagente de acoplamento; ou

(b) acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **IV**

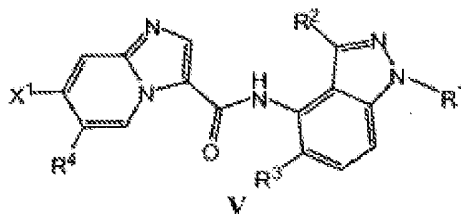


com um composto com a fórmula **III**



na presença de uma base; ou

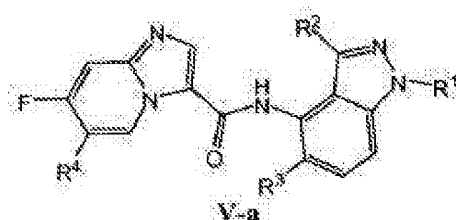
(c) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), ou [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4), fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V**



em que X<sup>1</sup> seja F ou Cl, com um composto com a fórmula R<sup>5a</sup>-O- em que R<sup>5a</sup> seja respectivamente hetCyc<sup>7</sup>-(alquil C1-4)-OH, hetCyc<sup>8</sup>-OH, hetCyc<sup>9</sup>-alquil (C1-4)-OH, P<sup>1</sup>O-

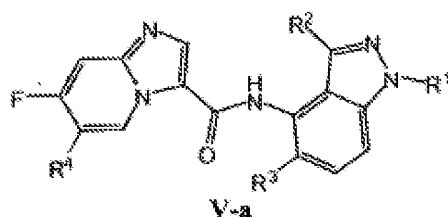
alquil (C1-4)-OH, difluoroaminoalquil (C1-4)-OH ou [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalquil (C1-4)-OH, na presença de uma base, em que  $P^1$  seja um grupo protector de hidroxilo; ou

(d) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetCyc<sup>4</sup> em que hetCyc<sup>4</sup> seja um grupo azotado, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-a**



com um composto com a fórmula hetCyc<sup>4</sup>-H; ou

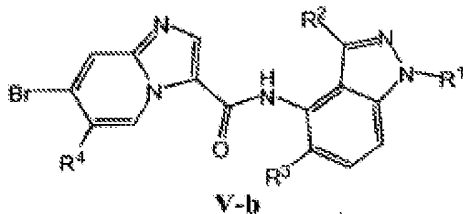
(e) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetAr<sup>3</sup> e hetAr seja um grupo ligado por azoto, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-a**



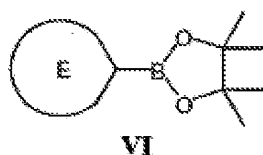
com um composto com a fórmula hetAr<sup>3</sup>-H na presença de uma base; ou

(f) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja um substituinte ligado através de um carbono,

seleccionado de entre  $\text{hetAr}^3$ ,  $\text{hetar}^4$ , e N-(alquil C1-3)piridinona, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-b**

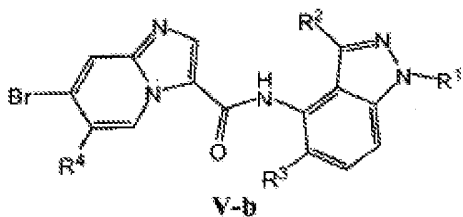


com um composto com a fórmula **VI**



em que o Anel E seja um grupo ligado por carbono seleccionado respectivamente de entre  $\text{hetar}^3$ -,  $\text{hetAr}^4$  -, e N-(alquil C1-3)piridinonilo, na presença de um catalisador de paládio e de uma base; ou

(g) para um composto com a Fórmula **I** em que  $\text{R}^5$  seja  $\text{hetAr}^3$ - ou  $\text{hetAr}^5$ -, em que  $\text{hetAr}^4$  e  $\text{hetAr}^5$  sejam grupos ligados por carbono, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-b**

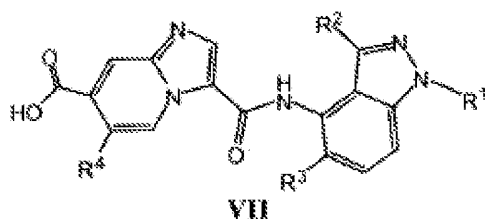


com um composto respectivamente com a fórmula  $\text{hetAr}^3$ -H ou  $\text{hetAr}^5$ -H, na presença de um catalisador de



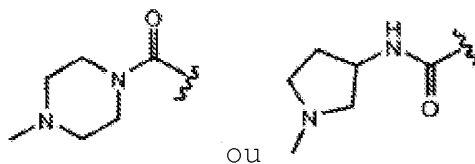
paládio e de uma base e opcionalmente na presença de um ligando; ou

(h) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$ , fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **VII**

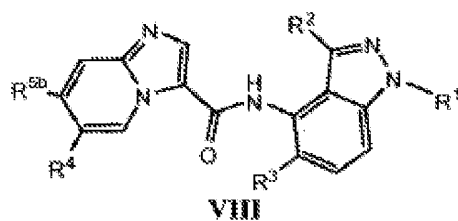


com um composto com a fórmula  $\text{hetCyc}^5\text{-H}$  na presença de um reagente de acoplamento; ou

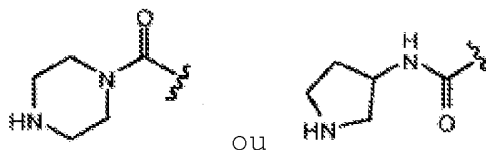
(i) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  tenha a estrutura:



fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **VIII**

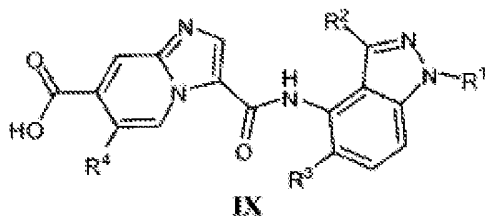


em que  $R^{5b}$  seja respectivamente



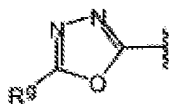
com formaldeído na presença de um agente redutor;  
ou

(j) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja  $R'R''NC(=O)-$ , fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **IX**

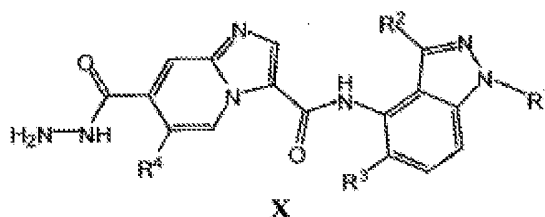


com um composto com a fórmula  $R'R''NH$  na presença de um agente de acoplamento; ou

(k) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja um substituinte oxadiazole com a fórmula:

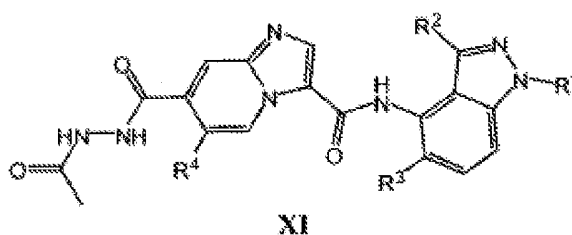


em que  $R^9$  seja H ou Me, ciclizar-se um composto correspondente com a fórmula **X**



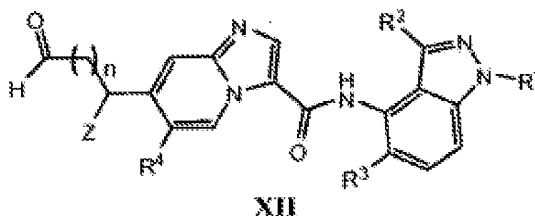
respectivamente na presença de trimetoximetano ou trietoxietano; ou

(l) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ciclizar um composto correspondente com a fórmula **XI**



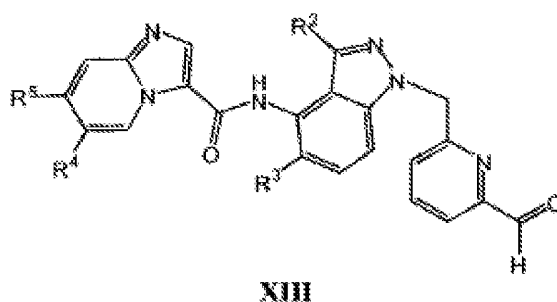
na presença de  $P_2S_5$ ; ou

(m) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetCyc<sup>6</sup>alquil (C1-2)- (em que hetCyc<sup>6</sup> seja um grupo ligado por azoto), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-2), ou [hidroxialquil (C2-4)]aminoalquilo (C1-2), fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XII**



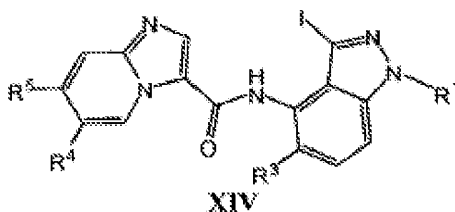
em que n seja 0 ou 1 e Z seja H ou Me, respectivamente com hetCyc<sup>6</sup>-H, [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]NH<sub>2</sub> ou [hidroxialquil (C2-4)]NH<sub>2</sub>, na presença de um agente redutor; ou

(n) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja substituído com  $\text{hetCyc}^1$ , em que  $\text{hetCyc}^1$  seja u grupo ligado pelo azoto, fazendo reagir um composto com a fórmula **XIII**



com um composto com a fórmula  $\text{hetCyc}^1\text{-H}$  na presença de um agente redutor; ou

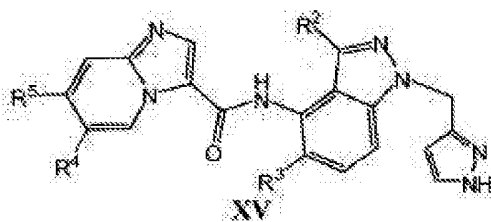
(o) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^2$  seja etilo, acoplando um composto correspondente com a fórmula **XIV**



com um composto com a fórmula  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$  na presença de um catalisador de paládio e de uma base, seguindo-se a redução do intermediário de 3-vinil-1H-indazolilo; ou

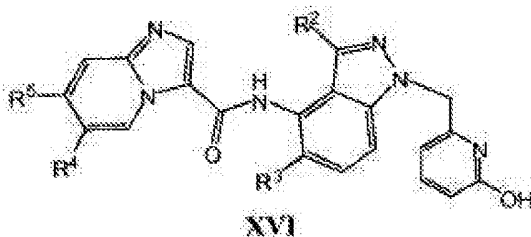
(p) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$  e  $\text{hetAr}^2$  seja um anel pirazolilo com um átomo de N anelar substituído com um substituinte

seleccionado de entre  $\text{hetCyc}^3(\text{alquil C1-2})-$  ou  $\text{alquil (C1-6)-}$ , fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XV**



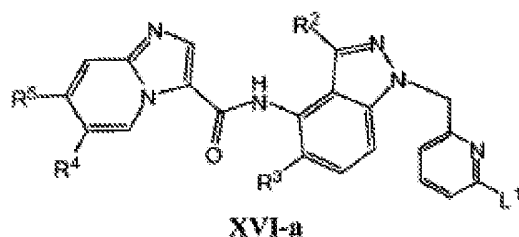
com um composto com a fórmula  $\text{hetCyc}^3(\text{alquil C1-2})-\text{X}^2-$  ou  $\text{alquil (C1-6)-X}^2$ , respectivamente, em que  $\text{X}^2$  seja um grupo ou um átomo de saída, na presença de uma base; ou

(q) para um composto com a Fórmula **I** em que  $\text{R}^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja piridilo substituído com aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4),  $\text{hetCyc}^2\text{O}-$  ou  $\text{hetCyc}^{2a}$ -alcoxilo (C1-2), fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XVI**



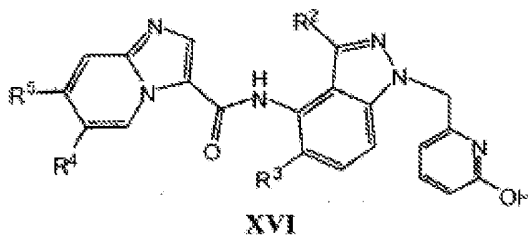
respectivamente com um composto com a fórmula aminoalquil (C2-4)- $\text{X}^3$ , [di(alquil C1-3)amino]alquil (C2-4)- $\text{X}^3$ , dihidroxialquil (C3-4)- $\text{X}^3$ ,  $\text{hetCyc}^2-\text{X}^3$ , ou  $\text{hetCyc}^{2a}(\text{alquil C1-2})-\text{X}^3$ , em que  $\text{X}^3$  seja um átomo ou um grupo de saída, na presença de uma base; ou

(r) para um composto com a Fórmula I em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja piridilo substituído com  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$  ou etilo, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVI-a**



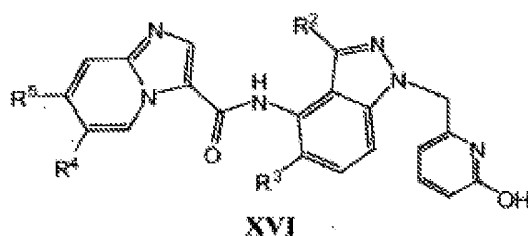
em que  $L^1$  seja um átomo ou grupo de saída, respectivamente com um composto com a fórmula  $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{BF}_3\text{K}$  ou  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ , na presença de um catalisador de paládio (e de uma base quando se acoplar com  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ ), seguindo-se uma redução do grupo vinilo quando o composto **XVI-a** for acoplado com  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ ; ou

(s) para um composto com a Fórmula I em que  $R^1$  seja  $\text{N}-(\text{alquil C1-3})\text{piridinonil-CH}_2-$  substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVI**



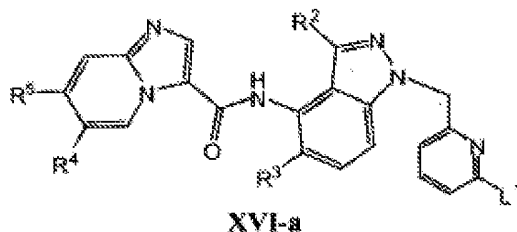
com (alquil C1-6)-L<sup>2</sup> em que L<sup>2</sup> seja um átomo ou grupo de saída, na presença de uma base; ou

(t) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído com hetCyc<sup>2a</sup>-alcoxilo(C1-2), acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVI**



com um composto com a fórmula hetCyc<sup>2a</sup>-(alquil C1-2)OH na presença de um reagente de acoplamento; ou

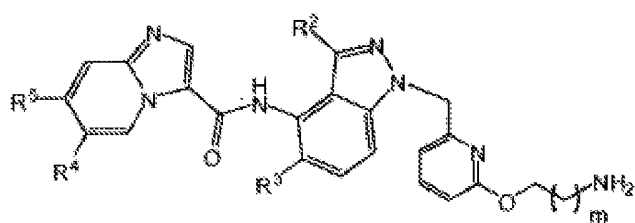
(u) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído com hetCyc<sup>1</sup>- em que hetCyc<sup>1</sup>- seja um grupo ligado por azoto, acoplar-se um composto com a fórmula **XVI-a**



em que L<sup>1</sup> seja um átomo ou um grupo de saída, com um composto correspondente com a fórmula hetCyc<sup>1</sup>-H, na

presença de um catalisador de paládio, um ligando e uma base; ou

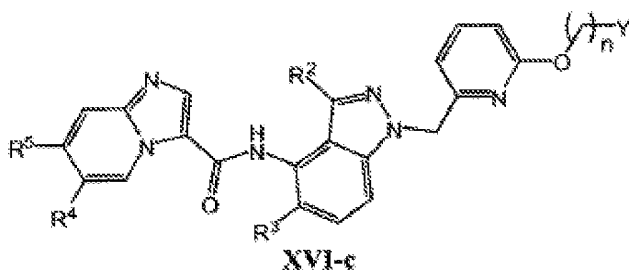
(v) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja piridilo substituído com dimetilaminoalcoxilo (C2-4), fazer-se reagir um composto com a fórmula **XVI-b**



**XVI-b**

em que m seja 1, 2 ou 3, com formaldeído na presença de uma base; ou

(w) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja piridilo substituído com  $\text{hetCyc}^{2a}$ -alcoxilo(C1-2) e  $\text{hetCyc}^{2a}$  tenha um átomo de N anelar substituído com metilo, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XVI-c**

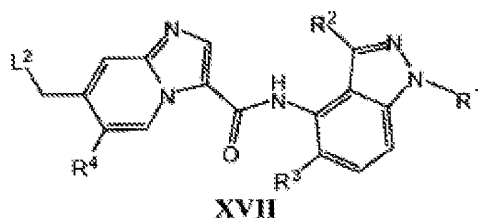


**XVI-c**



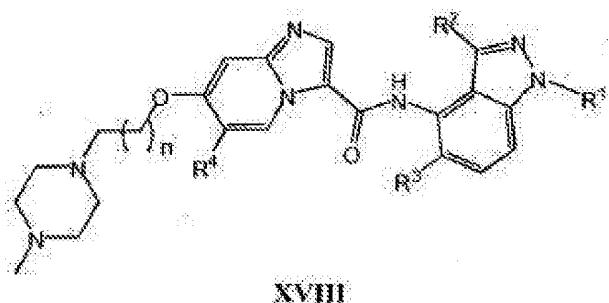
em que n seja 1 ou 2 e Y seja um hetCyc<sup>2a</sup> com um grupo anelar NH, com formaldeído na presença de um agente redutor; ou

(x) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetCyc<sup>6</sup> seja um grupo que se liga por azoto, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVII**



em que L<sup>2</sup> seja um grupo de saída, com um composto com a fórmula hetCyc<sup>6</sup>-H na presença de uma base; ou

(y) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>7</sup>(-alcoxilo(C1-4)e hetCyc<sup>7</sup> seja 1-óxido de N-metilpiperazina, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XVIII**

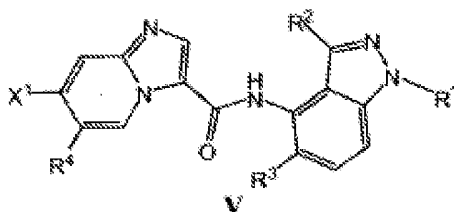


em que n seja 0, 1, 2 ou 3, com um agente oxidante; ou

(z) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetCyc<sup>6</sup>-alquil (C1-4)- em que hetCyc<sup>6</sup> seja um grupo que se liga por azoto, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XIX**

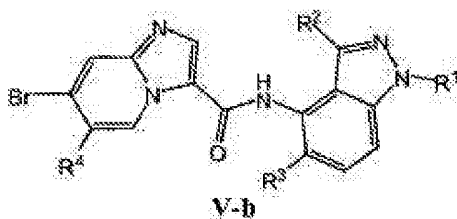
em que n seja 0, 1, 2 ou 3, e L<sup>3</sup> seja um grupo de saída, com um composto correspondente com a fórmula hetCyc<sup>6</sup>H na presença de uma base; ou

(aa) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **V**

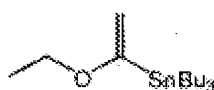


em que X<sup>1</sup> seja F ou Cl, com um composto com a fórmula (alquil C1-4)C(=O)NH-alquil (C2-4)-SH na presença de uma base; ou

(bb) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja CH<sub>3</sub>C(=O)-, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **V-b**

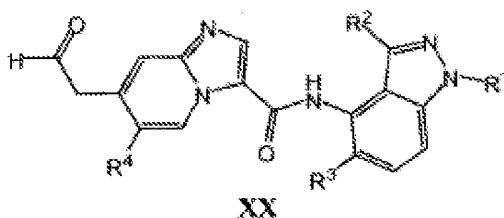


com um composto com a fórmula



na presença de um catalisador de paládio e de um ligando, seguindo-se um tratamento com ácido; ou

(cc) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, tratar-se um composto correspondente com a fórmula **XX**



com um agente redutor; e

removerem-se quaisquer grupos protectores se tal se pretender e formar-se um seu sal se tal se pretender.

Em relação ao método (a), o acoplamento do composto com a fórmula **II** com um composto com a fórmula **III** pode ser levado a cabo utilizando condições convencionais para a formação da ligação amida, por exemplo tratando o ácido carboxílico com um agente activador, e em

seguida adicionando a amina na presença de uma base. Incluem-se nos agentes activadores adequados o cloreto de oxalilo, o cloreto de tionilo, EDCI, HATU, e HOBt. Incluem-se nas bases adequadas as bases de amina, por exemplo trietilamina, di-isopropiletilamina, piridina, ou excesso de amoníaco. Incluem-se nos solventes adequados DCM, DCE, THF, e DMF.

Em alternativa, a formação da ligação amida pode ser levada a cabo acoplando um derivado reactivo de um ácido carboxílico com a fórmula **II**, por exemplo um halogeneto de acilo tal como um cloreto de ácido, ou um seu sal de lítio.

Em relação ao método (b), incluem-se nas bases adequadas os hidretos de metais alcalinos tais como NaH, as bases amínicas de metais alcalinos, tais como di-isopropilamideto de lítio, e amidetos de metal alcalino contendo silício (por exemplo, hexametildissilazideto de sódio ou hexametildissilazideto de lítio).

Em relação ao método (c), incluem-se nas bases adequadas os carbonatos ou alcóxidos de metais alcalinos, tais como por exemplo carbonato de cézio ou *terc*-butóxido de sódio.

Em relação ao método (d), incluem-se nos solventes o tolueno e o THF. Leva-se convenientemente a cabo a reacção a temperaturas elevadas, por exemplo a temperaturas de entre 110-120°C.

Em relação ao método (e), incluem-se nas bases adequadas os hidretos de metais alcalinos, tais como hidreto de sódio ou hidreto de potássio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), DMF, ou acetona. Pode levar-se a cabo convenientemente a reacção a temperaturas elevadas, por exemplo a temperaturas de entre 90 e 110°C.

Em relação ao método (f), incluem-se nos catalisadores de paládio adequados  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como ésteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), tolueno ou DMF. Pode levar-se a cabo convenientemente a reacção a temperaturas elevadas, por exemplo a temperaturas na gama de entre 70 e 90°C.

Em relação ao método (g), incluem-se nos catalisadores de paládio adequados  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Incluem-se nos ligandos adequados trifuran-2-ilfosfina, rac-BINAP, DIPHOS e outros semelhantes. A base pode ser, por exemplo, um carbonato ou um alcóxido de um metal alcalino, tal como por exemplo carbonato de cézio ou *terc*-butóxido de sódio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), o tolueno ou a DMF.

Em relação ao método (h), incluem-se nos reagentes de acoplamento apropriados 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI), DCC, 1,1'-carbonildi-imidazole (CDI) e outros semelhantes.

Em relação ao método (i), incluem-se nos agentes redutores apropriados  $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$  e  $\text{NaCNBH}_3$ . Incluem-se nos solventes apropriados os solventes neutros tais como acetonitrilo, THF, e o dicloroetano.

Em relação ao método (j), incluem-se nos exemplos de agentes de acoplamento adequados CDI, EDCI, fosgênio, e carbonato de bis(triclorometilo). Incluem-se nos solventes apropriados o diclorometano, o dicloroetano, THF, e DMF. Leva-se a cabo a reacção convenientemente à temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas, por exemplo, a cerca de 60-80°C.

Em relação ao método (k), leva-se convenientemente a cabo a reacção com excesso de trimetoximetano ou de trietoxietano a temperaturas elevadas, por exemplo a 100-120°C.

Em relação ao método (l), incluem-se nos solventes adequados os solventes apróticos tais como os éteres por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), tolueno e/ou DMF. Leva-se convenientemente a cabo a reacção a temperaturas elevadas, por exemplo a 100-120°C.

Em relação aos métodos (m), (n), (v), (w) e (cc), incluem-se nos agentes redutores apropriados  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  e  $\text{NaCNBH}_3$ . Incluem-se nos solventes adequados o metanol, o etanol, e o diclorometano, ou misturas destes. Leva-se a cabo convenientemente a reacção à temperatura ambiente.

Em relação ao método (o), incluem-se nos catalisadores de paládio adequados  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  e complexo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno- $\text{PdCl}_2$ -diclorometano. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), tolueno, DMF, DME, IPA, ou as suas misturas. Pode levar-se a cabo convenientemente a reacção a uma temperatura na gama de entre a temperatura ambiente e 120 C, por exemplo entre 80 e 110°C.

Em relação ao método (p), o grupo de saída  $\text{X}^2$  pode ser um grupo alquilsulfonilo ou arilsulfonilo, por exemplo, um grupo triflato, ou um grupo arilsulfoniloxilo ou um grupo alquilsulfoniloxilo, tal como um grupo mesilato ou tosilato. Em alternativa,  $\text{X}^2$  pode ser um átomo de saída tal como Cl ou Br. A base pode ser, por exemplo, um carbonato, hidróxido ou alcóxido de um metal alcalino, tal como por exemplo carbonato de cézio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de cézio ou *terc*-butóxido de potássio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os

éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), tolueno, DMF ou DME. Pode levar-se a cabo a reacção convenientemente à temperatura ambiente.

Em relação ao método (q), o átomo de saída  $X^3$  pode ser, por exemplo, um halogeneto tal como Br ou I. Em alternativa,  $X^3$  pode ser um grupo de saída, tal como um grupo arilsulfonilo ou alquilsulfonilo, tal como um grupo tosilato ou mesilato. A base pode ser, por exemplo, um hidreto ou um carbonato de metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), DMF, DMA, ou acetona. Pode levar-se a cabo convenientemente a reacção a uma temperatura de entre a temperatura ambiente e 100°C.

Em relação ao método (r), incluem-se nos catalisadores de paládio adequados  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  e complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- $PdCl_2$ -diclorometano. Incluem-se nas bases adequadas as bases aminas terciárias tais como di-isopropiletilamina (DIEA) e trietilamina. Pode levar-se a cabo a reacção tal e qual ou numa mistura de solventes tal como em dioxano/água. Pode levar-se convenientemente a cabo a reacção a temperaturas elevadas, por exemplo a entre 80 e 110°C. Pode levar-se a cabo a redução do intermediário vinílico utilizando condições de hidrogenação habituais



conhecidas dos especialistas na técnica, por exemplo na presença de paládio sobre carbono.

Em relação ao método (s), a base pode ser, por exemplo, um hidreto ou um carbonato de um metal alcalino, tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou p-dioxano), DMF, ou acetona.

Em relação ao método (t), o reagente de acoplamento pode ser qualquer reagente adequado conhecido dos especialistas na técnica, por exemplo, DEAD e  $\text{PPh}_3$ . Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano). Pode levar-se a cabo a reacção convenientemente a uma temperatura de entre  $-78$  e  $100^\circ\text{C}$ .

Em relação ao método (u), o átomo de saída  $\text{L}^1$  pode ser, por exemplo, um halogeneto tal como Br ou I. Em alternativa,  $\text{L}^1$  pode ser um grupo de saída, por exemplo, um grupo triflato ou um grupo arilsulfoniloxilo ou um grupo alquilsulfoniloxilo, tal como um tosilato ou um mesilato. Incluem-se nos catalisadores de paládio adequados  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Incluem-se nos ligandos adequados (rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) ou DIPHOS. A base pode ser, por exemplo, um carbonato ou um alcóxido de metal alcalino, tal como por exemplo carbonato de cézio ou

*terc*-butóxido de sódio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou *p*-dioxano) ou tolueno.

Em relação ao método (x), o grupo de saída  $L^2$  pode ser um grupo alquilsulfoniloxilo, tal como um grupo tosilato ou um grupo mesilato. A base pode ser um carbonato ou um bicarbonato de metal alcalino, tal como carbonato ou bicarbonato de sódio ou de potássio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou *p*-dioxano) e a DMF. Pode levar-se a cabo a reacção convenientemente a uma temperatura de entre a temperatura ambiente e 50°C.

Em relação ao método (y), incluem-se nos agentes oxidante apropriados os ácidos perbenzóicos orgânicos tais como o ácido metacloroperbenzóico. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como o DCM, éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou *p*-dioxano) e a DMF. A temperatura reaccional para este passo de oxidação é tipicamente adentro da gama de -25°C á temperatura ambiente, por exemplo entre -20°C e 0°C

Em relação ao método (z), o grupo de saída  $L^3$  pode ser um grupo alquilsulfoniloxilo, tal como um grupo tosilato ou mesilato. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahydrofurano ou *p*-dioxano) e a DMF.

Em relação ao método (aa), incluem-se nas bases adequadas os carbonatos ou alcóxidos de metais alcalinos, tais como por exemplo carbonato de cézio ou *terc*-butóxido de sódio. Incluem-se nos solventes convenientes os solventes dipolares apróticos tais como os éteres (por exemplo tetrahidrofurano ou p-dioxano) e a DMF.

Em relação ao método (bb), incluem-se nos catalisadores de paládio adequados  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  e complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- $\text{PdCl}_2$ -diclorometano.

Podem proteger-se os grupos amina nos compostos descritos em qualquer um dos métodos acima com qualquer grupo protector de amina conveniente, por exemplo tal como descrito em Greene & Wuts, editores, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Incluem-se nos exemplos de grupos protectores de amina grupos acilo e alcóxicarbonilo, tais como grupos t-butoxicarbonilo (BOC), e [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). De igual modo, podem proteger-se os grupos carboxilo com qualquer grupo protector conveniente para carboxilo, por exemplo tal como se descreve em Greene & Wuts, editores, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Incluem-se nos exemplos de grupos protectores de carboxilo os grupos alquilo (C1-6), tais como metilo, etilo e t-butilo. Podem proteger-se grupos álcool com qualquer grupo protector de álcool que seja conveniente, por exemplo tal como se descreve em Greene & Wuts, editores, "Protecting Groups in

Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Incluem-se nos exemplos de grupos protectores de álcool os éteres com benzilo, tritilo, sililo, e outros semelhantes.

Crê-se também que os compostos com as fórmulas **V**, **V-a**, **V-b**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XI**, **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, **XVI**, **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII**, **XVIII**, **XIX** e **XX** são novos e eles são proporcionados como aspectos adicionais da invenção.

Os compostos com a Fórmula **I** representam novos e potentes inibidores de proteína tirosina quinases, tais como a cFMS, e eles podem ser úteis na prevenção e no tratamento de patologias resultantes das actuações destas quinases. Pode demonstrar-se a capacidade dos compostos da invenção para actuar como inibidores da cFMS recorrendo ao ensaio enzimático descrito no Exemplo A ou ao ensaio celular descrito no Exemplo D.

Além disto, demonstrou-se que compostos representativos da invenção são selectivos para a quinase cFMS em relação a tirosina quinases receptoras de tipo III. Por exemplo, os compostos representativos com a Fórmula **I** em que  $R^2$  é etilo ou ciclopropilo denotam em geral uma maior selectividade para cFMS em relação a PDGFR e a cKit, quando comparados com os compostos em que  $R^2$  é H, metilo, F ou Cl. Em especial, os compostos representativos com a Fórmula **I** em que  $R^2$  seja etilo ou ciclopropilo denotam em geral uma maior selectividade para cFMS em relação a PDGFR

e a cKit, quando comparados com os compostos em que  $R^2$  seja H ou F.

Tal como se utiliza neste documento, "uma selectividade aumentada" significa que um composto com a Fórmula I é pelo menos 10 vezes mais potente na inibição de cFMS em relação à inibição de PDGFR ou de cKit, quando testado num ensaio adequado em células, tal como os ensaios descritos nos Exemplos D, E e F.

Os compostos com a Fórmula I podem ter valor terapêutico no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, de cancro, de doenças auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor.

Numa concretização, os compostos com a Fórmula I são úteis para o tratamento de doenças relacionadas com os ossos.

Incluem-se nos exemplos de doenças relacionadas com os ossos a doença óssea metastática, a perda óssea induzida pelo tratamento, a osteoporose, a artrite reumatóide, a espondilite anquilosante, a doença de Paget, e doença periodontal. Pode atribuir-se a osteoporose a (1) menopausa nas mulheres, (2) envelhecimento dos homens e das mulheres, (3) crescimento ósseo inferior ao óptimo durante a infância e a adolescência que resultou em se falhar em atingir a massa óssea máxima, e/ou (4) perdas ósseas secundárias em relação a outros estados de doença,

patologias da alimentação, medicações e/ou tratamento medicinais (por exemplo, em resultado de tratamento com glucocorticóides, de terapia de inibição de aromatase, ou de terapia anti-androgénica).

Outras doenças osteolíticas que se podem tratar de acordo com a invenção presente são mais localizadas. Um exemplo específico é a osteólise metastática induzida pelos tumores. Neste estado, os cancros ósseo ou as metástases ósseas induzem osteólise localizada que provoca dor, fraqueza dos ossos e fracturas. Esta osteólise localizada também permite aos tumores crescerem mais por criar mais espaço para eles nos ossos e libertando factores de crescimento da matriz óssea. Incluem-se nos cancros que se sabe hoje em dia provocarem osteólise induzida por tumores, as lesões malignas hematológicas (por exemplo, mieloma e linfoma) e os tumores sólidos (por exemplo, da mama, da próstata, do pulmão, renal e da tiróide), todas as quais se contempla tratar pela invenção presente.

Numa concretização, os compostos com a Fórmula **I** são úteis para o tratamento de cancros e de patologias proliferativas. Incluem-se nos exemplos o mieloma múltiplo, a leucemia mielóide aguda (AML), a leucemia mielóide crónica (CML), o cancro da próstata, o cancro da mama, o cancro do ovário, o melanoma, o glioblastoma multiforme, o tumor ósseo de células gigantes (também denominado osteoclastoma), o tumor do revestimento dos tendões de células gigantes (também denominado tumor

sinovial de células gigantes ou TGCT), a metástase de tumores para outros tecidos, outras doenças mieloproliferativas crônicas tais como mielofibrose, e sinovite vilonodular pigmentada (PVNS).

Numa concretização, os compostos com a Fórmula **I** são úteis para o tratamento de patologias auto-imunes e de doenças inflamatórias.

Incluem-se nos Exemplos de patologias auto-imunes e de doenças inflamatórias mas não se limitam a estas, a artrite reumatóide, a osteoartrite, a artrite psoriática, espondilite anquilosante, glomerulonefrite de Still do adulto, glomerulonefrite, osteoporose, síndrome de Sjogren, doença inflamatória dos intestinos, colite ulcerosa, doença de Crohn, histiocitose de células de Langerhans, síndrome hemofagocítica, reticulohistiocitose multicêntrica, e doença de Paget.

Numa concretização, os compostos com a Fórmula **I** são úteis para o tratamento de doenças cardiovasculares. Incluem-se nos exemplos de doenças cardiovasculares a aterosclerose, a doença vascular periférica, a doença das artérias coronárias, a isquemia/reperfusão, a hipertensão, a restenose e a inflamação arterial.

Numa concretização, os compostos com a Fórmula **I** são úteis para o tratamento da dor. Numa concretização, os compostos com a Fórmula **I** são úteis para

o tratamento da dor em resultado de lesões nos nervos. Numa concretização, os compostos com a Fórmula **I** são úteis para o tratamento da dor neuropática associada a inflamação (neurite) na ausência de uma lesão dos nervos. Estas síndromes de dor incluem dor nas costas, patologia da articulação temporomandibular (TMJ), e artrite reumatóide.

Podem administrar-se os compostos com a Fórmula **I** por si sós ou como única terapia ou podem administrar-se além de uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos que funcionam pelo mesmo mecanismo de acção ou por um diferente. Pode conseguir-se um tal tratamento conjunto através da administração simultânea, sequencial ou em separado das componentes individuais do tratamento.

Deste modo, a invenção também proporciona compostos para utilização nos métodos de tratar doenças relacionadas com os ossos em mamíferos, incluindo seres humanos, por administração de uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de pelo menos um composto com a Fórmula **I** ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. Podem administrar-se os compostos por si sós ou podem administrar-se em combinação com um ou mais fármacos para o tratamento das doenças relacionadas com os ossos que ocorrem pelo menos mecanismo ou por um mecanismo diferente.

A invenção também proporciona compostos para utilização nos métodos de tratar o cancro em mamíferos,



incluindo seres humanos, por administração de uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de pelo menos uma quantidade eficaz de pelo menos um composto com a Fórmula **I** ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

No domínio da oncologia medicinal é uma prática normal utilizar uma combinação de diferentes formas de tratamento para tratar cada paciente com cancro. Na oncologia medicinal a ou as outras componentes de um tal tratamento conjunto para além das composições da invenção presente podem ser, por exemplo, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, inibidores de transdução de sinais e/ou anticorpos monoclonais.

Deste modo, podem administrar-se os compostos com a Fórmula **I** em combinação com um ou mais agentes seleccionados de entre inibidores da mitose, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN ou ARN de sentido reverso, antibióticos intercalantes, inibidores de factor de crescimento, inibidores de transdução de sinal, inibidores do ciclo celular, inibidores enzimáticos, moduladores do receptor retinóide, inibidores do proteassoma, inibidores de topoisomerase, modificantes da reacção biológica, anti-hormonas, inibidores de angiogénese, agentes citostáticos anti-androgénicos, anticorpos alvejantes, inibidores de HMG-CoA redutase, e inibidores de prenil-proteína transferase.

A invenção também proporciona compostos para utilização nos métodos de tratar doenças cardiovasculares em mamíferos, incluindo seres humanos, por administração de pelo menos um composto com a Fórmula **I** ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. Podem administrar-se os compostos por si sós ou em combinação com um ou mais fármacos para o tratamento de doenças cardiovasculares que funcionem pelo mesmo mecanismo de actuação, ou por um mecanismo diferente.

A invenção também proporciona compostos para utilização nos métodos de tratamento de doenças inflamatórias em mamíferos, incluindo seres humanos, por administração de pelo menos um composto com a Fórmula **I** ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. Podem administrar-se os compostos por si sós para o tratamento de uma doença inflamatória ou podem administrar-se em combinação com um ou mais fármacos para tratar doenças inflamatórias, que funcionem pelo mesmo mecanismo de actuação ou por um mecanismo diferente, tais como sais de ouro ou metotrexato.

A invenção também proporciona compostos para utilização em métodos de tratamento da dor em mamíferos, incluindo seres humanos, por administração de pelo menos um composto com a Fórmula **I** ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. Podem administrar-se os compostos por si sós para o tratamento da dor, ou podem administrar-se em combinação com um ou mais fármacos para

tratar a dor, que funcionem pelo mesmo mecanismo de actuação ou por um mecanismo diferente.

Numa concretização, tal como se utiliza neste documento, o termo tratamento inclui a profilaxia bem como o tratamento de um estado previamente existente.

Numa concretização, os termos "tratamento" ou "tratar", tal como se utilizam neste documento, significam proporcionar um alívio, total ou parcial, de sintomas associados a uma patologia ou a um estado (por exemplo, de doenças relacionadas com os ossos, do cancro, de patologias auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor, tal como descritas neste documento), ou travar, ou parar a progressão ou o agravamento desses sintomas.

Numa concretização, o termo "evitar", tal como se utiliza neste documento, significa a prevenção do despoletar, da recorrência ou da propagação, total ou parcial, da doença ou do estado (por exemplo, de doenças relacionadas com os ossos, do cancro, de patologias auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor, tal como descritas neste documento), ou de um seu sintoma.

A frase "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto que, quando é administrada a um mamífero que necessite de um tal tratamento, seja

suficiente para (i) tratar ou evitar uma determinada doença, ou estado, ou patologia, (ii) atenuar, melhorar, ou eliminar um ou mais sintomas da doença, do estado ou da patologia específicos, ou (iii) evitar ou atrasar o despoletar de um ou mais sintomas da doença, do estado ou da patologia específicos, descritos neste documento.

A quantidade de um composto com a Fórmula **I** que corresponderá a essa quantidade variará dependendo de factores tais como o composto específico, o estado de doença e a sua severidade, a identidade (por exemplo, o peso) do mamífero que necessita do tratamento, mas pode no entanto ser determinada por um especialista na técnica, em rotina.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "mamífero" refere-se a um animal de sangue quente que tenha ou esteja em risco de desenvolver uma doença descrita neste documento e inclui, mas não se limita a, cobaias, cães, gatos, ratos, murganhos, *hamsters*, e primatas, incluindo seres humanos.

Podem administrar-se os compostos da invenção por qualquer via conveniente, por exemplo no tracto gastrointestinal (por exemplo por via rectal ou oral), no nariz, aos pulmões, à musculatura ou na vasculatura, ou por via transdérmica ou dérmica. Podem administrar-se os compostos sob uma qualquer forma conveniente de administração, por exemplo em comprimidos, pós, cápsulas,

soluções, dispersões, suspensões, xaropes, aspersões, supositórios, geles, emulsões, pachos, etc. Estas composições podem conter componentes convencionais nas preparações farmacêuticas, por exemplo diluentes, veículos, modificadores de pH, edulcorantes, cargas, e outros agentes activos. Caso se pretenda uma administração parentérica, as composições serão estéreis e estarão sob uma forma de solução ou suspensão, adequada para injeção ou para infusão. Estas composições formam mais um aspecto da invenção.

A invenção presente também proporciona uma composição farmacêutica, que inclui um composto com a Fórmula **I** ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, tal como se definiu acima neste documento. Numa concretização, a composição farmacêutica inclui o composto com a Fórmula **I** em conjunto com um diluente ou um veículo aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

A invenção presente também proporciona um composto com a Fórmula **I** ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização em terapia. Numa concretização, a invenção proporciona um composto com a Fórmula **I** ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, do cancro, de patologias auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor, num mamífero.

De acordo com mais um seu aspecto, a invenção presente proporciona a utilização de um composto com a Fórmula **I** ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, do cancro, de patologias auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor, num mamífero.

Incluem-se nos compostos específicos da invenção, um ou mais compostos independentemente seleccionados de entre:

*N*-(1-Benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-Benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-Benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-Benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-Etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-Etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1-(2,3-Dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(2-Aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(3-Aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(3-(Dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-((3*R*, 4*R*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-((3*R*, 4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxilato de etilo;

*N*-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1*H* indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;



*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

1-Óxido de 4-(2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*7-(2-aminoetil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7,*N*7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(1-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

7-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-cilopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

1-Óxido de 4-(2-(3-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

6-ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

2-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo;

3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-2,2-difluoropropilcarbamato de *terc*-butilo;;

N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,1-dióxido de 2-tiomorfolina-etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;



*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-*H*-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(3-amino-2,2-difluoropropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(azetidin-3-iloxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(morfolin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(1,4-diazepan-1-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2,3-dihidroxi)propoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoroazetidm-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-(dimetilamino)etil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-((Dimetilamino)metil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-((dimetilamino)metil)-N-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-iodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-acetamidoetiltio)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(Benziloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

7-bromo-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida; e

os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Faz-se uma menção especial dos sais cloridrato (incluindo os sais cloridrato, dicloridrato e tricloridrato) dos compostos mencionados acima.

### **Exemplos**

Os exemplos que se seguem ilustram a invenção. Nos exemplos descritos adiante, a não ser que se indique algo em contrário todas as temperaturas são apresentadas em

graus Celsius. Adquiriram-se os reagentes junto de fornecedores comerciais tais como a Aldrich Chemical Company, a Lancaster, a Alfa, a Aesar, a TCI, a Maybridge, ou outros fornecedores adequados, e utilizaram-se sem qualquer purificação adicional excepto aonde se indicar algo em contrário. O tetrahidrofurano (THF), o diclorometano (DCM, cloreto de metileno), o tolueno, a dimetilformamida (DMF) e o dioxano foram adquiridos junto da Aldrich em frascos Sure/Seal™ e utilizados tal como recebidos.

As reacções descritas adiante forma em geral levadas a cabo sob uma pressão positiva de azoto ou de árgon ou sob a protecção de um tubo de secagem (a não ser aonde se indicar algo em contrário) em solventes anidros, e os reactores tinham em geral septos em borracha a eles adaptados, para a introdução dos substratos e dos reagentes através de seringas. A vidraria foi seca em forno e/ou sob calor, ou ainda sob uma corrente de azoto.

A cromatografia em coluna foi levada a cabo num sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) com uma coluna em gel de sílica ou em fase reversa sobre C-18, ou num cartucho em sílica SepPak (Waters), ou utilizando cromatografia rápida em coluna sobre gel de sílica.

Aa abreviaturas utilizadas no Exemplos têm os significados seguintes:



AcOH	Ácido acético
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de prata
APCI	Ionização Química sob Pressão Atmosférica
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CB <sub>4</sub>	Tetrabrometo de carbono
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
CHCl <sub>3</sub>	Clorofórmio
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Césio
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>3</sub> SiH	Trietilsilano
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
GF/F	Filtro em Fibra de Vidro
HATU	(Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio)
HCHO	Formaldeído
HCl	Ácido clorídrico ou Gás clorídrico
IPA	Álcool isopropílico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de Potássio
LAH	Hidreto de Alumínio e Lítio
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amideto de Lítio (também conhecido como hexametildisilazida lítica)
MeOH	Metanol
MTBE	éter <i>tert</i> -butil-metílico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sódio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .10H <sub>2</sub> O	Decahidrato de Sulfato de sódio
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	Triacetoxiborohidreto de sódio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sódio

NaOH	Hidróxido de sódio
NH <sub>4</sub> Cl	Cloreto de Amónio
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de Amónio
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	Pentassulfureto de fósforo
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> :	Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0)
PdCl <sub>2</sub> (dppf)*dcm	Complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloreto de paládio(II) com diclorometano
PMB	4-metoxibenzilo
<i>t</i> -BuOH	<i>terc</i> -Butanol
TEA	triethylamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

### **Exemplo A**

#### **Ensaio de cFMS Quinase**

Determinou-se a capacidade dos compostos com a Fórmula **I** para inibir cFMS recorrendo ao ensaio seguinte. Mediu-se a actividade enzimática de cFMS utilizando a tecnologia de ensaio LANCE® *Ultra* TR-FRET da Perkin Elmer (Waltham, MA). As misturas para incubação continham os seguintes: NaHEPES 50 mM, pH 7,3, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 0,5 mM, contendo 0,01 % de Triton X-100, 1 mM em DTT, contendo 1 % de DMSO, 10 µM em ATP, 25 nM em LANCE® *Ultra* ULight™-poli GAT e 0,5 nM em cFMS, num volume total de 10 µL. Variaram-se as concentrações dos compostos com a Fórmula **I** utilizando uma escala de diluição a 1/3 com 10 pontos, sendo 10.000 nM tipicamente a dose mais elevada. Levaram-se a cabo as incubações em placas brancas ProxyPlate™-384 Plus

(Perkin Elmer) a 22°C durante 20 minutos, adicionando-se em seguida 10 µL de uma solução para terminar/detectar, contendo tampão de Detecção 1x LANCE®, 2 nM em Anti-fosfotirosina (PY20) LANCE® Eu-W1024 e 36 mM em EDTA. Passados mais 60 minutos de incubação a 22°C, leu-se a placa de ensaio num Leitor de Múltiplas Marcações EnVision™ 2103 (PerkinElmer) utilizando um comprimento de onda de excitação de 340 nm e comprimentos de onda de emissão de 615 nm e 665 nm. Calculou-se a percentagem do controlo (POC) utilizando a seguinte equação:

$$POC = 100 \left[ \frac{\frac{Em665}{Méd. Em665} \text{ Amostra}}{\frac{Em665}{Méd. Em665} \text{ Não inibido}} \cdot \frac{-- Méd. Em665 \text{ De fundo}}{-- Méd. Em665 \text{ De fundo}} \right]$$

Ajustou-se um modelo logístico padrão com 4 parâmetros às curvas de reacção à dose do inibidor, definindo-se o IC<sub>50</sub> como a concentração de inibidor à qual se obtinha um valor de POC de 50.

A Tabela A proporciona valores médios de IC<sub>50</sub> para compostos da invenção, quando testados recorrendo a este ensaio.

**Tabela A**

Ex. nº	IC <sub>50</sub> (nM) para o enzima cFMS
1	112,0
2	117,9
3	57,9

<b>Ex. nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM) para o enzima cFMS</b>
<b>4</b>	42,0
<b>5</b>	137,0
<b>6</b>	515,8
<b>7</b>	3066,9
<b>8</b>	3002,7
<b>9</b>	454,9
<b>10</b>	395,4
<b>11</b>	4876,5
<b>12</b>	903,2
<b>13</b>	2558,8
<b>14</b>	3844,8
<b>15</b>	138,2
<b>16</b>	145,1
<b>17</b>	1396,9
<b>18</b>	1136,4
<b>19</b>	860,1
<b>20</b>	1037,9
<b>21</b>	2907,5
<b>22</b>	2256,2
<b>23</b>	141,2
<b>24</b>	409,9
<b>25</b>	1973,5
<b>26</b>	4910,5
<b>27</b>	100,8
<b>28</b>	176,2
<b>29</b>	555,6
<b>30</b>	191,3
<b>31</b>	333,1
<b>32</b>	341,5
<b>33</b>	286,8
<b>34</b>	688,5
<b>35</b>	488,2
<b>36</b>	554,6

<b>Ex. nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM) para o enzima cFMS</b>
<b>37</b>	725,3
<b>38</b>	98,3
<b>39</b>	331,8
<b>40</b>	358,5
<b>41</b>	931,9
<b>42</b>	275,1
<b>43</b>	395,7
<b>44</b>	232,6
<b>45</b>	172,1
<b>46</b>	264,6
<b>47</b>	310,6
<b>48</b>	426,4
<b>49</b>	738,2
<b>50</b>	348,1
<b>51</b>	430,1
<b>52</b>	134,6
<b>53</b>	1617,8
<b>54</b>	1253,3
<b>55</b>	936,5
<b>56</b>	313,5
<b>57</b>	1611,6
<b>58</b>	492,1
<b>59</b>	250,1
<b>60</b>	391,2
<b>61</b>	95,1
<b>62</b>	92,8
<b>63</b>	94,7
<b>64</b>	121,9
<b>65 Passo C</b>	283,7
<b>65 Passo D</b>	93,6
<b>66</b>	591,8
<b>67</b>	1721,2
<b>68</b>	1215,7

<b>Ex. nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM) para o enzima cFMS</b>
69	1718,9
70	977,1
71	621,2
72	102,3
73	1229,0
74	157,6
75	106,8
76	266,9
77 Passo B	497
77 Passo C	149,8
78	82,5
79	120,4
80	184,6
81	163,7
82	172,6
83	305,2
84	188,2
85	379,9
86	876,7
87	167,7
88	141,0
89	155,9
90	163,5
91	183,3
92	193,5
93	198,2
94	219,3
95	238,7
96	267,7
97	271,3
98	497,2
99	325,9
100	558,4

<b>Ex. nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM) para o enzima cFMS</b>
101	703,3
102	276,2
103	192,4
104	380,0
105	187,4
106	141,2
107	371,1
108	87,9
109	96,6
110	184,6
111	152,3
112	170,5
113	218,7
114	91,4
115	204,9
116	173,7
117 Passo A	633
117 Passo B	462,7
118	235,8
119	232,2
120	522,6
121	929,2
122	280,0
123	72,8
124	155,8
125	141,1
126	278,4
127	157,4
128	217,3
129	6551,3
130	2135,6
131	1893,7
132	4121,9

<b>Ex. nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nM) para o enzima cFMS</b>
133	183,3
134	449,3
135	1171,4
136	400,6
137	54,6
138	274,8
139	137,5
140	108,4
141	32,7
142	1563,4
143	711,3
144	276,2
145	178,8
146	102,4
147	123,0
148	259,5
149	200,7
150	136,1
151	148,5
152	79,5
153	118,3
154	131,7
155	217,8
156	86,75
157	493,5
158	227,05
159	18,5
160	90,4
161	753,2
162	74,4

**Exemplo B**



### **Modelo Osteolítico Ósseo**

As metástases ósseas de carcinomas são as lesões malignas mais comuns nos ossos. Este modelo foi desenvolvido para despistar compostos com a Fórmula **I** num modelo de osso osteolítico, para determinar a capacidade dos compostos com a Fórmula **I** para inibir a osteólise. Em suma, voltaram a suspender-se células de carcinoma da mama de rato em PBS ( $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ ) a  $3,0 \times 10^6$  células/mL. Colocaram-se ratos Sprague Dawley sob isofluorano e fizeram-se pequenas incisões perto da articulação do joelho. Para assegurar lesões mínimas do tecido, levou-se a cabo uma dissecação romba da tíbia utilizando aplicadores estéreis, com as pontas envoltas em algodão. Utilizou-se uma broca de ossos para furar a tíbia proximal e expor a medula óssea. Injectaram-se células (10  $\mu\text{L}$ /animal) na medula utilizando uma Seringa de Hamilton de 25  $\mu\text{L}$  e selou-se o local da injeção com cera para ossos. Fechou-se o local da incisão utilizando agramos estéreis para feridas e voltaram a colocar-se os animais nas suas jaulas contendo leitos para a recuperação. Dosearam-se os animais e monitorizaram-se uma vez ao dia ao longo de 14 dias. Avaliou-se a alodinia mecânica nos dias 0 e 14. Quinze dias depois das incisões nas tíbias, eutanizaram-se os animais e amputaram-se os membros injectados, colocando-se em 10 % de NBF. Levou-se a cabo uma análise radiográfica das tíbias fixadas em formalina para avaliar a osteólise.

Demonstrou-se ou irá demonstrar-se a eficácia dos compostos descritos neste documento, neste modelo.

### **Exemplo C**

#### **Modelo de Artrite Induzida por Adjuvante (AIA)**

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crónica incapacitante que destrói progressivamente as articulações periféricas. Utilizou-se o modelo da artrite induzida por um adjuvante no rato para se examinar a capacidade dos compostos com a Fórmula **I** para inibir a inflamação da articulação, tal como quantificada pelo inchaço da articulação e pela sua histologia, e a ressorção óssea.

#### **Animais**

Aclimataram-se ratos Lewis machos (de 7-9 semanas de idade; 8 por grupo para a artrite, 4 por grupo de controlo normal) durante 7 dias após a sua chegada.

#### **Protocolo experimental**

Distribuíram-se aleatoriamente os animais aclimatados por grupos por massa corporal, e depois anestesiaram-se com Isoflurano e administrou-se-lhes amina lipoidal (LA) em adjuvante de Freund completo (injecção de 100 µL com 6,5 mg de LA, administração intradérmica na base

da cauda, no Dia 0). Mediram-se as articulações dos tornozelos normais (antes da doença) direita e esquerda no dia 7 após a injeção do adjuvante, com um paquímetro. No dia 8, iniciou-se o doseamento nos conjuntos a veículo e a composto de tratamento. Iniciou-se o tratamento com metotrexato (0,075 mg/kg) no dia 0 antes da injeção de adjuvante. Os tratamentos dos animais foram feitos com doses diárias nos dias 1-18, do composto em teste (a 10, 30 ou 100 mg/kg) e foram bem tolerados a todas as doses administradas. Pesaram-se os ratos nos dias 0, 4, e 8-14 e fizeram-se medições das articulações dos tornozelos com um paquímetro nos dias 7 e 9-18. No dia 18 obtiveram-se as medições finais dos pesos corporais e das dimensões das articulações dos tornozelos, usando o paquímetro. No dia 18 eutanizaram-se os animais, removeram-se ambas as patas traseiras, as quais foram pesadas. Analisaram-se as patas por tomografia micro-computadorizada ( $\mu$ Ct) e depois foram colocadas em formalina para as análises histopatológicas. Também se removeram os baços, pesaram-se e colocaram-se em formalina para análises histopatológicas.

Demonstrou-se ou irá demonstrar-se a eficácia dos compostos descritos neste documento, neste modelo.

#### **Exemplo D**

#### **Ensaio de cFMS baseados em Células**

Determinou-se a capacidade dos compostos com a Fórmula **I** para inibir a activação de cFMS nas células através do seguinte ensaio. Mantiveram-se células THP-1 (linha de células de leucemia monocítica aguda humana) em meio isento de soro durante 4 horas antes do tratamento com compostos com a Fórmula **I** durante 1 hora. Variou-se a concentração dos compostos com a Fórmula **I** usando uma série de 9 pontos de diluições a 1/3, usando uma dose de 5.000 nM tipicamente como dose mais alta. Levaram-se a cabo as culturas e tratamentos das células numa incubadora humidificada a 37°C, sob 5 % de CO<sub>2</sub>. Estimularam-se as células tratadas com 250 ng/mL de MCSF recombinante humana durante 1 minuto para se induzir a activação da cFMS. Lisaram-se as células de um modo que conserva as fosfoproteínas, e analisou-se o lisado por ELISA (R&D Systems, Human Phospho-M-CSF R DuoSet IC DYC3268), no qual é capturado o total de proteína cFMS no lisado e se detectam os resíduos de fosfotirosina na cFMS. Utilizou-se uma curva padrão, construída a partir de proteína R fosfo-M-CSF, para se quantificar a fosfo-c-FMS nos poços tratados com composto. Ajustou-se um modelo logístico padrão com 4 parâmetros às curvas de reacção à dose de inibidor, definindo-se o IC<sub>50</sub> como a concentração de inibidor correspondendo a um valor de POC de 50.

#### **Exemplo E**

#### **Ensaio de células Fosfo PDGFR da LI-COR**

Despistaram-se os compostos quanto à inibição de beta-fosforilação de PDGFR na linha de células de fibroblasto humano HS27. Semearam-se as células numa placa de cultura de tecidos com 96 poços, e depois incubaram-se de um dia para o outro numa incubadora a 37°C/5 % de CO<sub>2</sub>. No dia seguinte, trataram-se as células durante uma hora com diluições de composto em teste. Depois de uma estimulação co ligando PDGF-BB durante 10 minutos, lavaram-se as células com PBS e fixaram-se com formaldeído a 3,7 % em PBS durante 10 minutos. Seguiu-se uma lavagem com PBS/0,2 % de Triton X-100 e uma permeabilização em 100 % de MeOH durante 10 minutos. Incubaram-se as células em tampão de bloqueio durante 1 hora. Adicionaram-se anticorpos PDGFR $\beta$  fosforilados e ERK totais às células e incubou-se durante 3 horas. Depois de se lavarem com PBS/0,2 % de Triton X-100, incubaram-se as células com anticorpos secundários com marcador fluorescente durante mais uma hora. Lavaram-se então as células com PBS e analisou-se a sua fluorescência a ambos os comprimentos de onda utilizando o Sistema de Imagiologia no Infravermelho Odyssey (LI-COR Biosciences). Normalizou-se o sinal de PDGFR fosforilada ao sinal de ERK total. Ajustou-se um modelo logístico padrão com 4 parâmetros às curvas de reacção à dose de inibidor, definindo-se o IC<sub>50</sub> como a concentração de inibidor correspondendo a um valor de POC de 50.

#### **Exemplo F**

### **Ensaio baseado em Células c-Kit**

Determinou-se a capacidade dos compostos com a Fórmula **I** para inibirem a activação de c-Kit em células com o seguinte ensaio. Mantiveram-se células M-07e (linha de células de leucemia megacarioblástica aguda humana) em meio isento de soro durante 4 horas antes do tratamento com compostos com a Fórmula **I** durante 1 hora. Variou-se a concentração dos compostos com a Fórmula **I** ao longo de uma curva com 9 pontos relativa a uma série de diluições a 1/3, a partir da dose mais alta que era tipicamente de 5.000 nM. A cultura e o tratamento das células foram levados a cabo numa incubadora humidificada a 37°C, sob 5 % de CO<sub>2</sub>. Estimularam-se as células tratadas com 150 ng/mL de SCP recombinante humana durante 4 minutos para induzir a activação de c-Kit. Lisaram-se as células de um modo que conserva as fosfoproteínas, e analisaram-se os lisados por um ELISA (R&D Systems, Human Phospho-SCF R DuoSet IC DY3527), no qual o total de proteína c-Kit no lisado é capturada e se detectam os resíduos de fosfotirosina na c-Kit. Utilizou-se uma curva padrão, obtida a partir de proteína R fosfo-SCF, para quantificar a fosfo-c-Kit nos poços tratados com composto. Ajustou-se um modelo logístico padrão com 4 parâmetros às curvas de reacção à dose de inibidor, definindo-se o IC<sub>50</sub> como a concentração de inibidor correspondendo a um valor de POC de 50.

### **Preparação dos Intermediários Sintéticos**

#### **Utilizados nos Exemplos**

## Preparação A

### Ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico

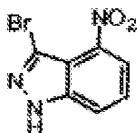


Passo A: Preparação de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: Misturou-se 4-bromopiridin-2-amina (10,0 g, 0,06 mol) com etanol (50 mL) num reactor, sob uma atmosfera de azoto seco. Adicionou-se-lhe uma solução de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (a 5 % em benzeno; 222 mL; Solução comercial da Toronto Research Chemicals Inc.). Aqueceu-se a mistura a 60°C sob azoto durante 5 horas. Depois de se deixar arrefecer a mistura, removeu-se o solvente em vazio para se obter um sólido castanho. Misturou-se o sólido com acetato de etilo (500 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio (200 mL) e agitou-se para se dissolver. Separaram-se as fases e extraiu-se a solução em bicarbonato com mais acetato de etilo (100 mL). Secou-se o conjunto dos extractos em acetato de etilo sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um sólido. Dissolveu-se o material em bruto em acetato de etilo e passou-se através de uma coluna curta de sílica, eluindo com acetato de etilo. Concentrou-se o conjunto das fracções contendo o produto sob pressão reduzida para se obter 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (15 g) sob a forma de um sólido amarelo-pálido.

Passo B: Preparação do ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico: Misturaram-se 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (15 g, 56 mmol) e monohidrato de hidróxido de lítio (3 g, 71,4 mmol) com uma mistura de tetrahidrofurano/etanol/água a 1:2:1 (560 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Removeu-se o solvente em vazio para se obter uma goma amarela. Adicionaram-se água (300 mL) e diclorometano e separaram-se as fases. Arrefeceu-se a fase aquosa sobre um banho de gelo-água e ajustou-se o seu pH a 3 com ácido sulfúrico 2 N. O produto precipitou, recolheu-se por filtração e lavou-se com uma pequena quantidade de água (50 mL) depois secou-se em vazio para se obter ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (8,3 g) sob a forma de um sólido branco-sujo.

### **Preparação B**

#### **3-Bromo-4-nitro-1H-indazole**



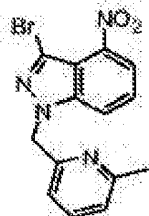
Misturou-se acetato de sódio (52,8 g, 644 mmol) com 4-nitro-1H-indazole (100g, 613 mmol), ácido acético (1.000 mL) e clorofórmio (1.000 mL) num balão de 5 L com 4 tubuladuras, sob agitação mecânica. Adicionou-se-lhe uma solução de bromo (103 g, 644 mmol) em ácido acético (120



mL) ao longo de cerca de 3,5 horas, mantendo-se a temperatura inferior a 21°C. Completada a adição, agitou-se a mistura reaccional durante mais 2 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Adicionou-se água (2.000 mL) ao resíduo. Separou-se o sólido amarelo por filtração e lavou-se com água (3 x 1.000 mL). Secou-se o sólido ao ar sobre o filtro e depois em vazio a 40°C para se obter o produto pretendido (129 g) sob a forma de um sólido amarelo.

### **Preparação C**

#### **3-Bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazole**

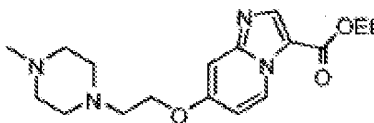


Adicionou-se a uma solução agitada de 3-bromo-4-nitro-1H-indazole (Preparação B; 40 g, 165 mmol) em DMF anidra (320 mL), à temperatura ambiente, carbonato de potássio (45,7 g, 331 mmol). Adicionou-se cloridrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina (31 g, 174 mmol) em porções, e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 16 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Retomou-se o resíduo em água (800 mL) e cloreto de metileno (1.000 mL). Separaram-se as fases e depois extraiu-se a fase aquosa com cloreto de metileno (200 mL).

Secou-se o conjunto das extractos orgânicos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um sólido castanho. Triturou-se o produto em bruto com éter (400 mL) e separaram-se os sólidos por filtração, lavou-se com éter, e secou-se em vazio para se obter o produto pretendido sob a forma de um sólido castanho (46 g).

#### **Preparação D**

##### **7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo**

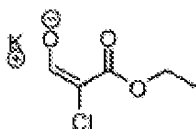


Suspendeu-se 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potássio (120 g, 635 mmol) (com agitação magnética vigorosa) em 1.800 mL de éter e adicionou-se-lhe lentamente ácido sulfúrico 6 N (53 mL, 317 mmol). Obtiveram-se periodicamente amostras da suspensão aquosa inferior para se determinar a sua acidez. Adicionou-se mais água (100 mL) para ajudar a separação das fases. Quando o pH da fase inferior (aquosa) desceu abaixo de 3, separou-se a fase etérea. Extraiu-se nessa altura a fase aquosa com mais éter (200 mL). Secou-se o conjunto das fases em éter sobre sulfato de sódio e sulfato de magnésio, durante 10 minutos. Filtrou-se a solução e concentrou-se sob pressão reduzida, mantendo a temperatura não superior a 20°C. Obteve-se um

semi-sólido branco-sujo (100 g). Dissolveu-se o sólido em etanol absoluto (800 mL). Adicionou-se à solução 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (Preparação F; 75 g, 317 mmol), e aqueceu-se a mistura sob azoto a 65°C durante 18 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e evaporou-se a suspensão resultante à secura sob pressão reduzida. Triturou-se o sólido resultante com THF, separou-se por filtração e depois secou-se em vazio. Misturou-se o material (um sal de HCl) com água (1 L) e com etanol (500 mL). Adicionou-se bicarbonato de sódio (50 g) e agitou-se a mistura durante 18 horas. Evaporou-se a suspensão à secura em vazio. Extraíram-se os sólidos com um grande volume de acetato de etilo (4 L) e com THF (1 L) até já não se extrair mais nenhum produto. Secou-se melhor a solução orgânica sobre sulfato de sódio e sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um sólido. Triturou-se o material com éter (500 mL) e separou-se o sólido por filtração, secando-se em vazio para se obter o produto pretendido (86,2 g) sob a forma de um sólido branco-sujo.

#### **Preparação E**

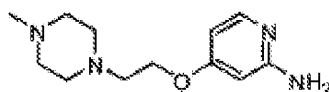
**(E)-2-Cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potássio**



Adicionou-se lentamente uma mistura de 2-cloroacetato de etilo (220,8 g; 1.802 mmol) com formato de etilo (133,5 g; 1.802 mmol) a uma suspensão de t-butóxido de potássio (202,2 g; 1.802 mmol) em éter di-isopropílico (2.000 mL) a 0°C (mantendo a temperatura <20°C) por intermédio de uma agitação mecânica. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Separou-se o sólido por filtração e lavou-se com éter di-isopropílico (500 mL) e com acetonitrilo (2 x 1.500 mL). secou-se o material em vazio para se obter o produto (270 g) que se utilizou sem qualquer purificação adicional.

#### **Preparação F**

##### **4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina**

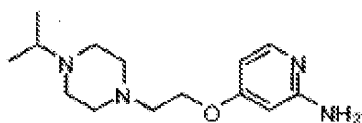


Adicionou-se hidreto de sódio (a 60 % em óleo mineral; 43,56 g; 1.089 mmol) a um reactor de 3 L, sob azoto. Adaptaram-se-lhe um agitador mecânico e um termopar. Adicionou-se diglima seca (400 mL). Adicionou-se lentamente uma solução de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (157 g; 1.089 mmol) em diglima (450 mL), sob agitação. Agitou-se a mistura sob aquecimento a 40°C durante 1 hora. Adicionou-se-lhe 4-cloropiridin-2-amina (70,0 g; 544,5 mmol) sob a forma de um sólido. Aqueceu-se a mistura a 80°C sob agitação até parar a efervescência. Aumentou-se a

temperatura até 157°C que se manteve durante 16 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e diluiu-se com água (500 mL). Adicionou-se THF (1.000 mL) e em seguida cloreto de sódio (suficiente para saturar a fase aquosa). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com THF (3 x 800 mL). Adicionou-se mais água na quantidade necessária para ajudar na separação das fases. Secou-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio (1.000 g) durante 16 horas, e filtrou-se. Removeu-se o solvente em vazio para remover a maior parte do THF. Filtrou-se a solução através de Celite® para se removerem partículas muito pequenas, lavando com diglima. Removeu-se a diglima em vazio (a um vácuo de 10 mm de Hg, aumentando-se a temperatura do banho para 60°C). Colocou-se o resíduo em alto vácuo durante 1 hora e depois triturou-se com éter (400 mL). Separaram-se os sólidos resultantes por filtração, lavaram-se com éter e secaram-se em vazio para se obter o produto (100,4 g) sob a forma de um sólido branco-sujo.

### **Preparação G**

#### **4-(2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2- amina**

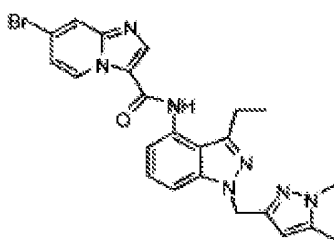


Adicionou-se hidreto de sódio (a 60 % em óleo mineral; 21,00 g; 525 mmol) a um balão com 4 tubuladuras

(de 2 L), sob azoto, adaptando-se-lhe um agitador mecânico, um condensador, um termopar e um tubo de carga. Adicionou-se diglima seca (450 mL). Adicionou-se lentamente, sob agitação, um solução de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol (90,45 g; 525 mmol) em diglima (150 mL). Aumentou-se lentamente a temperatura até 40°C, até parar a efervescência. Deixou-se arrefecer a mistura e adicionou-se-lhe 4-cloropiridin-2-amina (45,00 g; 350 mmol). Aqueceu-se a mistura a 157°C durante 16 horas e deixou-se arrefecer. Adicionou-se-lhe água (300 mL) e em seguida THF (750 mL). Adicionou-se uma quantidade de cloreto de sódio suficiente para saturar a fase aquosa. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com mais THF (3 x 600 mL). Secou-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio (600 g) durante 16 horas e depois filtrou-se. Removeu-se o solvente em vazio (8 mm de Hg, temperatura do banho de 60°C, para se remover a diglima). Dissolveu-se o resíduo em THF (1.000 mL) e filtrou-se (Celite) para remover algumas partículas pequenas. Removeu-se o solvente em vazio para se obter um óleo castanho-claro. Colocou-se o material em alto vácuo. Formou-se lentamente um sólido (cerca de 130 g). Adicionou-se-lhe éter (200 mL) e partiu-se fisicamente o material em pedaços. Adicionou-se hexano (cerca de 200 mL), e agitaram-se mecanicamente os sólidos resultantes para diminuir as suas dimensões. Separaram-se os sólidos por filtração, lavando-se com (hexano/éter a 1:1). Secou-se o material em vazio para se obter o produto pretendido (38,4 g) sob a forma de um sólido de cor creme.

### Preparação H

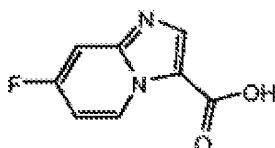
7-bromo-N-(1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Adicionou-se a uma solução arrefecida (banho de gelo/água) de 1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-amina (1,16 g; 4,31 mmol) em THF anidro (15 mL), sob azoto, LHMDs (1,0 M em THF; 4,22 mmol). Adicionou-se gota a gota uma solução de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de metilo (0,50 g; 1,96 mmol) em DMA (5 mL). Agitou-se a mistura sob arrefecimento durante 2 horas e depois adicionou-se a um excesso de água. Extraíu-se a mistura por diversas vezes com DCM com EtOAc. Secou-se o conjunto dos extractos orgânicos sobre sulfato de sódio e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol/DCM (a 3:97) para se obter o produto pretendido sob a forma de um sólido branco.

### Preparação I

Ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico



Passo A: Preparação de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo: Colocaram-se num balão de 2 L 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmol), carbamato de *terc*-butilo (89 g, 760 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (1,39 g, 1,52 mmol), X-PHOS (2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo) (1,48 g, 3,10 mmol), carbonato de cézio (99 g, 588 mmol), e tetrahidrofurano (500 mL) sob uma atmosfera de azoto seco. Aqueceu-se esta mistura ao refluxo sob azoto durante 7 horas. Adicionou-se mais um equivalente de carbonato de cézio para levar a reacção a completar-se (aquecendo-se durante mais 7 horas). Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, filtrou-se através de Celite e lavou-se com acetato de etilo. Retomou-se o filtrado em solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etilo. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo por duas vezes. Lavou-se o conjunto das fases orgânicas com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio, concentrou-se em vazio, e purificou-se por cromatografia em coluna para se obter 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sob a forma de um sólido amarelo-pálido (22,6 g).

Passo B: Preparação da 4-fluoropiridin-2-amina: Adicionaram-se a um balão de 1 L 4-fluoropiridin-2-



ilcarbamato de terc-butilo (3,5 g, 16,5 mmol) e diclorometano (100 mL). Arrefeceu-se a mistura a 0-5°C utilizando um banho de água/gelo. Adicionou-se lentamente ácido trifluoroacético (75 mL), sob uma agitação continuada. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Concentrou-se a mistura em vazio e retomou-se em solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etilo. Lavou-se a fase aquosa com acetato de etilo por duas vezes. Lavou-se o conjunto das fases orgânicas com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio antes de se concentrar em vazio, para se obter 4-fluoropiridin-2-amina sob a forma de um sólido amarelo-pálido (1,76 g).

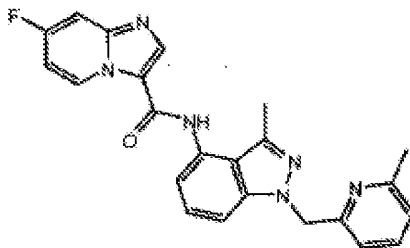
Passo C: Preparação do 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: Misturou-se 4-fluoropiridin-2-amina (10,0 g, 48,0 mmol) com etanol (40 mL) num balão, sob uma atmosfera de azoto seco. Adicionou-se uma solução de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (a 5 % em benzeno, 178 mL, solução comercial da Toronto Research Chemicals Inc.). Aqueceu-se a mistura a 60°C sob azoto durante 4 horas. Depois de se deixar arrefecer a mistura para, removeu-se o solvente em vazio para se obter um sólido castanho. Misturou-se o sólido com acetato de etilo (300 mL) e solução de bicarbonato de sódio (75 mL) e agitou-se para dissolver. Separaram-se as fases e extraiu-se a solução em bicarbonato com mais acetato de etilo (75 mL). Secou-se o conjunto dos extractos em acetato de etilo sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio

para se obter um sólido. Dissolveu-se o material em bruto em acetato de etilo e passou-se através de uma coluna curta em sílica, eluindo com acetato de etilo. Concentraram-se as fracções contendo o produto para se obter 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido branco (13 g).

Passo D: Preparação do ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico: Misturou-se 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (8 g; 44,4 mmol) com tetrahydrofurano (225 mL), etanol (110 mL) e água (55 mL). Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (0,962 g; 22,9 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para se remover o tetrahydrofurano e o etanol. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à mistura para se ajustar o pH a 3. Formou-se um precipitado branco que se recolheu por filtração e se secou em alto vácuo para se obter ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco (6,3 g).

#### **Preparação J**

7-Fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazole: Num balão seco 100 mL de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo e com uma linha de azoto, colocaram-se 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazole (Exemplo 142, Passo B; 100 mg, 0,254 mmol), tri-*o*-toluílfosfina (15,4 mg, 0,051 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (23 mg, 0,025 mmol). Purgou-se o balão com azoto e adicionaram-se *N,N*-dimetilformamida anidra (30 mL), e tetrametilestanano (0,04 mL, 0,28 mmol), e em seguida trietilamina (0,04 mL, 0,30 mmol). Desgaseificou-se completamente o balão sob azoto e aqueceu-se a 80°C durante 6 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, diluiu-se com água, e extraiu-se por diversas vezes com DCM e com EtOAc. Secou-se o conjunto dos extractos orgânicos sobre sulfato de sódio anidro, e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o produto em bruto a uma cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica com MeOH a 2 % sobre DCM como eluente para se obterem 56,8 mg do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

Passo B: Preparação da 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Tratou-se uma

suspensão de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazole (54 mg, 0,19 mmol) em EtOH absoluto (1,5 mL) à temperatura ambiente, com hidróxido de paládio a 10 % sobre carbono (27 mg, 0,019 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio durante 16 horas, e depois filtrou-se através de uma almofada de Celite, lavando-se com EtOH. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obter o produto (36 mg) sob a forma de um óleo amarelo.

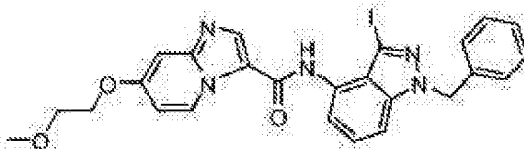
Passo C: Preparação da 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Tratou-se uma solução de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Preparação I; 0,15 g, 0,84 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) com trietilamina anidra (0,3 mL, 2,11 mmol). Agitou-se a mistura reaccional até se tornar homogénea. Adicionou-se-lhe gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,22 g, 0,89 mmol) e deixou-se a mistura reaccional sob agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente. Ao fim de 5 minutos, formou-se um precipitado do anidrido e passou a ser necessária uma agitação vigorosa. Adicionou-se 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,19 g, 0,75 mmol) sob a forma de uma solução 0,5 M em 1-metil-2-pirrolidinona anidra. Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C e agitou-se durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e separaram-se os sólidos por filtração, lavando-se o bolo de filtração com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado em vazio para remover

acetato de etilo. Diluiu-se a solução remanescente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e formou-se um precipitado castanho-escuro que se separou por filtração para se obter 7-fluoro-*N*-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida sob a forma de um sólido castanho (170 mg).

## EXEMPLOS

### Exemplo 1

#### *N*-(1-Benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação da 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Carregou-se um balão de 1 L com 2-cloro-4-nitropiridina (100 g, 630,7 mmol) e 2-metoxietanol (746,8 mL, 9.461 mmol) sob uma atmosfera de azoto seco. Arrefeceu-se a mistura, sob agitação, a 0°C, empregando um banho de gelo/água. Adicionou-se *terc*-butóxido de potássio (81,95 g, 693,8 mmol) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Removeu-se o banho de gelo/água e agitou-se a mistura durante mas 2 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura em vazio. Adicionou-se água (500 mL) e extraiu-se a mistura com diclorometano. Secou-se o

conjunto dos extractos sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina sob a forma de um óleo de cor dourada (115 g).

Passo B: Preparação de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina: Misturaram-se 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (30,0 g; 159,9 mmol), X-PHOS (díciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina) (3,03 g, 6,356 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (2,26 g; 2,468 mmol) num balão, sob uma atmosfera de azoto seco. Adicionou-se tetrahidrofurano seco (150 mL). Desgaseificou-se a mistura evacuando o balão alternativamente e enchendo com azoto seco (três vezes). Arrefeceu-se a mistura a 0-5°C utilizando um banho de gelo/água. Adicionou-se através de um tubo de carga hexametildisilazideto de lítio (LHMDS) (325 mL, 325,0 mmol) mantendo a temperatura inferior a 5°C. Removeu-se o banho de gelo/água e aqueceu-se a mistura ao refluxo (60-65°C) durante 1,5 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e colocou-se num banho de gelo/água. Adicionou-se-lhe sob agitação ácido clorídrico (2 N; 300 mL), mantendo a temperatura inferior a 30°C. Depois de se agitar durante 15 minutos, transferiu-se a mistura para uma ampola de decantação adicionando-se éter metil-t-butílico (MTBE) (300 mL) e água (20 mL). Separaram-se as fases. Basificou-se a fase aquosa por adição de hidróxido de sódio (a 50 %; 10 mL) e depois extraiu-se com diclorometano. Secou-se o conjunto dos extractos em diclorometano sobre sulfato de sódio e filtrou-se. Adicionou-se heptano (300 mL).

Concentrou-se a solução em vazio até cerca de um terço do volume inicial. Adicionou-se heptano (200 mL). Por concentração adicional precipitou um sólido. Separou-se o sólido por filtração e lavou-se com heptano (100 mL). Secou-se o sólido em vazio a 55°C para se obter 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina sob a forma de um sólido branco-sujo (23,62 g).

Passo C: Preparação de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo:  
Misturou-se 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (5,00 g; 29,7 mmol) com etanol (20 mL) num reactor, sob uma atmosfera de azoto seco. Adicionou-se uma solução de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (a 5 % em benzeno; 110 mL; solução comercial da Toronto Research Chemicals Inc.). Aqueceu-se a mistura a 60°C sob azoto durante 4 horas. Depois de deixar a mistura arrefecer removeu-se o solvente em vazio para se obter um sólido castanho (9 g). Misturou-se o sólido com acetato de etilo (200 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio (50 mL) e agitou-se para dissolver. Separaram-se as fases e extraiu-se a solução de bicarbonato com mais acetato de etilo (50 mL). Secou-se o conjunto dos extractos em acetato de sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio para se obter um sólido castanho (7,0 g). Dissolveu-se o material em acetato de etilo e passou-se através de uma coluna curta de sílica, eluindo com acetato de etilo. Concentrou-se o conjunto de fracções contendo o produto para se obter 7-(2-

metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido de cor creme (3,77 g).

Passo D: Preparação do ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico: Misturou-se 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (6,06 g; 22,9 mmol) com tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) e água (55 mL). Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (0,962 g; 22,9 mmol). Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de azoto e aqueceu-se a 40°C durante 22 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter uma goma amarela. Adicionou-se água (50 mL) e agitou-se a mistura até ficar homogénea. Adicionou-se sob agitação ácido clorídrico (2 N) para ajustar a pH 3. Arrefeceu-se a mistura com um banho de gelo/água. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com uma pequena quantidade de água (10 mL). Secou-se o material em vazio para se obter ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico sob a forma de um sólido branco (4,90 g).

Passo E: Preparação do 3-iodo-4-nitro-1H-indazole: Arrefeceu-se uma solução de 4-nitro-1H-indazole (50,0 g; 306 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (600 mL) a 5°C sob uma atmosfera de azoto, com agitação. Adicionou-se hidróxido de potássio em pó (68,8 g; 1.226 mmol). Adicionou-se lentamente uma solução de iodo (156 g; 613 mmol) em DMF (200 mL) à mistura reaccional ao longo de 2



horas, mantendo a temperatura a entre 5 e 10°C. Agitou-se a mistura a 25°C durante 24 horas. Adicionaram-se mais iodo (39,0 g; 153,2 mmol) e hidróxido de potássio (17,2 g; 306,5 mmol). Agitou-se a mistura a 25°C durante mais 12 horas. Adicionou-se a mistura reaccional a uma solução aquosa de bissulfito de sódio (solução a 10 %; 3.300 mL), com agitação. Separou-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com água. Secou-se o material numa estufa de vazio a 40°C. Dissolveu-se o material em cloreto de metileno/metanol (a 10:1; 1,5 L) e filtrou-se através de Celite® para se removerem impurezas inorgânicas. Por concentração da solução em vazio obteve-se o 3-iodo-4-nitro-1*H*-indazole sob a forma de um sólido amarelo (75 g).

Passo F: Preparação de 1-benzil-3-iodo-4-nitro-1*H*-indazole: Dissolveu-se 3-iodo-4-nitro-1*H*-indazole (0,50 g; 1,73 mmol) sob agitação, em dimetilformamida (15 mL), sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se carbonato de potássio (0,478 g; 3,46 mmol) e em seguida brometo de benzilo (0,325 g; 1,90 mmol). Agitou-se a mistura durante 16 horas a 25°C. Adicionou-se a mistura a água (50 mL) e acetato de etilo (50 mL) com agitação. Transferiu-se a mistura para uma ampola de decantação e separaram-se as fases. Secou-se a fase de acetato de sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (a 5:1). Concentrou-se em vazio o conjunto de fracções contendo o produto, para se

obter o 1-benzil-3-iodo-4-nitro-1*H*-indazole sob a forma de um óleo amarelo (456 mg).

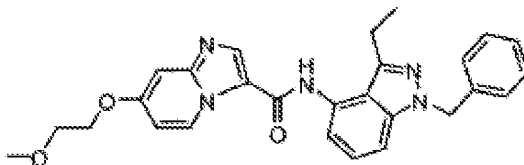
Passo G: Preparação de 1-benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-amina: Dissolveu-se 1-denzil-3-iodo-4-nitro-1*H*-indazole (340 mg; 0,897 mmol) numa mistura de etanol (8 mL) e água (2 mL). Adicionaram-se cloreto de amónio (24 mg; 0,45 mmol) e ferro em pó (501 mg; 8,97 mmol), agitando-se a mistura com aquecimento a 75°C sob uma atmosfera de azoto durante 4 horas. Deixou-se arrefecer a mistura, diluiu-se com acetato de etilo (50 mL) e filtrou-se através de uma altura de Celite. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida para se obter 1-benzyl-3-iodo-1*H*-indazol-4-amina (313 mg) sob a forma de um óleo amarelo-pálido.

Passo H: Preparação de *N*-(1-benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Suspendeu-se ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (150 mg; 0,635 mmol) em cloreto de metileno (2 mL), sob agitação, numa atmosfera de azoto seco. Adicionou-se-lhe cloreto de oxalilo (0,698 mmol) sob a forma de uma solução 2 N em diclorometano (0,35 mL). Adicionou-se uma quantidade catalítica de dimetilformamida (1 gota). Agitou-se a mistura até parar a efervescência (30 minutos). Adicionou-se 1-benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-amina (produto do passo G) (222 mg; 0,635 mmol) sob a forma de uma solução em diclorometano (2 mL). Adicionou-se di-isopropiletilamina (213 mg; 0,29 mL; 1,65 mmol) e agitou-se a mistura sob

azoto num reactor selado durante 24 horas. Formou-se uma suspensão espessa. Diluiu-se a mistura com éter dietílico (20 mL) e recolheram-se os sólidos por filtração. Lavaram-se os sólidos com éter e água e secou-se em vazio. Obteve-se deste modo o produto pretendido, *N*-(1-benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida, sob a forma de um sólido branco-sujo (139 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 568,1$  (M+H).

## Exemplo 2

### *N*-(1-Benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 1-benzil-3-etil-4-nitro-1*H*-indazole: Adicionou-se a uma mistura de 1-benzil-3-iodo-4-nitro-1*H*-indazole (304 mg, 0,802 mmol) (preparado tal como no Exemplo 1, passos E-F) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano (196 mg, 0,241 mmol) em dioxano (4,0 mL) sob uma atmosfera de azoto seco, uma solução de dietilzinco (1,6 mL, 1,60 mmol; 1 molar em hexano), sob agitação magnética. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 2 horas. Depois de se deixar arrefecer adicionou-se metanol (1 mL) e em seguida diclorometano (30 mL) e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Transferiu-se a mistura para uma ampola

de decantação e lavou-se com água (30 mL). Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se em vazio. Purificou-se o produto em bruto por cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com 15-20 % de acetato de etilo em hexanos. Concentraram-se as fracções contendo o produto sob pressão reduzida para se obter 1-benzil-3-etil-4-nitro-1*H*-indazole (46 mg).

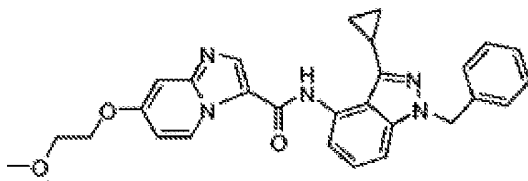
Passo B: Preparação de 1-benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina: Agitou-se uma mistura de 1-benzil-3-etil-4-nitro-1*H*-indazole (46,0 mg, 0,164 mmol), ferro em pó (91,3 mg, 1,64 mmol) e cloreto de amónio (4,4 mg, 0,082 mmol) numa mistura a 4:1 de etanol e água (5 mL) com aquecimento a 85°C, durante 60 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionaram-se acetato de etilo (4 mL) e trietilamina (1 mL) e aqueceu-se a mistura durante 15 minutos a 85°C. Depois de arrefecer, filtrou-se a mistura através de uma folha filtrante em fibra de vidro, lavando com metanol, diclorometano e acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obter a 1-benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina sob a forma de um óleo (40 mg).

Passo C: Preparação de *N*-(1-benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma suspensão de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (32,1 mg, 0,136 mmol) (preparado tal como no Exemplo 1, passos A-D) em diclorometano seco (1,5 mL), sob agitação magnética num

reactor selado, *N,N*-dimetilformamida seca (5  $\mu$ L). Arrefeceu-se a mistura agitada a 5°C com um banho de gelo. Adicionou-se uma solução de cloreto de oxalilo (86,8  $\mu$ L, 0,174 mmol; 2 M em diclorometano) e agitou-se a mistura durante 10 minutos, permitindo de vez em quando a saída dos gases resultantes. Adicionaram-se à solução resultante 1-benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (40 mg, 0,159 mmol) e trietilamina (30.2  $\mu$ L, 0,217 mmol). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Evaporou-se a mistura à secura sob uma corrente de azoto. Purificou-se o resíduo resultante utilizando cromatografia em camada fina preparativa, eluindo com 5 % de metanol em diclorometano. Purificou-se melhor o material com uma segunda cromatografia em camada fina preparativa, eluindo com 8 % de metanol em clorofórmio contendo 0,5 % de uma solução de hidróxido de amónio para se obter *N*-(1-benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (12 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z$  = 470,3 ( $M+H$ ).

### Exemplo 3

***N*-(1-Benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação do 1-benzil-4-nitro-1H-indazole: Adicionaram-se a uma solução de 4-nitro-1H-indazole (1,00 g; 6,13 mmol) em DMF seca (15 mL) sob uma atmosfera de azoto seco, carbonato de potássio (1,69 g; 12,3 mmol) e brometo de benzilo (1,15 g; 6,74 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Secou-se o conjunto dos extractos orgânicos sobre sulfato de sódio e filtrou-se. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter um sólido castanho que era uma mistura de dois regioisómeros. Separou-se o isómero pretendido por cromatografia sobre sílica (coluna Biotage SNAP, 100 g), eluindo com hexano/acetato de etilo (de 20:1 a 10:1 e a 5:1). O regioisómero pretendido (N1) foi o primeiro a eluir. Evaporou-se o conjunto das fracções contendo o produto pretendido sob pressão reduzida para se obter 1-benzil-4-nitro-1H-indazole (730 mg) sob a forma de um sólido amarelo.

Passo B: Preparação do 1-benzil-3-bromo-4-nitro-1H-indazole: Adicionou-se a uma solução de 1-benzil-4-nitro-1H-indazole (350 mg, 1,38 mmol) em ácido acético (5 mL), num reactor, bromo (265 mg, 1,66 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a 80°C, sob agitação magnética, durante 2 horas. Deixou-se arrefecer a mistura. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (uma quantidade suficiente para a mistura atingir pH 8). Separou-se o sólido resultante por filtração e lavou-se com

água. Secou-se o material em vazio para se obter 1-benzil-3-bromo-4-nitro-1*H*-indazole (455 mg).

Passo C: Preparação do 1-benzil-3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazole: Colocaram-se num reactor 1-benzil-3-bromo-4-nitro-1*H*-indazole (100 mg, 0,301 mmol), ácido ciclopropilborónico (33,6 mg, 0,391 mmol) e fosfato de potássio (192 mg, 0,903 mmol). Adicionaram-se tolueno (1,5 mL) e água (0,1 mL). Purgou-se a mistura com árgon durante 30 minutos. Adicionaram-se acetato de paládio(II) (3,38 mg, 0,0151 mmol) e tri-ciclohexilfosfina (8,44 mg, 0,0301 mmol). Purgou-se o reactor com árgon e selou-se. Aqueceu-se a mistura a 100°C durante 24 horas. Filtrou-se a mistura através de uma folha de fibra de vidro, lavando-se com acetato de etilo e metanol e em seguida concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o material por cromatografia preparativa sobre sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (a 5:1). Isolou-se a banda contendo o produto pretendido, e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 1-benzil-3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazole (60,5 mg).

Passo D: Preparação de 1-benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-amina: Carregou-se um reactor com 1-benzil-3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazole (60,0 mg, 0,205 mmol), ferro em pó (114 mg, 2,05 mmol) e cloreto de amónio (10,9 mg, 0,205 mmol). Adicionaram-se etanol (0,8 mL) e água (0,2 mL) e aqueceu-se a mistura a 85°C sob agitação durante 60 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionaram-se acetato de etilo (0,8 mL) e trietilamina

(0,2 mL) e aqueceu-se a mistura a 60°C durante 10 minutos. Filtrou-se a mistura através de uma folha de vibra de vidro, lavando com metanol e com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o material por cromatografia preparativa, eluindo com 3 % de metanol em diclorometano, contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio para se obter 1-benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-amina (36 mg).

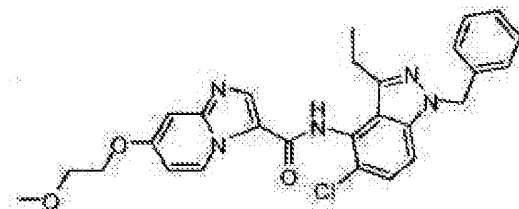
Passo E: Preparação de N-(1-benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma suspensão magneticamente agitada, e arrefecida, de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (29,5 mg, 0,125 mmol) (preparado tal como no Exemplo 1, passos A-D) em diclorometano (1 mL), *N,N*-dimetilformamida (5 µL), e em seguida cloreto de oxalilo (79,7 µL, 0,159 mmol; solução 2 M em diclorometano). Agitou-se a mistura num reactor selado e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente. De vez em quando abria-se o reactor para deixar escapar os gases. Passados 30 minutos adicionou-se uma solução de 1-benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-amina (35,0 mg, 0,133 mmol) em diclorometano, e em seguida trietilamina (27,8 µL; 0,199 mmol). Agitou-se a mistura durante 24 horas e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o material por cromatografia em camada fina preparativa, eluindo com 10 % e metanol em diclorometano. Conduziu-se uma purificação adicional eluindo com hexano/acetato de etilo (a 3:1). Isolou-se a banda pretendida e concentrou-se para



se obter *N*-(1-benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (17,5 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 482,3$  ( $M+H$ ).

#### Exemplo 4

##### *N*-(1-Benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

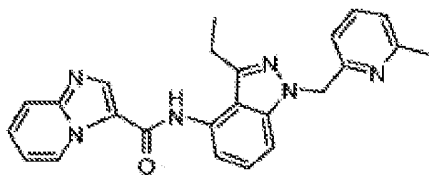


Passo A: Preparação de 1-benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-amina: Adicionaram-se a um reactor 1-benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (20,0 mg, 0,0796 mmol) (preparada tal como no Exemplo 2, passos A-B), *N*-clorossuccinimida (12,8 mg, 0,0955 mmol) e acetonitrilo (0,4 mL). Selou-se o reactor e aqueceu-se, sob agitação magnética, a 60°C durante 4 horas. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Removeu-se o solvente numa corrente de azoto. Purificou-se o material resultante por cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 5 % de metanol em clorofórmio contendo 0,5 % de solução de cloreto de amónio. Isolou-se o produto de monocloração pretendido, 1-benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (MS, APCI,  $m/z = 286,1$ ,  $M+H$ ) que era a componente que eluía menos (8,7 mg).

Passo B: Preparação de *N*-(1-benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma suspensão magneticamente agitada, arrefecida sobre gelo, de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (6,76 mg, 0,0286 mmol) (preparado tal como no Exemplo 1, passos A-D) em diclorometano (1 mL), *N,N*-dimetilformamida (1 µL) e em seguida cloreto de oxalilo (18,3 µL, 0,0365 mmol; solução 2 M em diclorometano). deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente abrindo o reactor de vez em quando para deixar escapar gases. Depois de se agitar durante 30 minutos, adicionou-se 1-benziyl-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (8,70 mg, 0,0304 mmol) sob a forma de uma solução em diclorometano (0,5 mL). Agitou-se a mistura durante 60 minutos e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o material utilizando cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 5 % de metanol em diclorometano para se obter *N*-(1-benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (5,4 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 504,3$  (M+H).

#### **Exemplo 5**

*N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 2-(bromometil)-6-metilpiridina: Adicionaram-se a uma solução de (6-metilpiridin-2-il)metanol (400 mg, 3,25 mmol) em diclorometano (16 mL), sob uma atmosfera de azoto seco, trifenilfosfina (1.278 mg, 4,87 mmol) e tetrabrometo de carbono (1.616 mg, 4,87 mmol). Agitou-se a mistura durante 1 hora. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica, eluindo com 2-4 % de metanol em diclorometano, para se obter 2-(bromometil)-6-metilpiridina sob a forma de um óleo (402 mg).

Passo B: Preparação do 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazole: Adicionaram-se a uma solução de 3-iodo-4-nitro-1H-indazole (172 mg, 0,596 mmol) (preparado tal como no Exemplo 1, passo E) em *N,N*-dimetilformamida seca (3 mL), sob uma atmosfera de azoto seco, 2-(bromometil)-6-metilpiridina (122 mg, 0,656 mmol) e carbonato de potássio (165 mg, 1,19 mmol), sob agitação magnética. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 dias. Diluiu-se a mistura reaccional com água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etilo. Misturaram-se as fases orgânicas, lavou-se com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o

material resultante utilizando uma cromatografia preparativa sobre sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (a 3:1) para se obter 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazole (213 mg).

Passo C: Preparação de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole: Adicionou-se a um reactor 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazole (216 mg, 0,548 mmol) e trifluoro(vinil)borato de potássio (156 mg, 1,64 mmol). Adicionaram-se isopropanol (2 mL) e tetrahidrofurano (0,5 mL). Borbulhou-se árgon através da mistura durante 20 minutos. Adicionaram-se trietilamina (229 µL, 1,64 mmol) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano (44.8 mg, 0,0548 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura a 90-100°C durante 3 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e filtrou-se através de uma folha filtrante em fibra de vidro, lavando com acetato de etilo. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio (30 mL) e lavou-se com água (10 mL). Secou-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole sob a forma de um óleo (141 mg).

Passo D: Preparação da 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazole: Agitou-se uma mistura de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole (161 mg, 0,547 mmol) com hidróxido de paládio a 20 % sobre

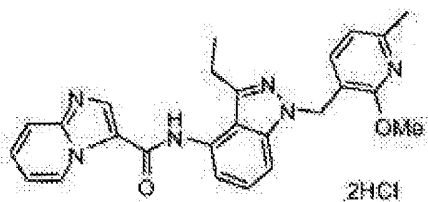
carbono (38,4 mg, 0,0547 mmol) em metanol (3 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio, durante 3 horas. Diluiu-se a mistura com metanol e filtrou-se através de uma folha filtrante em fibra de vidro. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obter 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (142 mg).

Passo E: Preparação de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma suspensão agitada de ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (36,5 mg, 0,225 mmol) em diclorometano (0,6 mL), *N,N*-dimetilformamida. Adicionou-se cloreto de oxalilo (84,5 µL, 0,169 mmol) e agitou-se a mistura num reactor selado sob arrefecimento com gelo. Removeu-se o arrefecimento e agitou-se a mistura durante 3 horas abrindo ocasionalmente o reactor para deixar escapar gases. Adicionaram-se diisopropiletilamina (21,6 µL, 0,124 mmol) e 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (30 mg, 0,113 mmol). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o material por cromatografia preparativa em camada fina, eluindo com 10 % de metanol em diclorometano contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio. Uma segunda purificação eluindo com 5 % de metanol em acetato de etilo contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio, quando levada a cabo, proporcionou *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (12,5

mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 411,3$  (M+H).

### Exemplo 6

Dicloridrato de N-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 2-metoxi-6-metilnicotinato de metilo: Adicionaram-se a uma mistura agitada de ácido 2-hidroxi-6-metilnicotínico (5,00 g, 32,7 mmol) em clorofórmio (160 mL) sob uma atmosfera de azoto, carbonato de prata (9,00 g, 32,7 mmol) e iodeto de metilo (6,11 mL, 98,0 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 65°C durante 16 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e filtrou-se através de Celite®, concentrando-se o filtrado sob pressão reduzida para se obter 2-metoxi-6-metilnicotinato de metilo (5,60 g) que se utilizou sem se purificar.

Passo B: Preparação de (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol: Arrefeceu-se uma solução de 2-metoxi-6-metilnicotinato de metilo (5,60 g, 30,9 mmol) em tetrahidrofurano seco (155 mL, 30,9 mmol), sob uma

atmosfera de azoto, com um banho de gelo seco. Adicionou-se-lhe uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (1,23 g, 30,9 mmol) em tetrahidrofurano, e agitou-se a mistura sob arrefecimento com um banho de gelo, durante 75 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com tetrahidrofurano (30 mL). Adicionou-se um pouco de Celite® e em seguida decahidrato de sulfato de sódio para terminar. Filtrou-se a mistura e concentrou-se em vazio para se obter (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (4,7 g) que se utilizou sem mais purificação.

Passo C: Preparação de 3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina: adicionou-se a uma solução de (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (4,7 g, 30,7 mmol) em diclorometano (150 mL), trifenilfosfina (12,1 g, 46,0 mmol). Arrefeceu-se a mistura com um banho de gelo com agitação, sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se tetrabrometo de carbono (15,3 g; 46,0 mmol) e agitou-se a mistura durante 90 minutos. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se utilizando uma cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com diclorometano/hexanos (a 1:1) para se obter 3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina (2,0 g).

Passo D: Preparação de 3-iodo-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazole: Dissolveu-se uma mistura de 3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina (500 mg, 2,314 mmol) e 3-iodo-4-nitro-1H-indazole (668,8 mg, 2,314 mmol) (preparado tal como no Exemplo 1, passo E) em

*N,N*-dimetilformamida seca (11,6 mL) com agitação e sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se carbonato de potássio (479,7 mg, 3,471 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Diluiu-se a mistura com água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se o conjunto dos extractos orgânicos com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio. Filtrou-se a solução e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter 3-iodo-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazole (1,0 g), que se utilizou sem purificação.

Passo E: Preparação de 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole:

Agitou-se uma solução de 3-iodo-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazole (982 mg, 2,31 mmol) numa mistura a 4:1 de álcool isopropílico/tetrahidrofurano (10 mL) e sob uma atmosfera de árgon. Borbulhou-se árgon através da solução durante 20 minutos. Adicionaram-se à solução trietilamina (968 µL, 6,94 mmol), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano (189 mg, 0,231 mmol) e trifluoro(vinil)borato de potássio (659 mg, 6,94 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 90°C durante 24 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e depois filtrou-se através de Celite®, lavando com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o material em acetato de etilo (50 mL), transferiu-se para uma ampola de decantação e lavou-se com água e com salmoura. Secou-se a solução sobre sulfato de



sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o material utilizando uma cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com 15-20 % de acetato de etilo em hexanos para se obter 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole (395 mg).

Passo F: Preparação de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metil)piridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Adicionaram-se 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole (395 mg, 1,22 mmol) e hidróxido de paládio sobre carbono (171 mg, 0,244 mmol; a 20 %) a um reactor para hidrogenação. Adicionou-se metanol (6 mL) em conjunto com uma pequena quantidade de diclorometano. Evacuou-se o reactor e purgou-se com azoto antes de se agitar num aparelho de Parr sob uma atmosfera de hidrogénio a 40 psi durante 7 horas. Filtrou-se a mistura através de Celite®, lavando com metanol e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o material utilizando cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 10 % de metanol em diclorometano contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio. Conseguiu-se uma purificação adicional por cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com 1 % de metanol em diclorometano contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio para se obter 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (108 mg). Isolou-se algum material no qual o grupo nitro não havia sido completamente reduzido (186 mg). Dissolveu-se este material em etanol (3 mL). Adicionaram-se ferro em pó (318 mg; 5,70 mmol) e cloreto de amónio (15,2 mg; 0,285 mmol) e

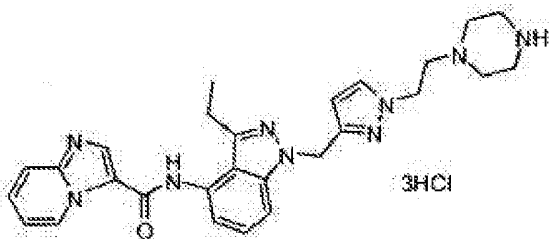
aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 1 hora. Deixou-se arrefecer a mistura e filtrou-se através de uma folha filtrante em lã de vidro, lavando com etanol. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida e purificou-se cromatografia preparativa em camada fina, eluindo com 2 % de metanol em diclorometano contendo 0,25 % de solução de hidróxido de amónio para se obterem mais 108 mg de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina.

Passo G: Preparação de dicloridrato de N-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (118 mg, 0,729 mmol) a uma mistura de diclorometano (4 mL) com cloreto de tionilo (1 mL; 13,7 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte durante 3 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Adicionou-se a este material a 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina suspensa em tetrahydrofurano (4 mL) e 1,2-dicloroetano (4 mL). Aqueceu-se a mistura com agitação a 75°C durante 30 minutos sob uma atmosfera inerte. Depois de se deixar arrefecer, diluiu-se a mistura com diclorometano (30 mL) numa ampola de decantação. Lavou-se a solução com solução aquosa de bicarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o material utilizando uma cromatografia em coluna sobre sílica, eluindo com 5 % de metanol em diclorometano contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio para se obter a N-(3-etil-]-((2-metoxi-

6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-  
a]piridina-3-carboxamida (57,6 mg). MS (APCI), varrimento  
de iões positivos,  $m/z = 441,2$  (M+H). Transformou-se parte  
deste material (8,5 mg) no sal dicloridrato: dicloridrato  
de *N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-  
indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida,  
dissolvendo-o numa mistura de metanol com diclorometano e  
adicionando em seguida uma gota de ácido clorídrico  
concentrado. Por remoção do solvente sob pressão reduzida  
obteve-se o sal pretendido (9,9 mg).

#### Exemplo 7

**Tricloridrato de *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-  
il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-  
il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-  
il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-  
carboxamida: Foi preparada de acordo com o Exemplo 39,  
Passo H.

Passo B: Preparação de 4-(2-(3-((3-etil-4-  
(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-  
il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperazina-1-carboxilato de

terc-butilo: Adicionou-se a uma solução de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (40,0 mg; 0,104 mmol) em DMF seca (0,5 mL), 4-(2-bromoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30,4 mg; 0,104 mmol) e hidrato de hidróxido de cézio (17,4 mg; 0,104 mmol). Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de azoto durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura, lavando com metanol e com acetato de etilo, e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo (uma mistura dos dois regioisómeros) por cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 10 % de metanol em diclorometano. Isolou-se o isómero pretendido 4-(2-(3-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (21,5 mg) em conjunto com um pouco do isómero alternativo.

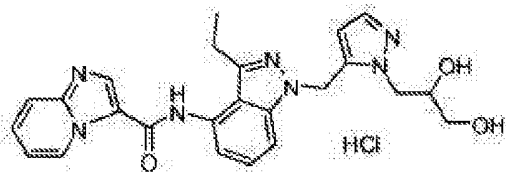
Passo C: Preparação de tricloridrato de *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionou-se a uma solução de 4-(2-(3-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (21,5 mg; 0,0360 mmol) em diclorometano (1 mL), ácido trifluoroacético (1 mL). Agitou-se a mistura durante 1 hora. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo numa mistura de metanol com diclorometano. Adicionou-se uma solução de hidróxido de amónio para neutralizar. Purificou-se o material por

cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 15 % de metanol em diclorometano contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amônio. Dissolveu-se o produto isolado numa mistura de metanol com acetato de etilo e tratou-se com ácido clorídrico (1 mL; 2 M em éter). Por remoção do solvente sob pressão reduzida e alto vácuo obteve-se tricloridrato de *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (9,5 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 498,3$  ( $M+H$ ).

#### Exemplo 8

##### Cloridrato de *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



##### Passo A: Preparação de *N*-(1-((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionaram-se a uma solução de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (40 mg, 0,104 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL), 4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (20,2 mg, 0,104 mmol) e hidrato de hidróxido de cézio (17,4 mg,

0,104 mmol). Agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente, filtrou-se, lavando com metanol e com acetato de etilo, e concentrou-se sob uma corrente de azoto. Purificou-se o material resultante utilizando uma cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 10 % de metanol em diclorometano. O produto isolado (22,5 mg) era uma mistura a 7:3 de dois regioisómeros, *N*-(1-((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida e *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida. Utilizou-se este material no passo seguinte, sob a forma da mistura.

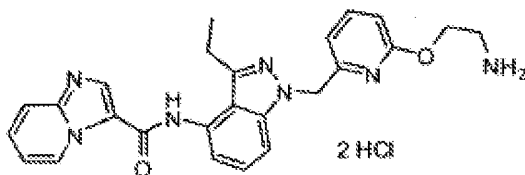
Passo B: Preparação de cloridrato de *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionou-se a uma solução da mistura obtida no Passo A (22,5 mg; 0,0450 mmol) em tetrahidrofurano (1 mL) ácido clorídrico (4 M em 1,4-dioxano; 0,5 mL; 2 mmol). Agitou-se a mistura durante 3 horas e depois evaporou-se sob uma corrente de azoto. Dissolveu-se o resíduo numa mistura de metanol com diclorometano e neutralizou-se por adição de solução de hidróxido de amónio. Levou-se a cabo a purificação utilizando cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 15 % de metanol em diclorometano contendo 0,5 % de solução de hidróxido de amónio. Isolou-se o isómero pretendido, dissolveu-se numa mistura de diclorometano com metanol e tratou-se com ácido

clorídrico (2 M e éter) para se transformar no sal: cloridrato de *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (13,3 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 460,2$  ( $M+H$ ).

### Exemplo 9

#### Dicloridrato de *N*-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



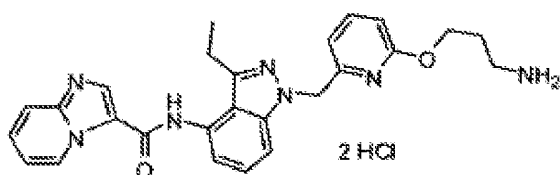
Passo A: Preparação de 2-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo: Adicionou-se a uma solução de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 17, Passo A; 50 mg, 0,121 mmol) e metanossulfonato de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilo (71 mg, 0,297 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (2 mL), carbonato de cézio (79,0 mg, 0,242 mmol). Aqueceu-se a mistura a 80-85°C durante 90 minutos. Depois de se deixar arrefecer diluiu-se a mistura com acetato de etilo e com metanol, filtrou-se e concentrou-se sob uma corrente de azoto. Purificou-se o material

utilizando cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 5 % de metanol e 1 % de trietilamina em acetato de etilo para se obter o produto 21,9 mg (33 %).

Passo B: Preparação de dicloridrato de N-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma solução de 2-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (21,9 mg, 0,0394 mmol) em acetato de etilo, ácido clorídrico (1 mL; 4 M em dioxano). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter dicloridrato de N-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (14,3 mg; 69 %). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 456,1$  (M+H).

#### Exemplo 10

Dicloridrato de N-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-

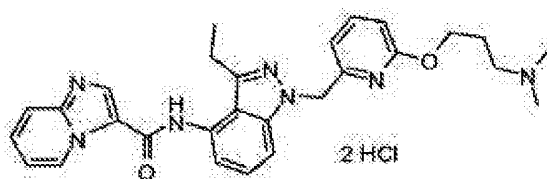


il)metil)piridin-2-iloxi)propilcarbamato de *terc*-butilo:  
Adicionou-se a uma solução de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (50 mg, 0,121 mmol) (Preparada tal como no Exemplo 17, Passo A) e metanossulfonato de 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propilo (107 mg, 0,422 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (2,0 mL), carbonato de césio (79,0 mg, 0,242 mmol). Aqueceu-se a mistura a 80-85°C durante 90 minutos. Deixou-se arrefecer a mistura e diluiu-se com acetato de etilo e com metanol. Filtrou-se a suspensão e concentrou-se sob uma corrente de azoto. Purificou-se o material utilizando cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 5 % de metanol e 1 % de trietilamina em acetato de etilo para se obter o produto (17,2 mg).

Passo B: Preparação de dicloridrato de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxy)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma solução de 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)propilcarbamato de *terc*-butilo (17,2 mg, 0,0302 mmol) em acetato de etilo, ácido clorídrico (1 mL; 4 M em dioxano). Agitou-se a mistura durante 30 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter dicloridrato de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxy)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (11,6 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 470,1$  (M+H).

### Exemplo 11

Dicloridrato de *N*-(1-((6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

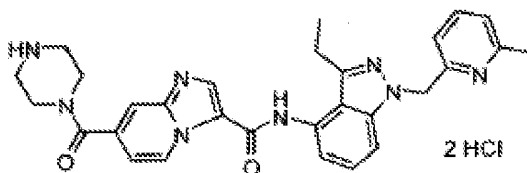


Adicionou-se a uma mistura agitada de dicloridrato de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (10 mg, 0,018 mmol) em diclorometano (1 mL), formaldeído (0,55 mg, 0,01 mmol; a 30 % em água) e triacetoxiborohidreto de sódio (20 mg, 0,092 mmol). Agitou-se a mistura durante 45 minutos à temperatura ambiente e depois filtrou-se, enxaguando com diclorometano e com metanol. Concentrou-se a solução em corrente de azoto. Purificou-se o resíduo utilizando cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 15 % de metanol e 0,5 % de hidróxido de amónio em diclorometano para se obter o produto pretendido (sob a forma de base livre), que se dissolveu em metanol/diclorometano e se tratou com ácido clorídrico 1 M em éter (0,5 mL). Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e secou-se em alto vácuo para se obter dicloridrato de *N*-(1-((6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-

3-carboxamida (1,7 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 498,1$  (M+H).

### Exemplo 12

Dicloridrato de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico:

Adicionou-se a uma solução de 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de etilo (430 mg, 0,891 mmol) (Exemplo 23) em THF/água (6 mL/1 mL), hidróxido de lítio (21,3 mg, 0,89 mmol). Aqueceu-se a mistura a 70°C com agitação, num tubo selado, durante 2 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e adicionou-se ácido clorídrico (0,45 mL, 4 M em dioxano). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter uma mistura do produto com cloreto de lítio (410 mg), que se utilizou directamente no passo seguinte.

Passo B: Preparação de 4-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-

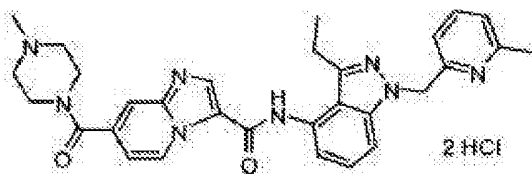
ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Adicionou-se a uma solução de ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (50 mg, 0,110 mmol) em DMF seca (0,55 mL) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (24,6 mg, 0,132 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (31,6 mg, 0,16 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (22,3 mg, 0,165 mmol) e trietilamina (23,0 µL, 0,165 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas, diluiu-se com diclorometano e metanol e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado numa corrente de azoto. Purificou-se o resíduo recorrendo a cromatografia preparativa em camada fina, eluindo com 8 % de metanol e 0,5 % de hidróxido de amónio em diclorometano para se obter o produto (10,2 mg).

Passo C: Preparação de dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma solução de 4-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carbonil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,2 mg, 0,0164 mmol) em acetato de etilo (1 mL), ácido clorídrico (1 mL; 4 M em dioxano) e agitou-se a mistura durante 45 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e secou-se em alto vácuo para se obter dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazina-1-

carbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (9,5 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 523,3$  (M+H).

### Exemplo 13

**Dicloridrato de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**

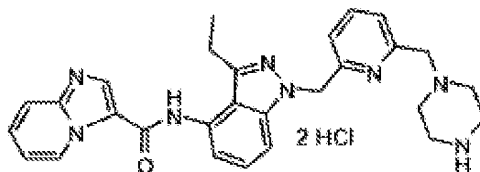


Adicionou-se a uma solução de dicloridrato de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Exemplo 12; 5 mg, 0,0084 mmol) em diclorometano/metanol (a 1:1; 1 mL), um excesso de triacetoxiborohidreto de sódio e de uma solução de formaldeído. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionaram-se em excesso mais triacetoxiborohidreto de sódio e solução de formaldeído e agitou-se a mistura durante mais 0,5 horas. Concentrou-se a mistura numa corrente de hidrogénio e purificou-se o resíduo por cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 15 % de metanol e 0,5 % de hidróxido de amónio em diclorometano para se obter o produto pretendido (forma de base livre). Dissolveu-se este material em metanol e filtrou-se. Adicionou-se ácido clorídrico ao filtrado (1 mL; 2 M em éter) e evaporou-se o solvente a uma película residual sob uma corrente de azoto.

Secou-se o material em alto vácuo para se obter dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (3,3 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 537,3$  ( $M+H$ ).

#### Exemplo 14

Dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de *N*-(1-((6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma solução de *N*-(3-etil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 24, Passo B; 40 mg, 0,095 mmol) em acetona/água (2 mL/0,5 mL) *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (44 mg, 0,19 mmol), e em seguida tetróxido de ósmio (a 2,5 % em *terc*-butanol, 15  $\mu$ L). Agitou-se a mistura durante 1 hora e depois terminou-se adicionando à mistura uma solução saturada de tiosulfato de sódio (1 mL). Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para remover a acetona e diluiu-se com diclorometano e com solução saturada de cloreto de sódio (5

mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano/isopropanol (a 10:1; 2x10 mL). Secou-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto (40 mg).

Passo B: Preparação de N-(3-etil-1-((6-formilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma suspensão de gel de sílica (200 mg) em diclorometano (1 mL), gota a gota, uma solução de periodato de sódio (202 µL, 0,13 mmol; 0,65 M em água). Agitou-se a suspensão durante 10 minutos e moeu-se a uma suspensão muito fina com a ajuda de uma espátula. Adicionou-se-lhe lentamente uma solução de N-(1-((6-(1,2-dihidroxietil)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (40 mg, 0,088 mmol) em diclorometano (1 mL). Agitou-se a suspensão durante 30 minutos, depois filtrou-se e lavou-se com diclorometano (5 mL). Concentrou-se a solução sob pressão reduzida para se obter o produto pretendido (28 mg).

Passo C: Preparação de 4-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamidol-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Adicionou-se a uma mistura de N-(3-etil-1-((6-formilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (20 mg, 0,0471 mmol) e triacetoxiborohidreto de sódio (49,9 mg, 0,236 mmol) numa mistura a 1:1 de diclorometano/metanol (1 mL) piperazina-1-

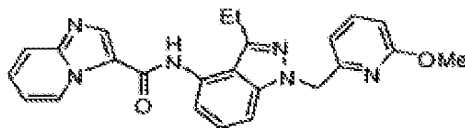
carboxilato de *terc*-butilo (10,5 mg, 0,0565 mmol). Agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo recorrendo a uma cromatografia preparativa em camada fina sobre sílica, eluindo com 12 % de metanol e 0,5 % de hidróxido de amónio em diclorometano para se obter o produto pretendido (12,6 mg).

Passo D: Preparação de dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a uma solução de 4-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo em acetato de etilo, ácido clorídrico (1 mL; 4 M em dioxano) e agitou-se a mistura durante 45 minutos. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e secou-se o material em alto vácuo para se obter o dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (12 mg). MS (APCI), varrimento de iões positivos,  $m/z = 495,3$  ( $M+H$ ).

#### **Exemplo 15**

*N*-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida





Passo A: Preparação de 6-metoxipicolinato de metilo: Adicionou-se a ácido 6-hidroxipicolínico (4,08 g, 29,3 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (100 mL) iodometano (9,16 g, 64,5 mmol) e Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,90 g, 32,3 mmol). Manteve-se a mistura reaccional às escuras, aqueceu-se a 60°C e agitou-se durante 2 dias. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, filtrou-se através de Celite® e concentrou-se para se obter o produto pretendido (4,65 g).

Passo B: Preparação de (6-metoxipiridin-2-il)metanol: Adicionou-se a 6-metoxipicolinato de metilo (4,65 g, 27,8 mmol) em Et<sub>2</sub>O (100 mL), LAH (1,06 g). Agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas. Adicionou-se Celite® (10 g), em seguida decahidrato de sulfato de sódio (5 g). Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se para proporcionar o produto pretendido (3,36 g).

Passo C: Preparação de 2-(bromometil)-6-metoxipiridina: Adicionou-se a (6-metoxipiridin-2-il)metanol (3,36 g, 24,1 mmol) em DCM (30 mL), perbromometano (12,0 g, 36,2 mmol) e trifenilfosfina (9,50 g, 36,2 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora, concentrou-se e submeteu-se a uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexano a 1:5) para se obter o produto pretendido (4,23 g).

Passo D: Preparação do 3-iodo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazole: Adicionou-se a 3-iodo-4-nitro-1H-indazole (5,01 g, 17,3 mmol) em DMF (40 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,79 g, 34,7 mmol) e 2-(bromometil)-6-metoxipiridina (4,20 g, 20,8 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas. Concentrou-se a mistura reaccional para se remover a DMF, diluiu-se com EtOAc e lavou-se com H<sub>2</sub>O e com salmoura. Secou-se a fase orgânica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexano a 1:5) proporcionou o produto pretendido (5,68 g).

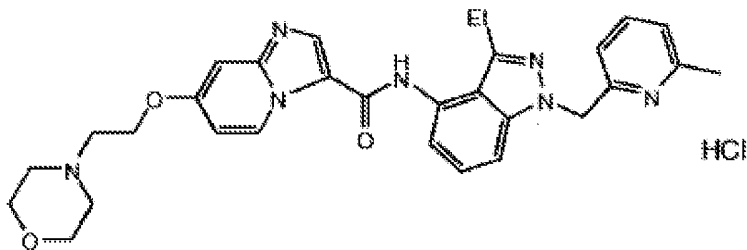
Passo E: Preparação de 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazole: Adicionou-se a 3-iodo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazole (2,65 g, 6,46 mmol) em IPA/THF (40 mL/10 mL), viniltrifluoroborato de potássio (1,30 g, 9,69 mmol), trietilamina (1,31 g, 12,9 mmol) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano (0,264 g, 0,323 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo e agitou-se durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e concentrou-se para remover o solvente. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (100 mL) e lavou-se com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, com H<sub>2</sub>O e com salmoura. Secou-se a solução (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se para se obter o produto pretendido (1,89 g).

Passo F: Preparação de 3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Adicionou-se a 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole (1,89 g, 6,09 mmol) em MeOH (60 mL) Pd(OH)<sub>2</sub>/C (a 20 %, em peso, 400 mg). Purgou-se a mistura reaccional com N<sub>2</sub> e carregou-se com H<sub>2</sub> (45 psi). Passados 45 minutos voltou a carregar-se a mistura reaccional com H<sub>2</sub> até 45 psi. Parou-se a reacção passadas 5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite®, lavou-se com MeOH (200 mL) e concentrou-se para se obter o produto pretendido (1,36 g).

Passo G: Preparação da N-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (194 mg, 1,20 mmol) em DCM (5 mL), cloreto de tionilo (2 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas e concentrou-se para se obter o sal de HCl do cloreto de acilo, ao qual se adicionaram DCE/THF (2 mL/2 mL) e 3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (211 mg, 0,747 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 70°C e agitou-se durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reaccional com DCM (20 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Secou-se a solução orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto pretendido (226 mg). MS (ES+APCI) m/z = 427 (M+H).

### Exemplo 16

Cloridrato de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação da 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Adicionou-se a 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazole (28,2 g, 95,8 mmol, Exemplo 5, passo C) em EtOH/DCM (300 mL/10 mL), hidróxido de paládio (15 g, 20 %, em peso). Purgou-se a mistura reaccional com N<sub>2</sub> e carregou-se com hidrogénio até 45 psi. Voltou a carregar-se a mistura reaccional durante a reacção até 45 psi umas 4-5 vezes, durante os primeiros 30 minutos. Passadas 2 horas, parou-se a reacção, filtrou-se a mistura através de Celite®, e lavou-se o bolo de filtração com MeOH/DCM/Et<sub>3</sub>N (1 L, a 10:1:1). Concentrou-se o filtrado e levou-se a cabo uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:3) para proporcionar o produto pretendido (22,4 g).

Passo B: Preparação de 7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio:

Passo B1: Preparação de 4-(2-morfolinetoxi)piridin-2-amina: Tratou-se 2-morfolinetanol (2,2 g, 16,8 mmol) com sódio (116 mg, 5,0 mmol) num tubo selado e agitou-se à temperatura ambiente até ficar homogêneo. Adicionou-se 4-cloropiridin-2-amina (1,1 g, 8,9 mmol) e aqueceu-se a mistura reaccional até 145°C, e agitou-se num tubo selado durante 10 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente antes de se diluir com acetato de etilo e água. Depois de se separarem as fases, extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com acetato de etilo. Por concentração em vazio obteve-se um óleo viscoso a que necessitava de uma purificação com uma coluna de sílica Biotage 40 + eluindo com 10 % de metanol/diclorometano para se obter 4-(2-morfolinetoxi)piridin-2-amina sob a forma de um óleo viscoso que solidificava quando mantido em repouso em alto vácuo (1,4 g).

Passo B2: Preparação do 7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: Dissolveu-se 4-(2-morfolinetoxi)piridin-2-amina (1,37 g, 6,14 mmol) em etanol (20 mL) num balão com fundo redondo e 250 mL de capacidade. Adicionou-se-lhe 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (a 5 % em benzeno; 30 mL; solução comercial da Toronto Research Chemicals Inc.) e aqueceu-se a mistura ao refluxo sob agitação durante 16 horas. Concentrou-se a mistura em vazio para se obter um sólido bege (1,31 g). Purificou-se este material utilizando uma coluna em sílica Biotage (25+) eluindo com um gradiente de

50 - 100 % de acetato de etilo/hexanos para um volume total de 800 mL, seguindo-se 10 % de metanol/diclorometano eluindo com mais 400 mL. O produto eluiu limpo quando se alterou para metanol/diclorometano, para se obter 7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido branco (1 g).

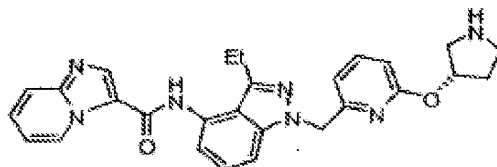
Passo B3: Preparação de 7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: Dissolveu-se 7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (1 g, 3,13 mmol) em tetrahidrofurano/água (a 4:1, 0,5 M). Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (131 mg, 3,13 mmol) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Diluiu-se a mistura com mais tetrahidrofurano e concentrou-se. Secou-se em alto vácuo durante 6 horas para se obter 7-(2-morpholinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio sob a forma de um sólido amarelo-pálido (979 mg).

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (158 mg, 0,593 mmol) em DMA (4 mL), 7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (168 mg, 0,565 mmol), HATU (430 mg, 1,13 mmol) e ácido clorídrico (0,14 mL, 4 M em dioxano). Aqueceu-se a mistura reaccional a 90°C durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura

reaccional até à temperatura ambiente, filtrou-se através de Celite® e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido sob a forma de base livre. Dissolveu-se a base livre em MeOH (2 mL) e adicionou-se-lhe HCl (0,1 mL, 4 M em dioxano). Concentrou-se a mistura para se obter o produto final sob a forma de sal cloridrato (50 mg). MS (ES+APCI) m/z = 540 (M+H).

#### Exemplo 17

**(S)-N-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de N-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a N-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (210 mg, 0,492 mmol) em THF (6 mL), ácido clorídrico (4 M em dioxano, 2 mL). Selou-se o reactor, aqueceu-se a 80°C e agitou-se durante 24 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> até pH=7. Removeram-se o THF e a H<sub>2</sub>O sob pressão reduzida. Lavou-se o sólido resultante com H<sub>2</sub>O (20 mL) e

secou-se em vazio para proporcionar o produto pretendido (198 mg).

Passo B: Preparação de (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:  
Adicionaram-se a (R)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 0.465 mmol) em DCM (2 mL) a 0°C, cloreto de metanossulfonilo (58,5 mg, 0,511 mmol) e trietilamina (56,4 mg, 0,558 mmol). Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com 5 mL de DCM, lavou-se com água e com salmoura, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se para se obter o produto final (131 mg).

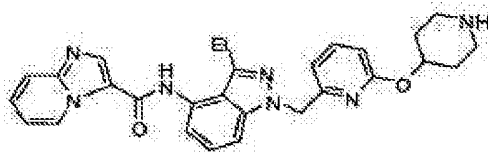
Passo C: Preparação de (S)-3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo:  
Adicionaram-se a *N*-(3-etil-1-((6-hidroxi-piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (21 mg, 0,051 mmol) em DMA (2 mL), (R)-3-(metilsulfonilo)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 0,076 mmol) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33 mg, 0,10 mmol). Selou-se o reactor, e aqueceu-se a mistura reaccional a 90°C sob agitação durante 6 horas. Removeu-se a DMA sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com EtOAc (20 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e com salmoura (5 mL), e concentrou-se. Uma cromatografia do material em bruto sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:0,5) proporcionou o produto pretendido (15 mg).



Passo D: Preparação de ((S)-N-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a (S)-3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-yl)metil)piridin-2-iloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,026 mmol) em DCM (1 mL), TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora e depois concentrou-se. Uma cromatografia do material em bruto sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 482 (M+H).

#### Exemplo 18

N-(3-etil-1-((6-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



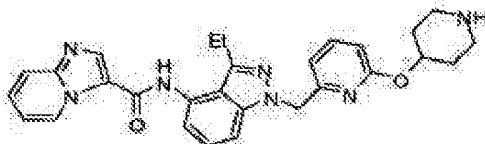
Passo A: Preparação de (3R,4R)-4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Adicionou-se a N-3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (25 mg, 0,061 mmol; preparada

consoante o Exemplo 17, Passo A) em DMA (2 mL), uma mistura (a cerca de 9:1) de (3R,4S)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparado tal como se descreveu no WO 2008/124.323) com 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (27 mg). Adicionou-se Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 mg, 0,12 mmol), e selou-se o reactor, aquecendo-se a mistura a 90°C sob agitação durante 6 horas. Removeu-se a DMA sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com EtOAc (20 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e com salmoura, e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:0,5) proporcionou o produto pretendido (12 mg). (Também se isolou o produto não fluorado, que também se isolou, e se utilizou no Exemplo 19, Passo A).

Passo B: Preparação da (N-(3-etil-1-((6-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a (3R,4R)-4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12 mg, 0,02 mmol) em DCM (1 mL), TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (7 mg). MS (ES+APCI) m/z = 514 (M+H).

### **Exemplo 19**

**N-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**

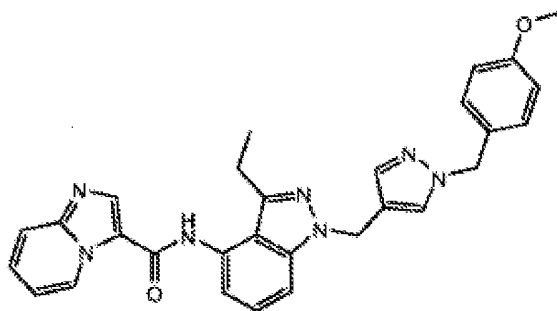


Passo A: Preparação de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo: Isolado no Exemplo 18, Passo A.

Passo B: Preparação de N-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-yl)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 mg, 0,02 mmol) em DCM (1 mL), TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora e concentrou-se. Uma cromatografia do material em bruto sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (2 mg). MS (ES+APCI) m/z = 496 (M+H).

**Exemplo 20**

**N-(3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pyrazol-4-il)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole-4-carboxilato de etilo: Adicionou-se a 1H-pirazole-4-carboxilato de etilo (5,01 g, 35,7 mmol) em DMF (60 mL), 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno (6,16 g, 39,3 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,41 g, 53,6 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas e concentrou-se sob pressão reduzida para remover a DMF. Diluiu-se o resíduo com EtOAc (100 mL), lavou-se com H<sub>2</sub>O (30 mL) e com salmoura (20 mL), secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:5) proporcionou o produto pretendido (8,31 g).

Passo B: Preparação de (1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metanol: Adicionou-se a 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole-4-carboxilato de etilo (8,31 g, 31,9 mmol) em THF (100 mL) a 0°C, hidreto de alumínio e lítio (1,45 g, 38,3 mmol). Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com Et<sub>2</sub>O (200 mL) e adicionou-se Celite® (10 g) à mistura reaccional. Arrefeceu-se a mistura a 0°C e adicionou-se-lhe cuidadosamente decahidrato de sulfato de sódio para terminar a reacção, depois filtrou-se a mistura,

e lavou-se o bolo de filtração com EtOAc (100 mL) e concentrou-se para se obter o produto pretendido (5,26 g).

Passo C: Preparação de 4-(clorometil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole: Adicionou-se a (1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metanol (5,01 g, 23,0 mmol) em DCM (20 mL), cloreto de tionilo (8 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas e concentrou-se para se obter o produto pretendido (6,37 g).

Passo D: Preparação de 3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-nitro-1H-indazole: Adicionaram-se a 3-iodo-4-nitro-1H-indazole (2,13 g, 7,37 mmol) em DMF (20 mL), cloridrato de 4-(clorometil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole (2,21 g, 8,11 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,06 g, 22,1 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com EtOAc, lavou-se com H<sub>2</sub>O, e com salmoura, e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Por cromatografia sobre gel de sílica (hexanos/EtOAc a 5:1) obteve-se o produto pretendido (2,88 g).

Passo E: Preparação de 3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Adicionaram-se a 3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-4-nitro-1H-indazole (1,13 g, 2,31 mmol) em EtOH/H<sub>2</sub>O (20 mL/5 mL), ferro (1,29 g, 23,1 mmol) e NH<sub>4</sub>Cl (0,124 g, 2,31 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C e agitou-se durante 3 horas. Concentrou-se a mistura

reaccional, diluiu-se com EtOAc (30 mL) e Et<sub>3</sub>N (5 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 30 minutos e filtrou-se através de Celite®, lavando-se o bolo de filtração com DCM/MeOH (50 mL, a 10:1). Concentrou-se o filtrado para se obter o produto pretendido (0,89 g).

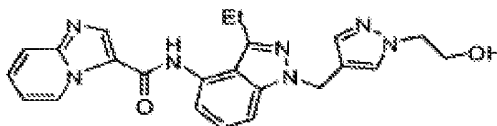
Passo F: Preparação de N-(3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,44 g, 2,7 mmol) em DCM (5 mL), cloreto de tionilo (3 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas, e concentrou-se em vazio para se obter o cloreto de acilo intermediário, ao qual se adicionaram 3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,83 g, 1,8 mmol) e DCE/THF (2 mL/2 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, diluiu-se com DCM (20 mL), e lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e com salmoura (10 mL). Secou-se a fase orgânica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto pretendido (0,56 g).

Passo G: Preparação de N-(3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionaram-se a N-(3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,59 g,

0,98 mmol) em THF/IPA (1 mL/3 mL), borato de trifluorovinilpotássio (0,20 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,20 g, 2,0 mmol) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(dienilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano (0,080 g, 0,098 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 86°C e agitou-se durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, concentrou-se sob pressão reduzida, e triturou-se com Et<sub>2</sub>O (30 mL) para se obter o produto vinílico em bruto, ao qual se adicionaram hidróxido de paládio sobre carbono (a 20 %, em peso, 0,27 mmol) e MeOH (20 mL). Purgou-se o reactor com N<sub>2</sub> três vezes e aplicou-se ao sistema um balão com H<sub>2</sub> durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite®, lavou-se com MeOH (20 mL), e concentrou-se para se obter o produto (0,32 g). MS (ES+APCI) m/z = 506 (M+H).

### Exemplo 21

**N-(3-etil-1-((1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de N-(1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a N-(3-etil-1-((1-(4-

metoxibenzil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (320 mg, 0,633 mmol; preparada tal como no Exemplo 20) em TFA (2 mL), Et<sub>3</sub>SiH (2 mL). Selou-se a mistura reaccional e aqueceu-se a 90°C durante 3 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e uma cromatografia sobre gel de sílica (MeOH/DCMMH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (176 mg).

Passo B: Preparação de *N*-(1-((1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionaram-se a *N*-(1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmol) em DMF (5 mL), (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (37 mg, 0,16 mmol), hidrato de hidróxido de cézio (17 mg, 0,10 mmol) e peneiros moleculares de 4 Ångstrom (2 g). Agitou-se então a mistura reaccional durante 3 horas e depois concentrou-se. Uma purificação por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto pretendido (16 mg).

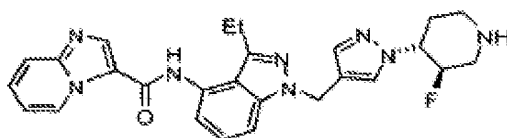
Passo C: Preparação de *N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxietil)-1*H*pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a *N*-(1-((1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (15 mg, 0,028 mmol) em MeOH (2 mL) ácido clorídrico concentrado (5 gotas). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas e concentrou-se. Por



cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) obteve-se o produto pretendido (8 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 430 (M+H).

### Exemplo 22

#### *N*-(3-etil-1-((1-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

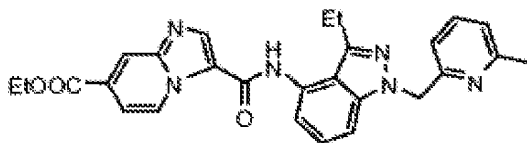


Passo A: Preparação de (3*R*,4*R*)-4-(4-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamido)-1-*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidina-1 carboxilato de *terc*-butilo: Adicionaram-se a *N*-(1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (40mg, 0,10 mmol; preparada consoante o Exemplo 21, Passo A) em DMA (5 mL), hidreto de sódio (7,5 mg, 0,31 mmol) e uma mistura (a cerca de 9:1) de (3*R*,4*S*)-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparado tal como no WO 2008/124.323) e 4-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (62 mg). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C e agitou-se durante 3 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto (21 mg).

Passo B: Preparação de N-(3-etil-1-((1-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida]: Adicionou-se (3R,4R)-4-(4-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7 mg, 0,01 mmol) em DCM (2 mL), TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, concentrou-se a submeteu-se a uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) para se obter o produto final (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 487 (M+H).

### Exemplo 23

3-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de etilo



Passo A: Preparação de 2-cloro-3-oxopropanoato de benzilo: Adicionaram-se gota a gota, a *terc*-butóxido de potássio (141 mL, 141 mmol), a 0°C, uma solução de 2-cloroacetato de benzilo (26,8 g, 141 mmol) e formato de etilo (11,6 mL, 141 mmol) em Et<sub>2</sub>O (45 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura ambiente e agitou-se

durante 16 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se com água fria (100 mL). Dissolveu-se o sal de potássio em H<sub>2</sub>O (50 mL) e acidificou-se a solução com HCl concentrado até pH=4, num banho frio. Extraiu-se a solução com éter e secou-se a fase orgânica (MgSO<sub>4</sub>) e concentrou-se para se obter o produto em bruto. Removeu-se uma impureza com menor ponto de ebulição por destilação em vazio (a 90°C, 5 mm de Hg) e utilizou-se directamente o resíduo no passo seguinte.

Passo B: Preparação de imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxilato de 3-benzilo e 7-etilo: Adicionou-se a 2-aminoisonicotinato de etilo (2,35 g, 14,1 mmol) em t-BuOH (30 mL), 2-cloro-3-oxopropanoato de benzilo (6,01 g, 28,3 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 75°C e agitou-se durante 4 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 5:1) obteve-se o produto (3,12 g).

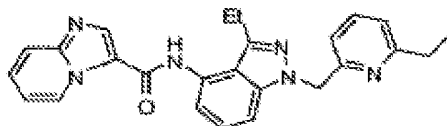
Passo C: Preparação de cloridrato do ácido 7-(etoxicarbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico: Adicionou-se a imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxilato de 3-benzilo e 7-etilo (2,12 g, 6,54 mmol) em EtOH/DCM (30 mL/5 mL), paládio sobre carbono (a 10 %, em peso, 0,752 mmol). Purgou-se o sistema com N<sub>2</sub> e depois com H<sub>2</sub>. Ligou-se um balão de H<sub>2</sub> à mistura reaccional durante 5 horas. Filtrou-se a mistura reaccional através de Celite®, lavou-se com DCM/MeOH/AcOH (a 10:1:0,1) e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionou-se ácido clorídrico (2 mL, 4 M

em 1,4-dioxano) ao resíduo, que se voltou a concentrar mais uma vez sob pressão reduzida para se remover o AcOH e se obter o produto sob a forma do seu sal cloridrato (1,36 g).

Passo D: Preparação de 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxilato de etilo:  
Adicionou-se ao cloridrato do ácido 7-(etoxicarbonil)-imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (501 mg, 1,85 mmol) em NMP (10 mL), trietilamina (468 mg, 4,63 mmol). A suspensão transformou-se numa solução límpida. Adicionou-se à mistura reaccional gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (474 mg, 1,94 mmol). Obteve-se uma suspensão leitosa ao fim de 10 minutos. Agitou-se a mistura durante mais 30 minutos. Adicionou-se 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (444 mg, 1,67 mmol) numa só porção à mistura reaccional. Selou-se a mistura e aqueceu-se a 75°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida para se remover NMP. Diluiu-se o resíduo com EtOAc/H<sub>2</sub>O (20 mL/10 mL). Lavou-se a fase orgânica com H<sub>2</sub>O (5 mL) e com salmoura (5 mL), secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrou-se. Uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexano de 5:1 a 10:1), proporcionou o produto final (665 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 483 (M+H).

#### **Exemplo 24**

**N-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de trifluorometanossulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo: Adicionou-se N-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (110 mg, 0,267 mmol; preparado tal como no Exemplo 17, Passo A) em DMF (6 mL), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanossulfonamida (114 mg, 0,320 mmol) e trietilamina (35,1 mg, 0,347 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C durante 16 horas. Removeu-se a DMF sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com EtOAc (20 mL) e lavou-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) e com salmoura (5 mL). Concentrou-se a fase orgânica, e purificou-se o material em bruto por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc) para se obter o produto pretendido (128 mg).

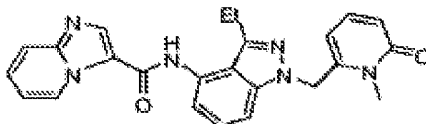
Passo B: Preparação de N-(3-etil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a trifluorometanossulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo (100 mg, 0,184 mmol) em IPA/THF (3 mL/1 mL)

trifluoro(vinil)borato de potássio (36,9 mg, 0,275 mmol), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano (15,0 mg, 0,0184 mmol) e trietilamina (37,2 mg, 0,367 mmol). Selou-se o reactor a aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Filtrou-se o resíduo através de uma altura de gel de sílica lavando com EtOAc. Concentrou-se a solução para se obter o produto (72 mg).

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a N-(3-etil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (11 mg, 0,026 mmol) em MeOH (3 mL), paládio sobre carbono (a 10 %, em peso, 8 mg). Purgou-se a mistura reaccional com N<sub>2</sub> por três vezes e depois purgou-se com H<sub>2</sub>. Ligou-se um balão de H<sub>2</sub> à mistura reaccional. Agitou-se a mistura durante uma hora e filtrou-se através de uma altura de gel de sílica. Lavou-se o bolo de filtração com MeOH (20 mL). Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) para se obter o produto final (6 mg). MS (ES+APCI) m/z = 425 (M+H).

## **Exemplo 25**

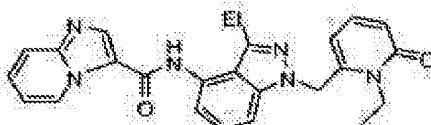
**N-(3-Etil-1-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Adicionaram-se a N-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-carboxamida (11 mg, 0,027 mmol; preparada tal como no Exemplo 17, Passo A) em DMF (2 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 mg, 0,053 mmol) e iodometano (19 mg, 0,13 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora e concentrou-se sob pressão reduzida para se remover a DMF. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto pretendido (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 427 (M+H).

**Exemplo 26**

**N-(3-Etil-1-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**

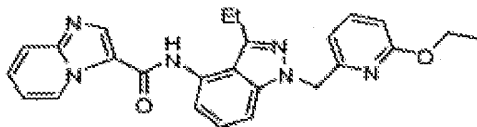


Adicionaram-se a N-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-

carboxamida (11 mg, 0.027 mmol; preparada tal como no Exemplo 17, Passo A) em DMF (2 mL),  $K_2CO_3$  (7,4 mg, 0,053 mmol) e iodoetano (21 mg, 0,13 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas e depois concentrou-se sob pressão reduzida para se remover a DMF. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto final (2 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 441 (M+H). Também se isolou o produto alquilado em O (Veja-se o Exemplo 27).

#### Exemplo 27

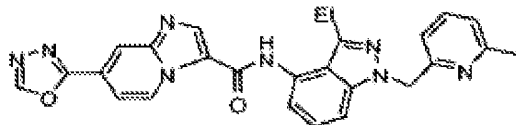
*N*-(1-((6-Etoxipiridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Isolou-se este produto (2 mg) no Exemplo 26, Passo A. MS (ES+APCI)  $m/z$  = 441 (M+H).

#### Exemplo 28

*N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida





Passo A: Preparação de ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxílico:

Adicionou-se a 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxilato de etilo (430 mg, 0,891 mmol; preparado tal como no Exemplo 23) em THF/H<sub>2</sub>O (6 mL/1 mL), hidróxido de lítio (21,3 mg, 0,891 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura reaccional a 70°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe HCl (0,45 mL, 4 M em dioxano). Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (410 mg, misturado com HCl).

Passo B: Preparação de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidrazinecarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionaram-se a 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ylcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxílico (250 mg, 0,550 mmol) em DMF (5 mL), hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo (80,0 mg, 0,605 mmol), cloridrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (116 mg, 0,605 mmol), hidrato de 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol (92,7 mg, 0,605 mmol) e trietilamina (66,8 mg, 0,660 mmol). Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro e concentrou-se sob pressão reduzida para se remover a DMF. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH 10:1) proporcionou o 2-(3-(3-

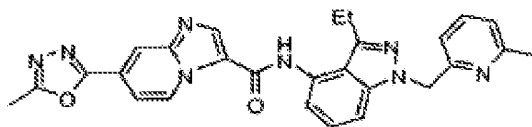
etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carbonil)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (188 mg), ao qual se adicionou TFA/DCM (2 mL/3 mL). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e concentrou-se para se obter o produto sob a forma do seu sal com TFA (156 mg).

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionou-se a N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidrazinacarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (15 mg, 0,0320 mmol), trimetoximetano (340 mg, 3,20 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura reaccional a 110°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto final (5 mg). MS (ES+APCI)  $m/z = 479$  (M+H).

### Exemplo 29

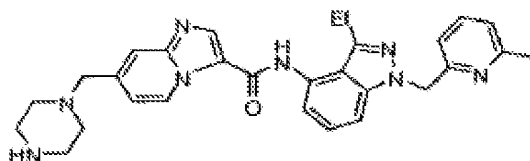
N-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Adicionou-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidrazinacarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (15 mg, 0,0320 mmol; preparada tal como no Exemplo 28, passo B) 1,1,1-trietoxietano (519 mg, 3,20 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura reaccional a 110°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto final (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 493 (M+H).

### Exemplo 30

*N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H* indazol-4-il)-7-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:

Adicionou-se a 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxilato de etilo (201 mg, 0,417 mmol; preparado tal como no Exemplo 23) em THF (20 mL), hidreto de alumínio e lítio (47,4 mg,

1,25 mmol). Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro, terminou-se adicionando-lhe decahidrato de sulfato de sódio, filtrou-se através de Celite® e lavou-se o bolo de filtração com EtOAc. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obter o produto (156 mg).

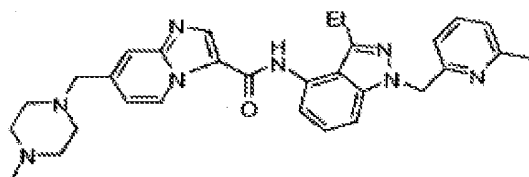
Passo B: Preparação de 4-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo: Adicionou-se a N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (40 mg, 0,091 mmol) em DCM (3 mL), cloreto de metanossulfonilo (21 mg, 0,18 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, diluiu-se com DCM (10 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 mL) e com salmoura (3 mL). Concentrou-se a fase orgânica sob pressão reduzida a um resíduo, ao qual se adicionaram DMF (2 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0,27 mmol) e piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51 mg, 0,27 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para se remover a DMF. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH) proporcionou o produto (22 mg).

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a 4-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)metil)piperazina-

1-carboxilato de *terc*-butilo (11 mg, 0,018 mmol) em DCM (1 mL), TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto final (6 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 509 (M+H).

### Exemplo 31

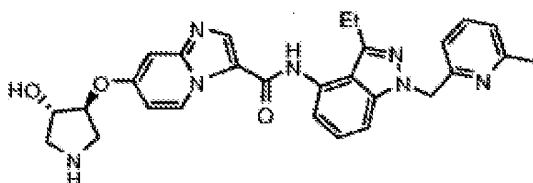
**N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida**



Adicionou-se a N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (4 mg, 0,0079 mmol; preparada tal como no Exemplo 30) em MeOH/DCM (1 mL/0,5 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,0 mg, 0,024 mmol) e HCHO (sob a forma de uma solução aquosa a 35 %) (2,4 mg, 0,079 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto final (3 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 523 (M+H).

### Exemplo 32

***N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-yl)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de (3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Adicionou-se a (3*S*,4*S*)-pirrolidina-3,4-diol (800 mg, 7,76 mmol) em DCM (20 mL), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,69 g) e trietilamina (0,79 g). Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:1) proporcionou o produto (356 mg).

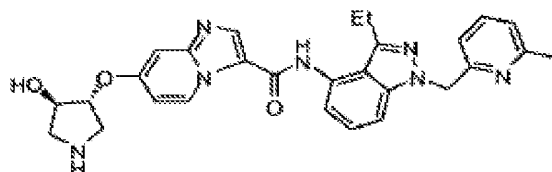
Passo B: Preparação do (3*S*,4*S*)-3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo: Adicionou-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (32 mg, 0,075 mmol; preparado tal como no Exemplo 74, Passo A) em THF/*t*-BuOH (1 mL/1 mL), (3*S*,4*S*)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (61 mg, 0,30 mmol) e *terc*-butóxido de potássio (67 mg, 0,60 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional com micro-ondas a 100°C durante 50

minutos, e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto em bruto (42 mg).

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a (3*S*,4*S*)-3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (22 mg, 0,036 mmol) em DCM (1 mL), TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora, e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 512 (M+H).

### Exemplo 33

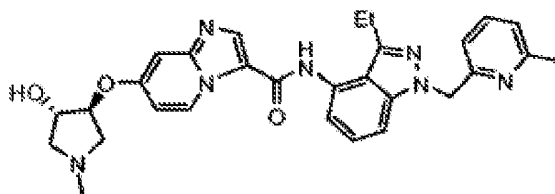
N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Preparado de acordo com o método do Exemplo 32 partindo de (3R,4R)-pirrolidina-3,4-diol no Passo A. MS (ES+APCI)  $m/z$  = 512 (M+H).

#### Exemplo 34

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

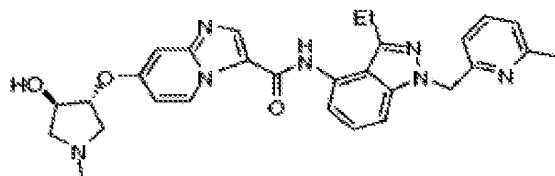


Adicionou-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (11 mg, 0.022 mmol; preparada tal como no Exemplo 32) em MeOH/DCM (1 mL/0,5 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23 mg, 0,11 mmol) e HCHO (sob a forma de uma solução aquosa a 35 %) (6,5 mg, 0,22 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto final (3 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 526 (M+H).

#### Exemplo 35



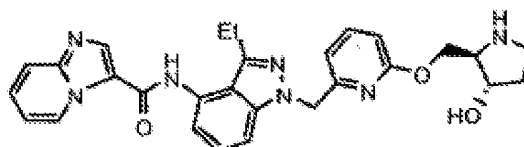
***N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida**



Adicionaram-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (11 mg, 0,022 mmol; preparada tal como no Exemplo 33) em MeOH/DCM (1 mL/0,5 mL), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23 mg, 0,11 mmol) e HCHO (sob a forma de uma solução aquosa a 35 %) (6,5 mg, 0,22 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 526 (*M*+*H*).

**Exemplo 36**

***N*-(3-etil-1-((6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida**



Passo A: Preparação de ácido (2R,3S)-1-(*terc*-butoxycarbonyl)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico:

Adicionou-se a ácido (2R,3S)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (3,12 g, 23,8 mmol) em dioxano/H<sub>2</sub>O (40 mL/20 mL), hidróxido de sódio (1,90 g, 47,6 mmol), e em seguida adicionou-se-lhe gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (6,23 g, 28,6 mmol) em dioxano (10 mL). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com EtOAc (50 mL) e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de NaOH a 10 % (30 mL). Acidificou-se o conjunto das fases aquosas com HCl concentrado, até pH=2. Extraiu-se a fase aquosa com DCM. Secou-se o conjunto das fases orgânicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se para se obter o produto em bruto (4,8 g).

Passo B: Preparação de ácido (2R,3S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-carboxílico: Adicionaram-se a ácido (2R,3S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (4,812 g, 20,81 mmol) em DMF (30 mL) a 0°C, *terc*-butilclorodimetilsilano (9,409 g, 62,43 mmol) e trietilamina (10,53 g, 104,0 mmol). Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas. Diluiu-se a mistura com EtOAc (50 mL) e com NaOH a 10 % (30 mL), e separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com NaOH a 10 %. Acidificou-se o conjunto das fases aquosas com HCl concentrado até pH=2. Extraiu-se a fase aquosa com DCM. Secou-se o conjunto das fases

orgânicas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto 6,86 g).

Passo C: Preparação de (2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: Adicionou-se cuidadosamente o ácido (2R,3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-carboxílico (6,86 g, 19,9 mmol) em  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 mL) a 0°C, hidreto de alumínio e lítio (0,754 g, 19,9 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e removeu-se o banho de arrefecimento. Continuou a agitar-se à temperatura ambiente durante 3 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) e voltou a arrefecer-se a 0°C. Adicionou-se decahidrato de sulfato de sódio até não ocorrer mais nenhuma efervescência. Filtrou-se a mistura, lavou-se com EtOAc (100 mL), e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto (4,65 g).

Passo D: Preparação de (2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: Adicionaram-se a uma suspensão de N-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (26 mg, 0,0630 mmol; preparada tal como no Exemplo 17, Passo A) em THF (5 mL), (2S,3S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (62,7 mg, 0,189 mmol),

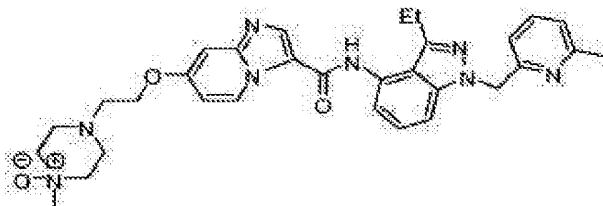
trifenilfosfina (54,6 mg, 0,208 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (81,9 µL, 0,208 mmol). A suspensão transformou-se numa solução límpida, que se agitou durante 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, e uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto misturado com óxido de trifenilfosfina (65,6 mg).

Passo E: Preparação de N-(3-etil-1-((6-(((2R,3S)-3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida:

Adicionou-se a (2S,3S)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (66 mg, 0,091 mmol) em MeOH (2 mL), HCl (4 M em dioxano, 1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora. Concentrou-se a mistura e uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto final (22 mg). MS (ES+APCI) m/z = 512 (M+H).

### **Exemplo 37**

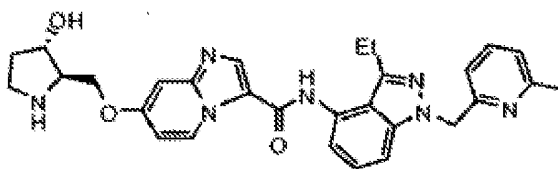
1-Óxido de 4-(2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina



Adicionou-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (25 mg, 0,045 mmol; preparado de acordo com o Exemplo 45) em DCM (3 mL) a 0°C, ácido metacloroperbenzóico (7,8 mg, 0,032 mmol). Agitou-se a mistura reaccional a 0°C durante uma hora. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) obteve-se o produto final (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 569 (M+H).

### Exemplo 38

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

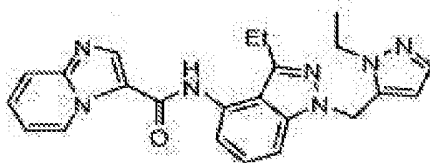


Adicionaram-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (preparada tal como no Exemplo 74, Passo A; 25 mg, 0,058 mmol) em THF/*t*-BuOH (2 mL/2 mL), (2*R*,3*S*)-3-

(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (97 mg, 0,29 mmol) e *t*-butóxido de potássio (65 mg, 0,58 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura reaccional com micro-ondas a 100°C durante 2 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) obteve-se o produto intermediário, ao qual se adicionou DCM/TFA (2 mL/1 mL). Agitou-se a mistura durante 30 minutos, e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0.1) proporcionou o produto final (10 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 526 (M+H).

### Exemplo 39

#### *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 1*H*-pirazole-5-carboxilato de etilo: Adicionou-se a ácido 1*H*-pirazole-5-carboxílico (8,21 g, 73,2 mmol) em EtOH (100 mL), ácido sulfúrico concentrado (21,6 g, 220 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 16 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com EtOAc (200 mL) e adicionou-se-lhe uma solução aquosa 2 N de NaOH até pH=8.

Separaram-se as fases e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) e com salmoura (20 mL), secou-se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentrou-se para se obter o produto (6,36 g).

Passo B: Preparação de 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo: Adicionaram-se a 1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (2,31 g, 16,5 mmol) em DMF (20 mL), 1-(clorometil)-4-metoxibenzeno (2,58 g, 16,5 mmol) e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,28 g, 16,5 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 5 horas, diluiu-se com EtOAc e lavou-se com água. Concentrou-se a fase orgânica, e por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:2) obteve-se o produto (1,8 g).

Passo C: Preparação de (1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metanol: Adicionou-se a 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (1,81 g, 6,95 mmol) em THF (20 mL) a 0°C, hidreto de alumínio e lítio (0,317 g, 8,34 mmol). Removeu-se o banho frio. Agitou-se a mistura reaccional durante 5 horas, diluiu-se com  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) e adicionou-se Celite® (5 g) à mistura reaccional. Arrefeceu-se a mistura a 0°C e adicionou-se cuidadosamente decahidrato de sulfato de sódio para terminar a reacção. Filtrou-se a mistura e lavou-se com EtOAc (100 mL). Concentrou-se a solução sob pressão reduzida para se obter o produto (1,36 g).

Passo D: Preparação de 5-(bromometil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole: Adicionaram-se a (1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metanol (1,36 g, 6,23 mmol) em DCM (10 mL) a 0°C, perbromometano (3,10 g, 9,35 mmol) e trifenilfosfina (2,45 g, 9,35 mmol). Removeu-se o banho frio. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexanos a 1:3) proporcionou o produto (1,56 g).

Passo E: Preparação de 3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-1H-indazole: Adicionaram-se a 3-iodo-4-nitro-1H-indazole (1,55 g, 5,37 mmol) em DMF (20 mL), 5-(bromometil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazole (1,51 g, 5,37 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,11 g, 8,06 mmol). Agitou-se a mistura reaccional de um dia para o outro, diluiu-se com EtOAc (100 mL), lavou-se com H<sub>2</sub>O e com salmoura (10 mL), e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (Hexanos/EtOAc a 5:1) proporcionou o produto pretendido (2,35 g).

Passo F: Preparação do 1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazole: Adicionaram-se a 3-iodo-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-1H-indazole (2,35 g, 4,80 mmol) em THF/IPA (10 mL/30 mL) borato de trifluorovinilpotássio (0,965 g, 7,20 mmol), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com diclorometano



(0,392 g, 0,480 mmol) e trietilamina (0,972 g, 9,61 mmol). Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 16 horas, diluiu-se com EtOAc (100 mL), lavou-se com H<sub>2</sub>O e com salmoura, depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (hexanos/EtOAc a 5:1) proporcionou o produto (1,61 g).

Passo G: Preparação de N-(3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se a 1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazole (0,86 g, 2,2 mmol) em EtOH/DCM (20 mL/2 mL), hidróxido de paládio sobre carbono (400 mg, a 20 % em peso). Purgou-se a mistura reaccional com azoto e com hidrogénio, cada um deles por três vezes. Agitou-se então a mistura sob hidrogénio durante 3 horas. Filtrou-se a mistura reaccional, lavou-se com MeOH/DCM (a 10:1, 50 mL) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto, 3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina. Adicionou-se a ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,43 g, 2,7 mmol) em DCE (5 mL), cloreto de tionilo (1,3 g, 11 mmol). Agitou-se a suspensão durante uma hora. Concentrou-se então a mistura reaccional sob pressão reduzida e secou-se em vazio durante 30 minutos. Voltou a suspender-se o cloreto de acilo resultante em THF/DCE (5 mL/5 mL), e adicionou-se-lhe a 3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina anteriormente preparada. Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante três horas. Arrefeceu-se

a mistura até à temperatura ambiente, diluiu-se com DCM (20 mL), lavou-se com solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e com salmoura (10 mL), e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) proporcionou o produto (0,36 g).

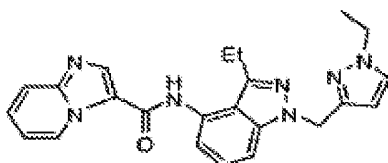
Passo H: Preparação de  $N$ -(1-((1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Colocou-se a  $N$ -(3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (400 mg, 0,791 mmol) em TFA (4 mL) e  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2 mL). Aqueceu-se a mistura a 80°C durante 3 horas, e depois a 100°C durante mais 2 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida a um resíduo. Uma purificação por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:2) proporcionou o produto (197 mg).

Passo I: Preparação de  $N$ -(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionaram-se a  $N$ -(1-((1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (40 mg, 0,10 mmol) em DMF seca (519  $\mu\text{L}$ , 0,10 mmol), bromoetano (11 mg, 0,10 mmol), hidrato de hidróxido de cério (17 mg, 0,10 mmol) e peneiros moleculares de 4 Ångstrom. Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora, filtrou-se num Acrodisk, lavou-se com DCM e com MeOH, e concentrou-se numa corrente de azoto, a um resíduo. Uma cromatografia preparativa em camada fina eluindo com 10 % de MeOH e 0,5 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  em  $\text{CHCl}_3$  proporcionou o produto

pretendido (2 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 414 (M+H). (O outro regioisómero, *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida, também foi isolado e utilizou-se no Exemplo 40).

#### Exemplo 40

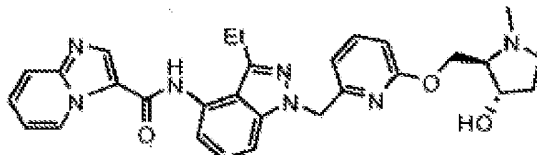
***N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida**



Adicionaram-se a *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-yl)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (40 mg, 0,10 mmol; preparada tal como no Exemplo 39, Passo H) em DMF seca (519  $\mu$ L, 0,10 mmol), bromoetano (11 mg, 0,10 mmol), hidrato de hidróxido de cério (17 mg, 0,10 mmol) e peneiros moleculares de 4 Ångstrom. Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora, filtrou-se num Acrodisk, lavou-se com DCM e com MeOH, e concentrou-se sob uma corrente de azoto, a um resíduo. Uma cromatografia preparativa em camada eluindo com 10 % de MeOH e 0,5 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  em  $\text{CHCl}_3$  proporcionou o produto final (10 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 414 (M+H).

#### Exemplo 41

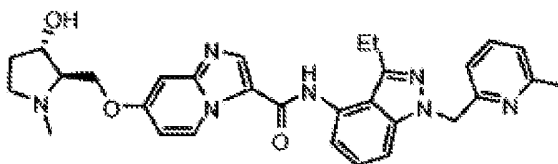
*N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Adicionaram-se a *N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (5 mg, 0,0098 mmol; preparada tal como no Exemplo 36) em MeOH (1 mL), HCHO sob a forma de uma solução aquosa a 35 % (16 mg, 0,20 mmol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10 mg, 0,049 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) para se obter o produto final (4 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 526 (*M*+*H*).

**Exemplo 42**

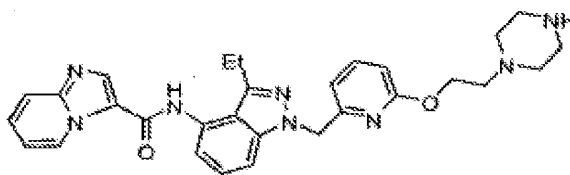
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Adicionaram-se a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (5 mg, 0,0095 mmol; Exemplo 38), em MeOH (1 mL), HCHO (sob a forma de uma solução aquosa a 35 %) (7,7 mg, 0,095 mmol) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10 mg, 0,048 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e concentrou-se sob pressão reduzida. Uma purificação por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto final (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 540 (M+H).

#### Exemplo 43

***N*-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida**

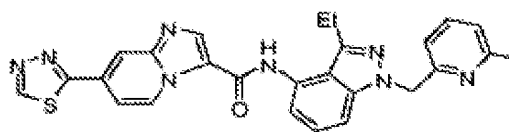


Adicionaram-se a uma suspensão de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (26 mg, 0,0630 mmol; preparada tal como no Exemplo 17, Passo A) em THF (5 mL), 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (43,6 mg, 0,189 mmol), trifetilfosfina (41,3 mg, 0,158 mmol) e azodicarboxilato de dietilo (62,0  $\mu$ L, 0,158 mmol). A suspensão transformou-se numa solução límpida que se agitou

durante 16 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) para se obter o intermediário 4-(2-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)etil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butil misturado com óxido de trifenilfosfina, a que se adicionou DCM/TFA (2 mL/1 mL). Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos e concentrou-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) proporcionou o produto pretendido (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 525 (M+H).

#### Exemplo 44

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-thiadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação of *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-formilhidrazinecarbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionaram-se a ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoyl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmol; preparado tal como no Exemplo 28, Passo A) em

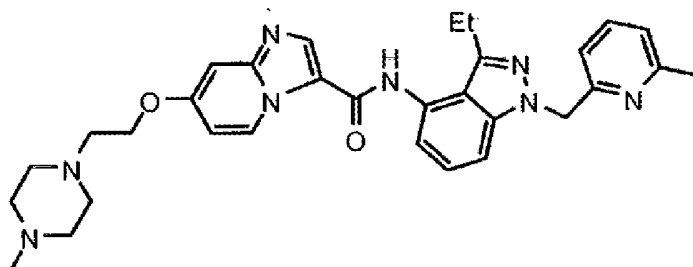
DMF, formohidrazida (6,9 mg, 0,11 mmol), cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,11 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (15 mg, 0,11 mmol) e trietilamina (17 mg, 0,17 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas à temperatura ambiente, diluiu-se com DCM (30 mL), lavou-se com H<sub>2</sub>O, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com Et<sub>2</sub>O (30 mL) para se obter o produto (20 mg).

Passo B: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1,3,4-thiadiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida:

Adicionaram-se a N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-formilhidrazinacarbonil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (36 mg, 0,073 mmol) em tolueno/dioxano (1 mL/1 mL), hexametildissiloxano (71 mg, 0,44 mmol) e P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (81 mg, 0,36 mmol). Selou-se o reactor e aqueceu-se a mistura reaccional com micro-ondas a 110°C durante 3 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) para se obter o produto final (1,5 mg). MS (ES+APCI) m/z = 495 (M+H).

#### **Exemplo 45**

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 2-(bromometil)-6-metilpiridina: A uma solução arrefecida com gelo de (6-metilpiridin-2-il)metanol (400 mg, 3,25 mmole) em diclorometano (16 mL) sob uma atmosfera de azoto seco foi adicionada trifenilfosfina (1278 mg, 4,87 mmole) e tetrabrometo de carbono (1616 mg, 4,87 mmole). A mistura foi agitada durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica, eluindo com 2-4 % de metanol em diclorometano para se obter 2-(bromometil)-6-metilpiridina sob a forma de óleo (402 mg).

Passo B: Preparação de 3-iodo-4-nitro-1H-indazol: Uma solução de 4-nitro-1H-indazol (50,0 g; 306 mmole) em *N,N*-dimetilformamida (600 mL) foi arrefecida a 5°C sob uma atmosfera de azoto com agitação. Adicionou-se hidróxido de potássio em pó (68,8 g; 1226 mmole). Uma solução de iodo (156 g; 613 mmole) em DMF (200 mL) foi adicionada lentamente à mistura reaccional durante 2 horas mantendo a temperatura entre 5 e 10°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 24 horas. Foram adicionados mais iodo (39,0 g;



153,2 mmole) e hidróxido de potássio (17,2 g; 306,5 mmole). A mistura foi agitada a 25°C durante mais 12 horas. A mistura reaccional foi adicionada a uma solução aquosa de bissulfito de sódio (solução a 10 %; 3300 mL) com agitação. O precipitado resultante foi recolhido através de filtração e lavado com água. O material foi seco numa estufa de vácuo a 40°C. O material foi dissolvido em diclorometano/metanol (10:1; 1,5 L) e filtrado através de Celite® para remover impurezas inorgânicas. A concentração da solução sob vácuo deu origem a 3-iodo-4-nitro-1*H*-indazol sob a forma de sólido amarelo (75 g).

Passo C: Preparação de 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A uma solução de 3-iodo-4-nitro-1*H*-indazol (172 mg, 0,596 mmole) em *N,N*-dimetilformamida seca (3 mL) sob uma atmosfera de azoto seco adicionou-se 2-(bromometil)-6-metilpiridina (122 mg, 0,656 mmole) e carbonato de potássio (165 mg, 1,19 mmole) com agitação magnética. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reaccional foi diluída com água (20 mL) e extraída para acetato de etilo. As fases orgânicas foram combinadas, lavou-se com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se em sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O material resultante foi purificado usando cromatografia preparative em sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (3:1) para se obter 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (213 mg).

Passo D: Preparação de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol: Adicionou-se a um reactor 3-iodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (216 mg, 0,548 mmole) e trifluoro(vinil)borato de potássio (156 mg, 1,64 mmole). Foram adicionados isopropanol (2 mL) e tetrahidrofurano (0,5 mL). Fez-se borbulhar árgon através da mistura durante 20 minutos. Foram adicionados trietilamina (229 µL, 1,64 mmole) e complexo de diclorometano com dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (44,8 mg, 0,0548 mmole). O frasco foi fechado e a mistura foi aquecida a 90-100°C durante 3 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e filtrou-se através de papel de filtro em fibra de vidro, lavagens com acetato de etilo. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (30 mL) e lavado com água (10 mL). A solução foi seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para se obter 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol sob a forma de óleo (141 mg).

Passo E: Preparação de 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Uma mistura de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol (161 mg, 0,547 mmole) e hidróxido de paládio a 20 % em carvão (38,4 mg, 0,0547 mmole) foi agitada em metanol (3 mL) sob uma atmosfera de hidrogénio durante 3 horas. A mistura foi diluída com metanol e filtrada papel de filtro em fibra de vidro. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para

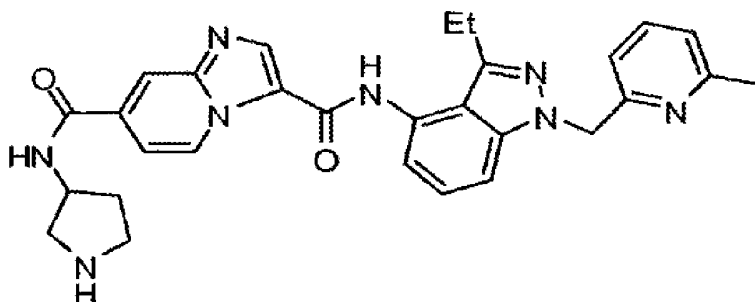
se obter 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (142 mg).

Passo F: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: A uma solução arrefecida (banho gelo/água) de 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,080 g; 0,30 mmole) em THF anidro (2 mL) sob azoto adicionou-se gota a gota LHMDs (solução em THF a 1,0 M ; 0,32 mmole). A mistura foi agitada com arrefecimento durante 10 minutos e foi posteriormente adicionada a uma solução de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de etilo (Preparação D) em THF anidro (2 mL) com arrefecimento gelo/água. Adicionou-se um excesso de solução aquosa saturada de cloreto de amónio para cessar a reacção. A mistura foi extraída com DCM. A fase aquosa foi posteriormente alcalinizada através da adição de solução aquosa saturada de carbonato de sódio e extraída múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina em sílica, eluindo com DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (100:8:1). A purificação por cromatografia de camada fina do material isolado foi repetida sob as mesmas condições para proporcionar N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-

il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (53 mg). MS (ES+APCI)  $m/z = 553,1$  (M+H).

#### Exemplo 46

N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7-(pirrolidino-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida

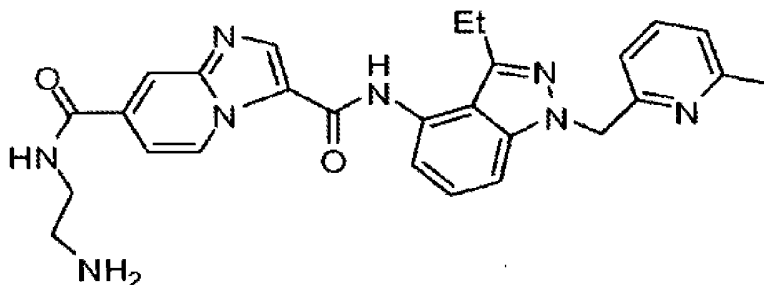


A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmole; preparado tal como no Exemplo 28, Passo A) em DMF (2 mL) adicionou-se di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmole). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se 3-aminopirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo de (32 mg, 0,17 mmole) à mistura reaccional. A mistura foi fechada e aquecida a 70°C durante 2 horas e arrefecida até à temperatura ambiente. A DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O. O sólido acastanhado resultante foi dissolvido em DCM (1 mL).

Adicionou-se TFA (1 mL) à solução em DCM. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos e foi posteriormente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 523 (M+H).

#### Exemplo 47

N7-(2-aminoetil)-N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida

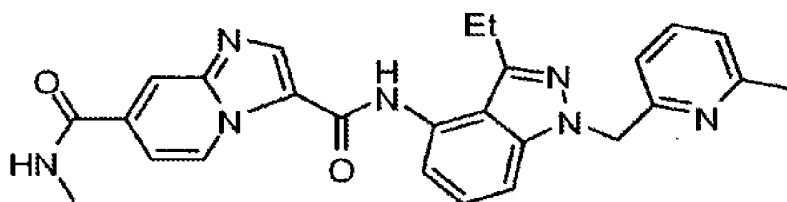


A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmole; preparado tal como no Exemplo 28, Passo A) em DMF (2 mL) adicionou-se di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmole). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se à mistura 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (27 mg, 0,17 mmole). Selou-se o reactor e a mistura foi aquecida a 70°C durante 2 horas. A mistura foi

arrefecida à temperatura ambiente. A DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O. O sólido acastanhado resultante foi dissolvido em DCM (1 mL). Adicionou-se TFA (1 mL) à solução. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos e foi posteriormente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para se obter o produto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 497 (M+H).

#### Exemplo 48

**N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7-metilimidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida**

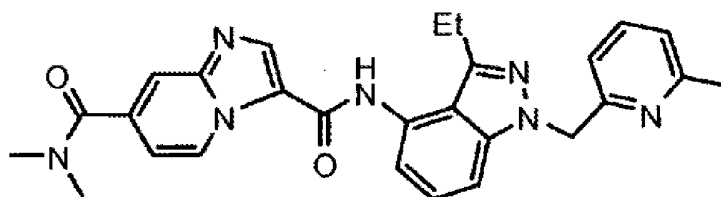


A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoíl)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmole; preparado tal como no Exemplo 28, Passo A) em DMF (2 mL) adicionou-se di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmole). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se metanamina (286 µL, 0,57 mmole) à mistura reaccional. Selou-se o reactor e a mistura foi

aquecida a 70°C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente. A DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar o produto final (13 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 468 (M+H).

#### Exemplo 49

N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7,N7-dimetilimidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida

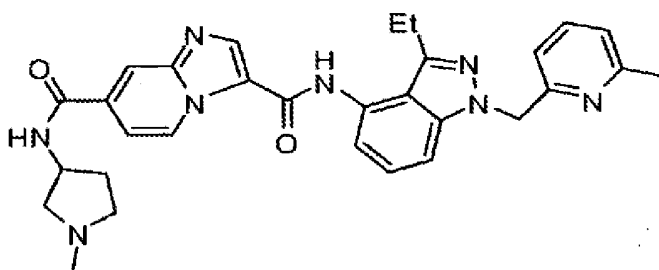


A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmole; preparado tal como no Exemplo 28, Passo A) em DMF (2 mL) adicionou-se di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmole). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se dimetilamina (286  $\mu$ L, 0,57 mmole) à mistura reaccional. Selou-se o reactor e a mistura foi aquecida a 70°C durante 2 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente. A DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia

sobre gel de sílica (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar o produto final (10 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 482 (M+H).

### Exemplo 50

N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7-(1-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida

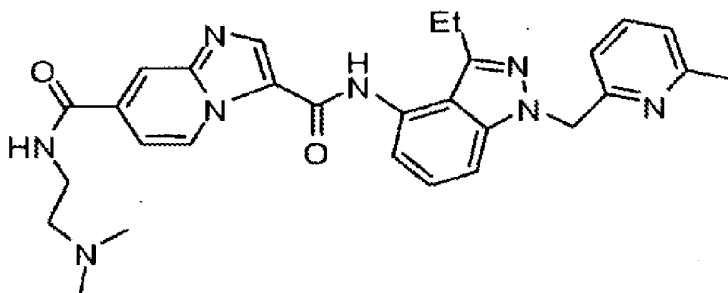


A N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida (5 mg, 0,0096 mmole; preparada tal como no Exemplo 46) em DCM/MeOH (1 mL/1 mL) adicionou-se HCHO sob a forma de solução aquosa a 35 % (16 mg, 0,19 mmole) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10 mg, 0,048 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante uma hora, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (4 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 537 (M+H).

### Exemplo 51



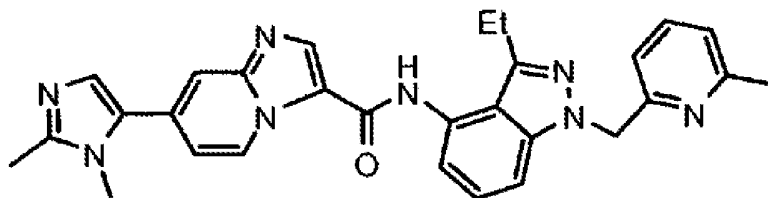
N7-(2-(dimetilamino)etil)-N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida



A N7-(2-aminoetil)-N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3,7-dicarboxamida (5 mg, 0,010 mmole; preparada tal como no Exemplo 47) em DCM/MeOH (1 mL/1 mL), adicionou-se HCHO sob a forma de solução aquosa a 35 % (16 mg, 0,19 mmole) e NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11 mg, 0,05 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante uma hora, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (4 mg). MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

**Exemplo 52**

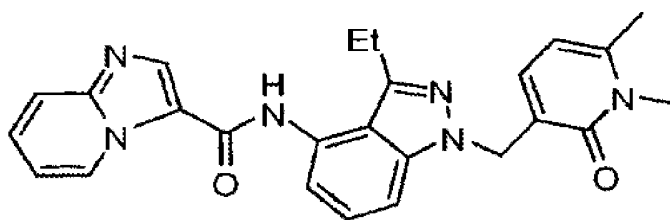
7-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



A 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (preparada tal como no Exemplo 127, Passo A; 129 mg, 0,264 mmole) em DMF (4 mL), adicionou-se trifuran-2-ilfosfina (12,2 mg, 0,0527 mmole), 1,2-dimetil-1*H*-imidazol (50,7 mg, 0,527 mmole), diacetato de paládio (5,92 mg, 0,0264 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72,9 mg, 0,527 mmole). A mistura reaccional foi purgada com árgon, fechada e aquecida a 140°C durante 3 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com DCM (20 mL) e lavada com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (20 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 505 (*M*+*H*).

### Exemplo 53

*N*-(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de metil 2-metoxi-6-metilnicotinato: A ácido 2-hidroxi-6-metilnicotínico (5,00 g, 32,7 mmole) em  $\text{CHCl}_3$  (163 mL) adicionou-se  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (9,00 g, 32,7 mmole) e MeI (6,11 mL, 98,0 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 65°C durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de Celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (5,6 g).

Passo B: Preparação de etil 1 (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol: A 2-metoxi-6-metilnicotinato de metilo (5,60 g, 30,9 mmole) em THF (155 mL, 30,9 mmole) a 0°C, adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (1,23 g, 30,9 mmole) e a mistura foi agitada a 0°C durante 75 minutos. A mistura foi diluída com 30 mL de THF e foi adicionada uma colher de Celite. A mistura foi agitada durante alguns minutos. Adicionou-se sulfato de sódio decahidratado para cessar a reação. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para se obter o produto (4,7 g).

Passo C: Preparação de (3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina: Combinou-se (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (4,7 g, 30,7 mmole) com trifenilfosfina (12,1 g,

46,0 mmole) e  $\text{CBr}_4$  (15,3 g, 46,0 mmole). Adicionou-se DCM (153 mL, 30,7 mmole) e a mistura foi agitada a 0°C durante 90 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com DCM/Hexanos a 1:1 para proporcionar o produto final (2,0 g).

Passo D: Preparação de 3-iodo-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A 3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina (500 mg, 2,314 mmole) e 3-iodo-4-nitro-1H-indazol (668,8 mg, 2,314 mmole) em DMF (10 mL) adicionou-se  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (479,7 mg, 3,471 mmole). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc, lavada com água, salmoura e concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto (1,0 g).

Passo E: Preparação de 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol: Uma mistura de 3-iodo-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (982 mg, 2,31 mmole) em 10 mL de IPA/THF a 4:1 foi desgaseificada durante 20 minutos com um balão de argon, à qual foram adicionados TEA (968  $\mu\text{L}$ , 6,94 mmole), complexo de diclorometano com dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (189 mg, 0,231 mmole) e trifluoro(vinil)borato de potássio (659 mg, 6,94 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 90°C durante 3 horas. A mistura foi filtrada através de Celite, e a camada filtrante foi lavada com acetato de etilo. O filtrado foi

lavado com água e salmoura 3 vezes. A fase orgânica foi concentrada até um resíduo sob vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com EtOAc/hexanos a 15-20 % para se obter o produto (395 mg).

Passo F: Preparação de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol (395 mg, 1,22 mmole) num recipiente de Parr, adicionou-se hidróxido de paládio em carvão (171 mg, 20 % em peso) e MeOH (6 mL) para melhorar a solubilidade. O recipiente de Parr foi ligado ao dispositivo de agitação e aplicaram-se 40 psi de H<sub>2</sub> durante sete horas. A mistura reaccional foi evacuada, purgada com azoto, filtrada através de Celite, e a camada filtrante foi lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado até um resíduo oleoso amarelo sob pressão reduzida. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com 1 % de MeOH e 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH em DCM deu origem ao produto (108 mg).

Passo G: Preparação de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Uma mistura de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (186 mg, 0,57 mmole), pó de ferro (318 mg, 5,7 mmole) e NH<sub>4</sub>Cl (15,2 mg, 0,285 mmole) em EtOH/água (3 mL/0,75 mL) foi aquecida ao refluxo durante 60 minutos. A mistura reaccional foi filtrada através de papel GF/F e concentrada até resíduo sob pressão reduzida. A

cromatografia preparativa em camada fina eluindo com 2 % de MeOH e 0,25 % de NH<sub>4</sub>OH em DCM proporcionou o produto (108 mg).

Passo H: Preparação de N-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A ácido imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (118 mg, 0,729 mmole) foi adicionada uma mistura de DCM/cloreto de tionilo a 3:1 (4 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e foi posteriormente concentrada até resíduo sob corrente de N<sub>2</sub>. O resíduo foi seco sob alto vácuo durante 30 minutos. Adicionou-se 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (108 mg, 0,364 mmole) em THF/DCE (a 1:1; 8 mL) ao resíduo cloreto de ácido seco. A mistura reaccional foi aquecida a 75°C durante 30 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com DCM. A solução foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica eluindo com 5 % de MeOH e 0,5 % de NH<sub>4</sub>OH em DCM para se obter o produto (57,6 mg).

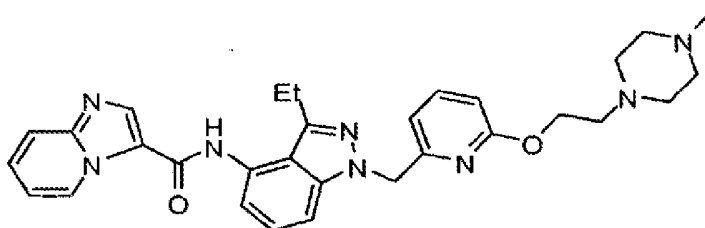
Passo I: Preparação de N-(3-etil-1-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma mistura de N-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmole) e HCl (2 mL, 4 M em dioxano) foi aquecida a 80°C num

reactor fechado durante 4 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (20 mL) e água (5 mL). Adicionou-se solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para ajustar a  $\text{pH}=7$ . A solução foi concentrada sob pressão reduzida até resíduo sólido. O resíduo foi dissolvido em DCM/MeOH e filtrado para remover impurezas inorgânicas. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto (48 mg).

Passo J: Preparação de  $N$ -(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Uma mistura de  $N$ -(3-etil-1-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (18,3 mg, 0,0429 mmole) e iodeto de metilo (2,68  $\mu\text{L}$ , 0,0429 mmole) com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17,8 mg, 0,129 mmole) em DMF (3 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo e água. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:1) para proporcionar o produto final (6 mg). MS (ES+APCI)  $m/z = 441$  (M+H).

#### **Exemplo 54**

N-(3-etil-1-((6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

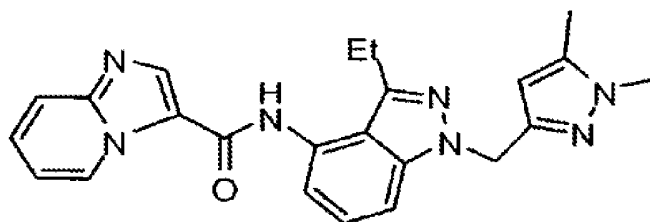


A N-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (5 mg, 0,0095 mmole; preparada tal como no Exemplo 43) em MeOH (2 mL) adicionou-se NaBH(OAc)3 (6,1 mg, 0,029 mmole) e HCHO (sob a forma de solução aquosa a 35 %) (19 mg, 0,19 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH4OH 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (4 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 539 (M+H).

### Exemplo 55

N-(1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida





Passo A: Preparação de cloridrato de 3-(clorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol: A (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanol (5,01 g, 39,71 mmole) em DCM (80 mL) a 0°C foi cuidadosamente adicionado cloreto de tionilo (25 mL, 343,6 mmole). O banho frio foi removido e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (7,32 g).

Passo B: Preparação de 1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-iodo-4-nitro-1H-indazol: A cloridrato de 3-(clorometil)-1,5-dimetil-1H-pirazol (5,01 g, 27,7 mmole) em DMF (50 mL) adicionou-se 3-iodo-4-nitro-1H-indazol (8,00 g, 27,7 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,3 g, 111 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 20 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover a maior parte da DMF. O resíduo foi diluído com DCM (100 mL) e lavado com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexano 1:3) para proporcionar o produto (8,35 g).

Passo C: Preparação de 1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol: A 1-((1,5-

dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-iodo-4-nitro-1*H*-indazol (8,35 g, 21,0 mmole) em THF/IPA (10 mL/30 mL) adicionou-se borato de trifluorovinilpotássio (5,63 g, 42,0 mmole), complexo de diclorometano com dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (0,858 g, 1,05 mmole) e trietilamina (8,79 mL, 63,1 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 80°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com H<sub>2</sub>O e salmoura, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (Hexano/EtOAc 5:1) para proporcionar o produto (5,12 g).

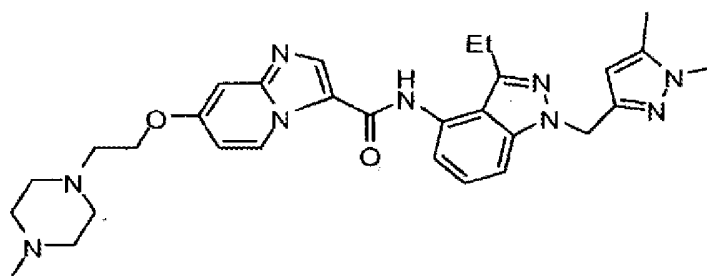
Passo D: Preparação de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina: A 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (5,15 g, 17,3 mmole) em EtOH/DCM (100 mL/10 mL) foi cuidadosamente adicionado hidróxido de paládio em carvão (2,2 g, 20 % em peso). A mistura reaccional foi purgada com azoto e hidrogénio, três vezes cada. A mistura reaccional foi agitada sob H<sub>2</sub> (45 psi) durante 3 horas. O sistema foi evacuado e purgado com azoto. A mistura foi filtrada através de Celite e a camada filtrante foi lavada com MeOH/DCM (a 10:1, 300 mL). A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexano 2:1) para proporcionar o produto (4,35 g).

Passo E: Preparação de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-

alpiridina-3-carboxamida: A uma suspensão de ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (45,1 mg, 0,278 mmole) em NMP (5 mL) adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (43,5  $\mu$ L, 0,278 mmole) e trietilamina (38,8  $\mu$ L, 0,278 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se à mistura reaccional 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,186 mmole), tendo-se aquecido a 87°C durante 3 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, e diluída com solução aquosa de NaOH a 10 % (5 mL) e EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, sendo posteriormente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O para se obter o produto final (35 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 414 (M+H).

#### Exemplo 56

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



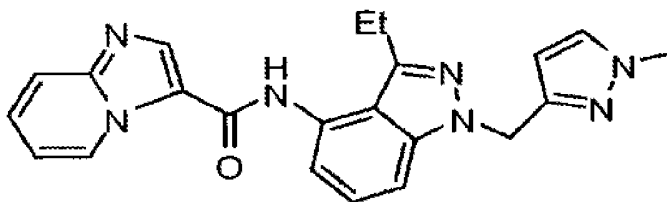
Passo A: Preparação de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Preparação D; 43,93 g, 132,2 mmole) em H<sub>2</sub>O (150 mL) adicionou-se hidróxido de lítio hidratado (6,31 g, 150,4 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 95°C durante 4 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e adicionou-se ácido clorídrico (4,626 mL, 4 M em dioxano) seguido por agitação durante 10 minutos. Foi removida água sob pressão reduzida, e o resíduo foi seco sob vácuo durante 16 horas para se obter o produto (42,78 g).

Passo B: Preparação de N-(1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A uma solução de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (89,1 mg, 0,278 mmole) em NMP (6 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (43,5 µL, 0,278 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se 1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-amina (50 mg, 0,186 mmole) e a mistura foi aquecida a 87°C durante 3 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, e diluída com solução aquosa de NaOH a 10 % (5 mL) e EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e foi posteriormente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo

foi triturado com Et<sub>2</sub>O para se obter o produto final (71 mg). MS (ES+APCI) m/z = 556 (M+H).

### Exemplo 57

N-(3-etil-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 3-iodo-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A (1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (2,01 g, 17,93 mmole) em DCM (80 mL) a 0°C foi cuidadosamente adicionado cloreto de tionilo (10,43 mL, 143,4 mmole). O banho frio foi removido e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. O sólido amarelo residual foi diluído com DMF (30 mL). Foram adicionados 3-iodo-4-nitro-1H-indazol (5,181 g, 17,93 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,432 g, 53,78 mmole) à solução em DMF. A mistura reaccional foi agitada durante 20 horas, e concentrou-se sob pressão reduzida para remover a maior parte da DMF. O resíduo foi diluído com DCM (100 mL) e lavado com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado

através de cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/Hexano a 1:3) para proporcionar o produto (5,11 g).

Passo B: Preparação de 1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol: A 3-iodo-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (5,11 g, 13,3 mmole) em THF/IPA (10 mL/30 mL) adicionou-se trifluorovinilpotássio borato (3,57 g, 26,7 mmole), complexo de diclorometano com dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (0,545 g, 0,667 mmole) e trietilamina (5,58 mL, 40,0 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 80°C durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com EtOAc (100 mL), lavada com H<sub>2</sub>O e salmoura. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (hexanos/EtOAc a 5:1) para proporcionar o produto (2,36 g).

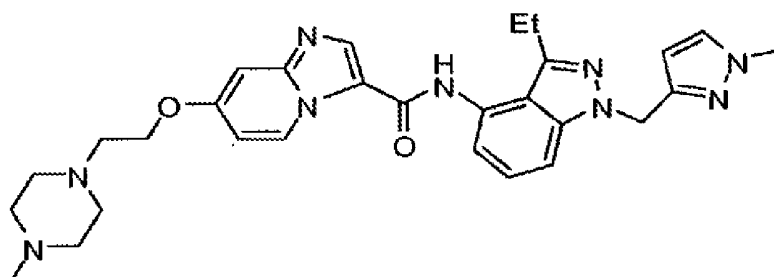
Passo C: Preparação de 3-etil-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A 1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol (2,36 g, 8,33 mmole) em EtOH (80 mL) foi cuidadosamente adicionado hidróxido de paládio em carvão (1,5 g, 20 % em peso). A mistura reaccional foi purgada com azoto e hidrogénio três vezes cada. A mistura foi agitada sob H<sub>2</sub> (45 psi) durante 3 horas. O sistema foi evacuado e purgado com azoto. A mistura foi filtrada através de Celite® e a camada filtrante foi lavada com MeOH/DCM (a 10:1, 300 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo

foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 2:1) para proporcionar o produto (1,52 g).

Passo D: Preparação de *N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: A uma suspensão de ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxílico (47,6 mg, 0,294 mmole) em NMP (4 mL) adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (45,9 µL, 0,294 mmole) e trietilamina (40,9 µL, 0,294 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se 3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,196 mmole) e a mistura foi aquecida a 87°C durante três horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com solução aquosa de NaOH a 10 % (5 mL) e EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O para se obter o produto final (52 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 400 (M+H).

#### **Exemplo 58**

*N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

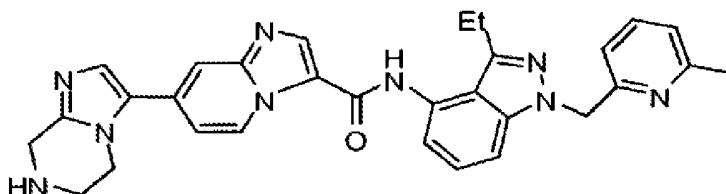


A uma suspensão de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (94,0 mg, 0,294 mmole) (Exemplo 56, Passo A) em NMP (4 mL) adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (45,9  $\mu$ L, 0,294 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos. Adicionou-se 3-etil-1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (50 mg, 0,196 mmole) e a mistura foi aquecida a 87°C durante 3 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com solução aquosa de NaOH a 10 % (5 mL) e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O para se obter o produto final (71 mg). MS (ES+APCI) m/z = 542 (M+H).

### Exemplo 59

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida





7-Bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (preparada tal como no Exemplo 127, Passo A; 50 mg, 0,10 mmole) em DMF (4 mL) adicionou-se 5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazino-7(8*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, 0,31 mmole), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmole), diacetato de paládio (2,3 mg, 0,010 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 mg, 0,31 mmole). A mistura reaccional foi purgada com árgon e o reactor foi fechado e a mistura foi aquecida a 140°C durante 3 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com DCM (20 mL). A solução foi lavada com H<sub>2</sub>O, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH a 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (14 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 532 (*M*+*H*).

### Exemplo 60

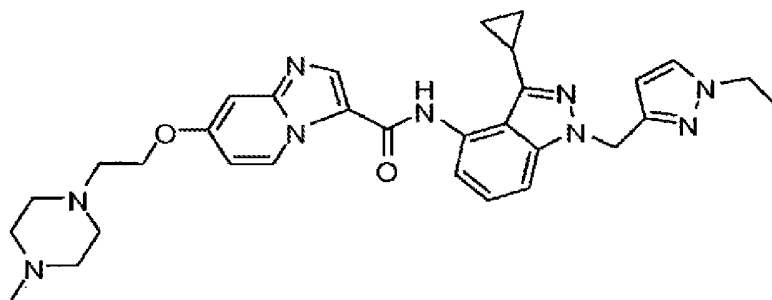
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-

il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (5 mg, 0,0094 mmole; preparada tal como no Exemplo 59) em MeOH (4 mL) adicionou-se  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (8,0 mg, 0,038 mmole), e HCHO (sob a forma de solução aquosa a 35 %) (15 mg, 0,19 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos sendo posteriormente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH/ $\text{MH}_4\text{OH}$  a 10:1:0,1) para proporcionar o produto final (3,2 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 546 (M+H).

#### Exemplo 61

N-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de (1-etil-1H-pirazol-3-il)metanol : A ácido 1-etil-1H-pirazolo-3-carboxílico (5,01 g, 35,7 mmole) em benzeno/MeOH (45 mL/10 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota (diazometil)trimetilsilano (19,7 mL, 39,3 mmole) em hexanos (2 M). O banho frio foi removido e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente

durante uma hora. A reacção foi cessada com a adição de ácido acético (0,25 mL). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto, ao qual se adicionou THF (50 mL) e a solução foi arrefecida a 0°C. Foi cuidadosamente adicionado à solução hidreto de alumínio e lítio (1,36 g, 35,7 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e a reacção foi cessada através da adição cuidadosa de sulfato de sódio decahidratado. A mistura foi filtrada através de Celite, e a camada filtrante foi lavada com EtOAc (200 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o produto (4,41 g).

Passo B: Preparação de cloridrato de 3-(clorometil)-1-etil-1H-pirazol: A (1-etil-1H-pirazol-3-il)metanol (4,41 g, 34,96 mmole) em DCM (30 mL) a 0°C foi cuidadosamente adicionado cloreto de tionilo (15,26 mL, 209,7 mmole). O banho frio foi removido e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto (5,78 g) o qual foi usado directamente no passo seguinte.

Passo C: Preparação de 3-bromo-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A uma suspensão de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (Preparação B; 8,51 g, 35,2 mmole) em DMF (60 mL) adicionou-se cloridrato de 3-(clorometil)-1-etil-1H-pirazol (6,37 g, 35,2 mmole) e

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,6 g, 106 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 16 horas. A maior parte da DMF foi removido sob pressão reduzida. O resíduo remanescente foi diluído com EtOAc (300 mL) e lavado com H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:5) para proporcionar o produto (9,26 g).

Passo D: Preparação de 3-ciclopropil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Um balão de 100 mL foi carregado com 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (50 mL/10 mL). O balão foi arrefecido a 0°C sob vácuo durante 20 minutos. Um balão de fundo redondo de 250 mL foi carregado com ácido ciclopropilborónico (5,22 g, 60,8 mmole), 3-bromo-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (8,51 g, 24,3 mmole), diacetato de paládio (0,218 g, 0,972 mmole) e 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (0,997 g, 1,94 mmole). O balão foi evacuado e novamente cheio com N<sub>2</sub> (repetiu-se 3 vezes). A mistura dioxano/H<sub>2</sub>O arrefecida e desgaseificada foi adicionada ao balão de 250 mL, o qual foi evacuado e novamente cheio com árgon (repetiu-se 5 vezes). A mistura reaccional foi aquecida a 100°C durante 6 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de uma camada de Celite, e a camada filtrante foi lavada com H<sub>2</sub>O e EtOAc. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas sob pressão reduzida para se obter um resíduo de cor escura, o qual foi dissolvido em DCM (20 mL) e foi adicionado gel de sílica

(20 g). O DCM foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto absorvido pelo gel de sílica foi carregado numa pequena camada de gel de sílica e eluído com EtOAc/hexanos (a 1:1). As fracções pretendidas foram concentradas sob pressão reduzida para se obter o produto (7,55 g).

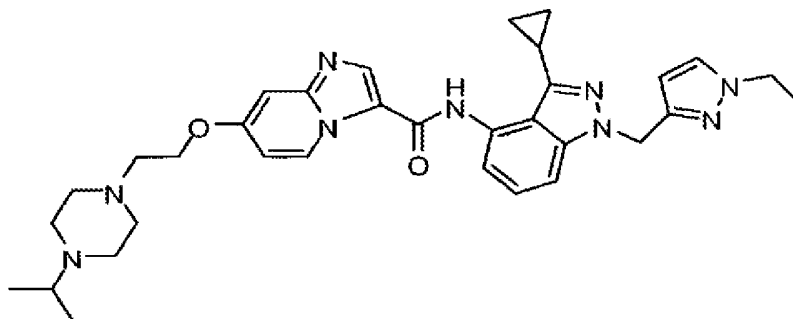
Passo E: Preparação de 3-ciclopropil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A uma suspensão de 3-ciclopropil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (7,55 g, 24,3 mmole) em EtOH/H<sub>2</sub>O (70 mL/15 mL) adicionou-se pó de ferro (27,1 g, 485 mmole) e NH<sub>4</sub>Cl (1,30 g, 24,3 mmole). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A mistura foi arrefecida a 60°C e filtrada através de uma camada de Celite lavando com EtOH/Et<sub>3</sub>N a 20:1 (300 mL) e MeOH/DCM a 1:1 (300 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (300 mL), lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrado sob pressão reduzida para se obter o produto (7,1 g).

Passo F: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (100 mg, 0,316 mmole; preparado tal como no Exemplo 56, Passo A) adicionou-se NMP (60 mL). A mistura reaccional foi arrefecida a 0°C e adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (50,4 µL, 0,316 mmole). O banho frio

foi removido após a adição estar completa. A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora. A mistura reaccional tornou-se turva. Adicionou-se 3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (59,4 mg, 0,211 mmole) e a mistura foi aquecida a 88°C durante 11 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente. A destilação por vácuo foi preparada e a NMP foi removida até a mistura reaccional se tornar um resíduo espesso oleoso, ao qual foi adicionada solução aquosa de NaOH a 10 % (100 mL) e a solução límpida resultante foi agitada a 80°C durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e extraída com DCM. As fases orgânicas foram combinadas, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob vácuo (temperatura do banho a 80°C para remover restante NMP) até resíduo espesso, o qual foi triturado com Et<sub>2</sub>O (500 mL) para se obter o produto final (80 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 568 (M+H).

### **Exemplo 62**

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potássio (Preparação E; 41,32 g, 219,0 mmole) foi suspenso (através de agitação magnética vigorosa) em éter anidro (365 mL) e adicionou-se ácido sulfúrico 6N (18,25 mL, 109,5 mmole). Foi adicionada água (100 mL) para ajudar à separação de fases. Quando o pH da fase inferior (aquosa), desceu abaixo de 3, a fase etérea foi separada. A fase aquosa foi novamente extraída com éter (400 mL). As fases etéreas combinadas foram secas em sulfato de sódio e sulfato de magnésio durante 10 minutos. A solução foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida, com a temperatura do banho de água a não exceder os 20°C. Foi obtido um óleo residual, o qual cristalizou após secagem sob alto vácuo de um dia para o outro. Este resíduo foi dissolvido em EtOH absoluto (360 mL). Adicionou-se 4-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (Preparação G; 28,95 g, 109,5 mmole), e a mistura foi aquecida sob azoto a 65°C durante 18 horas. Após deixar a mistura arrefecer, a suspensão resultante foi evaporada até à

secura. Os sólidos resultantes foram agitados com THF e recolhidos através de filtração, sendo posteriormente secos sob vácuo. Este material (sal de HCl) foi misturado com água (400 mL) e etanol (200 mL). Adicionou-se bicarbonato de sódio (20 g) e a mistura foi agitada durante 16 horas (ocorreu alguma efervescência). A suspensão foi evaporada até à secura sob vácuo. Os sólidos foram agitados em EtOAc/THF e filtrou-se. Estes sólidos foram lavados com um volume grande de acetato de etilo e THF. A solução orgânica foi ainda seca com sulfato de sódio e sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob vácuo para se obter uma goma ambar. Este material foi triturado com éter-hexanos a 2:1, e os sólidos resultantes foram recolhidos através de filtração para proporcionar 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (23,46 g, 59 % de rendimento) sob a forma de sólido bege.

Passo B: Preparação de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio: A 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (5,68 g, 15,8 mmole) em H<sub>2</sub>O (30 mL) adicionou-se hidróxido de lítio hidratado (0,67 g, 16,0 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 95°C durante 4 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e adicionou-se ácido clorídrico (0,0394 mL, 4 M em dioxano). A mistura foi agitada durante 10 minutos. A H<sub>2</sub>O foi removida sob pressão

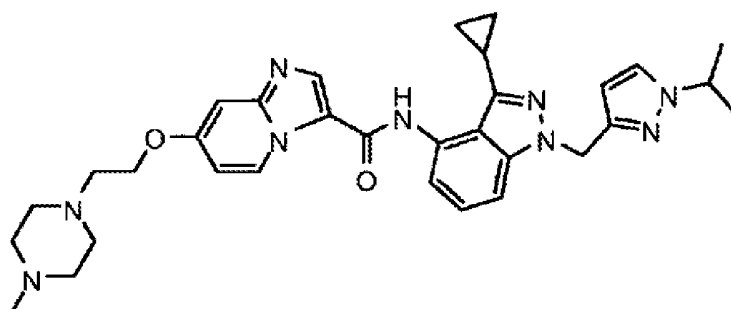


reduzida e o resíduo colocado sob alto vácuo durante 16 horas para se obter o produto (5, 43 g).

Passo C: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((1-  
etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-2-(4-  
isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-  
carboxamida: A uma solução de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de lítio (531 mg, 1,57 mmole) em NMP (6 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (250 µL, 1,56 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa. A mistura foi agitada durante mais 1 hora. Adicionou-se 3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (310 mg, 1,10 mmole; preparada tal como no Exemplo 61, Passo E) e a mistura reaccional foi aquecida a 88°C durante 11 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente. Foi preparada a destilação sob vácuo e a NMP foi removida até a mistura reaccional se tornar um resíduo espesso oleso, ao qual se adicionou solução aquosa de NaOH a 10 % (10 mL) e a solução límpida resultante foi agitada a 80°C durante 30 minutos. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e extraída com DCM. Os extractos orgânicos foram combinados, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob vácuo para se obter um óleo residual, o qual foi triturado com Et<sub>2</sub>O (50 mL). Os sólidos resultantes foram lavados com Et<sub>2</sub>O (40 mL) para se obter o produto final (492 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 596 (M+H).

### Exemplo 63

N-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol : A 1-isopropil-1H-pirazolo-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 29,7 mmole) em éter anidro (0,5M, 60 mL) a 0°C adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (32,7 mL, 32,7 mmole). O banho frio foi removido e a mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura was lentamente vertida num balão de Erlenmeyer contendo solução arrefecida (0°C) de sal de Rochelle (1L). Após agitação durante 1 hora, a mistura foi diluída com Et<sub>2</sub>O (200 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa novamente extraída com Et<sub>2</sub>O. Os extractos combinados foram concentrados e secou-se sob alto vácuo para proporcionar (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol (3,45 g, 83 % de rendimento) sob a forma de óleo límpido.

Passo B: Preparação de cloridrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol: A uma solução de (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol (3,45 g, 24,61 mmole) em

DCM (50 mL) adicionou-se, à temperatura ambiente, cloreto de tionilo (5,386 mL, 73,83 mmole). Deixou-se a mistura agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo para proporcionar cloridrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol (4,1 g, 85 % de rendimento) sob a forma de goma amarela.

Passo C: Preparação de 3-bromo-1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A uma solução de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (Preparação B; 2,2 g, 9,1 mmole) em DMF (18 mL) adicionou-se, à temperatura ambiente, carbonato de potássio (2,5 g, 18 mmole). Após 15 minutos, à temperatura ambiente, adicionou-se cloridrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol (1,8 g, 9,1 mmole). Deixou-se a mistura agitar durante 18 horas. A mistura foi concentrada, diluída com água com gelo e agitada durante uma hora. Os sólidos finos resultantes foram recolhidos através de filtração e secos sob vácuo para se obter 3-bromo-1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (3 g, 91 % de rendimento).

Passo D: Preparação de 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Um balão foi carregado com 3-bromo-1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1,8 g, 4,94 mmole), ácido ciclopropilborónico (0,849 g, 9,88 mmole), fosfato de potássio (3,15 g, 14,8 mmole) e tolueno/água a 20:1 (10,5 mL). A mistura foi desgaseificada durante 30 minutos com um balão cheio de árgon. Adicionou-se acetato de paládio (55,5

mg, 0,247 mmole) seguido por triciclohexil fosfina (0,139 g, 0,494 mmole). A mistura foi novamente desgaseificada com árgon e aquecida a 100-110°C durante 16 horas. A mistura foi filtrada através de papel GF/F, lavada com EtOAc, concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (1-20 % de EtOAc em hexanos) para proporcionar 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,08 g, 67 % de rendimento) sob a forma de sólido amarelo.

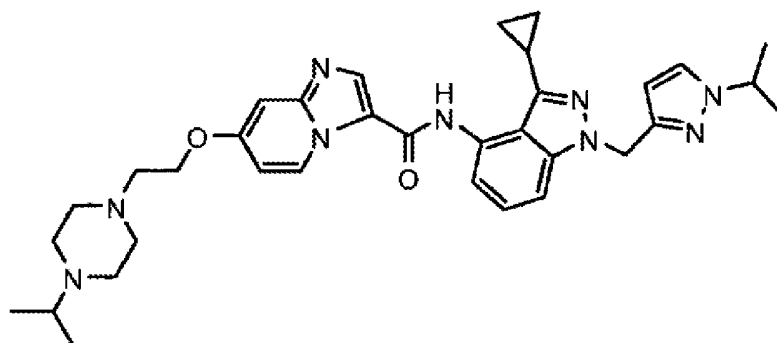
Passo E: Preparação de 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H* indazol-4-amina: A uma mistura de 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,08 g, 3,32 mmole), cloreto de amônio (88,8 mg, 1,66 mmole) em EtOH/água a 4:1 (15 mL) adicionou-se pó de ferro (1,85 g, 33,2 mmole) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi misturado em EtOAc/água e filtrado através de uma folha GF/F. A fase orgânica foi separada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,815 g, 83 % de rendimento) sob a forma de sólido amarelo.

Passo F: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de lítio (130

mg, 0,411 mmole) adicionou-se NMP (10 mL). A solução foi arrefecida a 0°C e adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (65,6 µL, 0,411 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa. A mistura reaccional foi agitada durante 1 hora tempo durante o qual se formou uma suspensão turva. Adicionou-se 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (90 mg, 0,305 mmole) e a mistura reaccional foi aquecida a 88°C durante 11 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e a NMP foi removida através de destilação sob vácuo para se obter um resíduo oleoso. A este último foi adicionada solução aquosa de NaOH a 10 % (10 mL) e a solução límpida resultante foi agitada a 80°C durante 30 minutos. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e extraída com DCM. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O (50 mL). Os sólidos resultantes foram recolhidos por filtração, lavados com Et<sub>2</sub>O (40 mL) e secou-se sob vácuo para se obter o produto final (125 mg). MS (ES+APCI) m/z = 582 (M+H).

#### **Exemplo 64**

N-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

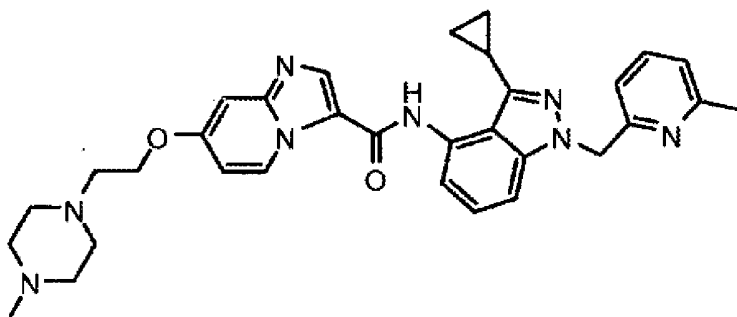


A uma solução de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (123 mg, 0,364 mmole; preparada de acordo com o Exemplo 62, Passo B) em NMP (10 mL) a 0°C Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (57,9  $\mu$ L, 0,363 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa. A mistura foi agitada durante uma hora. Adicionou-se 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (80 mg, 0,271 mmole; preparada de acordo com o Exemplo 63, Passo E) e a mistura reaccional foi aquecida a 88°C durante 11 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, e a NMP foi removida sob pressão reduzida para se obter um resíduo oleoso. A este adicionou-se solução aquosa de NaOH a 10 % (10 mL) e a solução límpida resultante foi agitada a 80°C durante 30 minutos. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e extraída com DCM. Os extractos orgânicos combinados foram secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um resíduo, o qual foi triturado com  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL). Os sólidos resultantes foram isolados por filtração, lavados com éter e secos sob vácuo

para se obter o produto (101 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 610 (M+H).

### Exemplo 65

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passos A1-A3: Preparação de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina:

Passo A1: Preparação de 3-Bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: 4-Nitro-1H-indazol (1,0 g, 6,1 mmole) e N-bromosuccinimida (1,1 g, 6,4 mmole) foram misturados com DMF anidra (10 mL) num frasco de 20 mL. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. Foram adicionados ao frasco KOH (1,1 g, 18,3 mmole) e cloridrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina (1,4 g, 7,6 mmole) e a mistura reaccional foi agitada durante 18 horas. O produto foi precipitado a partir da solução através da adição de H<sub>2</sub>O (10 mL) à

mistura reaccional. Os sólidos foram recolhidos por filtração sob vácuo, lavados com H<sub>2</sub>O e secos sob vácuo para proporcionar 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,7 g).

Passo A2: Preparação de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Foram adicionados 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (10,0 g, 28,8 mmole), ácido ciclopropilborónico (6,2 g, 72,0 mmole), acetato de paládio (0,2 g, 0,9 mmole), trifenilfosfina (0,5 g, 1,7 mmole) e carbonato de potássio (15,9 g, 115,2 mmole) a uma mistura de H<sub>2</sub>O (50 mL) e tolueno (50 mL) num balão de 250 mL de fundo redondo equipado com agitação mecânica, um termopar, um condensador de refluxo e uma linha de N<sub>2</sub> com pressão estática. A solução foi desgaseificada borbulhando N<sub>2</sub> durante 15 minutos e sendo posteriormente aquecida com agitação sob N<sub>2</sub> a 90°C durante 18 horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, tratada com carvão activado, filtrada através de Celite® e o bolo de filtração foi lavado com tolueno (100 mL). O filtrado foi fraccionado usando uma ampola de decantação e após extracção da fase orgânica com H<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) a fase orgânica foi concentrada até à secura. O produto em bruto foi triturado com álcool isopropílico (50 mL). Os sólidos foram recolhidos por filtração sob vácuo, lavados com heptano e secos sob vácuo para proporcionar 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (6,9 g).



Passo A3: Preparação de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Foram adicionados 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (17,0 g, 55,1 mmole) e Pd/C 10 % (1,2 g, 0,6 mmole) a tolueno (170 mL) numa autoclave. A solução foi agitada sob 40 psi de H<sub>2</sub> a 75°C durante 18 horas. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e o bolo de filtração foi lavado com tolueno (34 mL). O filtrado foi concentrado até cerca de 35 mL e adicionou-se heptano (85 mL) ao filtrado para precipitar o produto o qual foi recolhido por filtração sob vácuo e seco sob vácuo durante 18 horas para proporcionar 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (12,2 g).

Passos B1-B2: Preparação de 7-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de etilo

Passo B1: Preparação de (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potássio: Uma mistura de 2-cloroacetato de etilo (110,0 g; 897,6 mmole) e formato de etilo (73,14 g; 987,4 mmole) foi adicionada lentamente a uma suspensão de t-butóxido de potássio (110,8 g; 987,4 mmole) em THF (1000 mL) a -5°C (mantendo a temperatura <10°C) com agitação mecânica. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Os sólidos foram recolhidos através de filtração e lavados com THF (200 mL) e acetonitrilo (200 mL). O material foi seco sob vácuo para se obter o produto (152,7 g) o qual foi usado sem purificação adicional.

Passo B2: Preparação de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potássio (300,8 g, 1594 mmole) foi suspenso em acetonitrilo (800 mL) e adicionou-se lentamente HCl aquoso 12,1 M (32,1 mL, 388,9 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se à mistura 4-cloropiridin-2-amina (100 g, 777,8 mmole) e aqueceu-se a 35°C durante 20 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e foi adicionada água (2500 mL). O pH da mistura foi ajustado a 8,0-8,5 com NaOH aquoso 2,5 N (100 mL, 250 mmole) para precipitar o produto. Os sólidos foram recolhidos através de filtração e lavados com água (4000 mL). O material foi seco sob vácuo a 40°C obtendo-se o produto em bruto (174,1 g, 100 % de rendimento). O material em bruto foi ainda purificado dissolvendo o material em IPA (220 mL) a 65°C. A 65°C, adicionou-se água à solução (130 mL) (mantendo a temperatura >60°C). A solução foi lentamente arrefecida durante quatro horas até 20°C, tempo durante o qual cristalizou produto sólido a partir da solução. A mistura foi arrefecida a 10°C e agitou-se durante 16 horas. Os sólidos foram recolhidos através de filtração e lavados com IPA/água a 10 % (em volume) (1000 mL). O material foi seco sob vácuo a 40°C para se obter o produto purificado (134 g, 76,6 % de rendimento).

Passo C: Preparação de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-

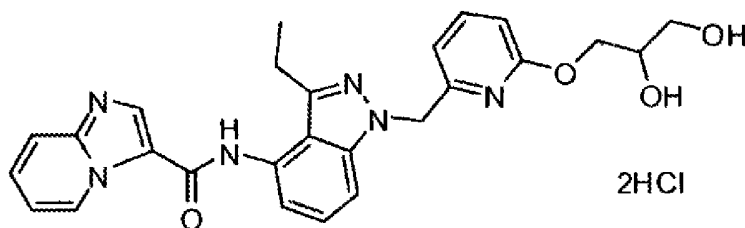
alpiridina-3-carboxamida: Uma mistura de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (10,0 g, 44,5 mmole) e 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (12,4 g, 44,5 mmole) em THF (100 mL) foi arrefecida a 0°C usando um banho gelo/água. Adicionou-se lentamente durante 40 minutos uma solução 1,0M de bis(trimetilsilil)amideto de lítio (102 mL, 102 mmole) mantendo a temperatura interna inferior a 5°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos, diluída com IPA (100 mL), e posteriormente concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com IPA (100 mL) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em IPA (100 mL) e tratado com uma solução aquosa a 10 % de cloreto de amónio (200 mL) para se obter uma suspensão que foi filtrada e seca obtendo-se 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido castanho-claro (18,4 g).

Passo D: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: 7-Cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (5,0 g, 10,9 mmole), hidróxido de potássio (3,38 g, 60,2 mmole), DMSO (50 mL) e 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (3,16 g, 21,9 mmole) foram combinados sob azoto e aqueceu-se a 95°C durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e adicionou-se THF (300

mL). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Os sólidos foram filtrados e o THF foi removido dos filtrados sob vácuo para se obter uma solução do produto em DMSO. A solução em DMSO foi aquecida a 60°C e adicionou-se água (100 mL) para precipitar o produto. A suspensão foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Os sólidos foram recolhidos através de filtração e lavados com água (100 mL) e MTBE (50 mL). O material foi seco sob vácuo a 40°C para se obter N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (4,54 g). MS (ES+APCI) m/z = 565,1 (M+H).

### Exemplo 66

Dicloridrato de N(1-((6-(2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil metanossulfonato: A (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (400 mg, 3,03 mmole) em DCM (6 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (381 mg, 3,33

mmole) e trietilamina (368 mg, 3,63 mmole). O banho frio foi removido e a mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos. A mistura foi diluída com DCM (5 mL). A fase orgânica foi lavada com água (4 mL) e salmoura (2 mL), e seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A solução foi concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto (642 mg).

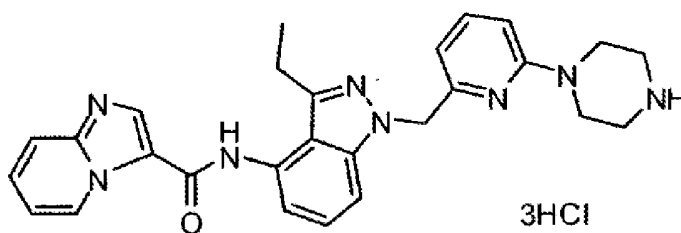
Passo B: Preparação de N-(1-((6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A N-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (17, Passo A) (16 mg, 0,039 mmole) em DMA (2 mL) Adicionou-se (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil metanossulfonato (8,2 mg, 0,039 mmole) e Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,078 mmole). O reactor foi fechado e a mistura foi aquecida a 90°C durante 6 horas. O DMA foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (20 mL). A solução orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e salmoura e foi posteriormente concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia sobre gel de sílica (DCM/MeOH a 10:0,5) deu origem ao produto (12 mg).

Passo C: Preparação de dicloridrato de N-(1-((6-(2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A uma solução de N-(1-((6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (12 mg, 0,023

mmole) em THF (1 mL) Adicionou-se ácido clorídrico (0,5 mL, 2,0 mmole; solução 4 M em 1,4-dioxano). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob uma corrente de azoto e o resíduo foi dissolvido numa mistura de metanol e diclorometano. Adicionou-se uma solução de hidróxido de amónio para neutralizar. O material foi purificado usando cromatografia preparativa em camada fina, eluindo com metanol a 10 % em diclorometano contendo 0,5 % de hidróxido de amónio. O produto isolado foi dissolvido em Uma mistura de metanol e diclorometano e tratado com ácido clorídrico concentrado (0,05 mL). O solvente foi removido sob pressão reduzida para se obter dicloridrato de N-(1-((6-(2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (8 mg). MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 487,2$  ( $M+H$ ).

### Exemplo 67

tricloridrato de N-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



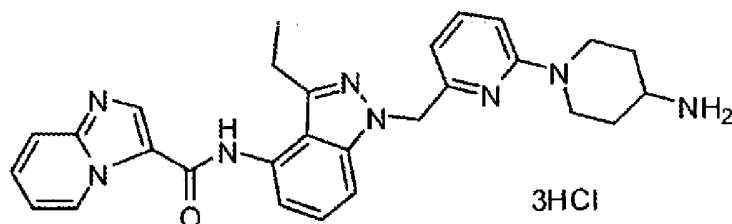
Passo A: Preparação de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo: A um reactor adicionou-se trifluorometanossulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo (30 mg, 0,0551 mmole; preparado de acordo com o Exemplo 24, Passo A), piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (20,5 mg, 0,110 mmole) e carbonato de cézio (53,9 mg, 0,165 mmole). Adicionou-se tolueno (2 mL) e borbulhou-se árgon através da mistura durante 10 minutos. A esta solução adicionou-se rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6,86 mg, 0,0110 mmole) e tris(dibenzilidenoacetoni)bis-paládio (5,05 mg; 0,00551 mmole). O reactor foi fechado e a mistura foi aquecida a 90°C durante 3 horas. Deixou-se a mistura arrefecer, filtrou-se através de Celite®, lavou-se com tolueno e concentrou-se sob uma corrente de azoto. O material foi purificado usando cromatografia preparativa em camada fina em sílica, eluindo com solução de metanol a 10 % em diclorometano contendo 0,5 % de hidróxido de amónio para proporcionar 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (12 mg).

Passo B: Preparação de tricloridrato de N-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A uma solução de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperazino-1-carboxilato de

*tert*-butilo (12 mg, 0,021 mmole) em diclorometano (2 mL) Adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido numa mistura de diclorometano e metanol e neutralizado pela adição de solução de hidróxido de amónio. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina em sílica, eluindo com metanol a 15 % em diclorometano contendo 1 % de solução de hidróxido de amónio. O produto isolado foi dissolvido numa mistura de acetato de etilo, metanol e diclorometano. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (2 gotas). A concentração sob pressão reduzida seguida por alto vácuo deu origem a tricloridrato de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (5,0 mg). MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z$  = 481,3 ( $M+H$ ).

### Exemplo 68

Tricloridrato de *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida:





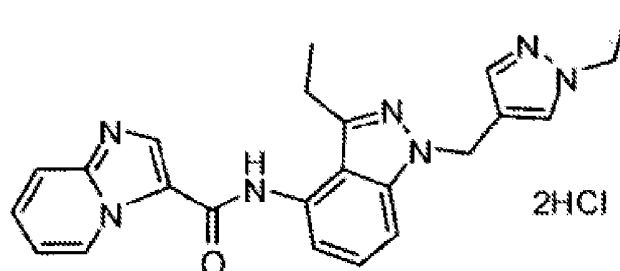
Passo A: Preparação de 1-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo: A um balão reaccional adicionou-se trifluorometanossulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il) (30 mg, 0,0551 mmole; preparado de acordo com o Exemplo 24, Passo A), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (22,1 mg, 0,110 mmole) e carbonato de cézio (53,9 mg, 0,165 mmole). Adicionou-se tolueno (2 mL) e borbulhou-se árgon através da mistura durante 10 minutos. A esta mistura adicionou-se *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6,86 mg, 0,0110 mmole) e tris(dibenzilidenoacetoni)bis-paládio (5,05 mg, 0,00551 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 90°C durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de Celite®, lavando com diclorometano e metanol. A solução foi concentrada sob uma corrente de azoto e o resíduo foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina em sílica, eluindo com solução de metanol a 10 % em diclorometano contendo 0,5 % de hidróxido de amónio para se obter 1-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (14,6 mg).

Passo B: Preparação de tricloridrato de *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A uma solução de 1-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridina-3-

carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (14,6 mg, 0,0245 mmole) em diclorometano (2 mL) à temperatura ambiente e adicionou-se ácido trifluoroacético (1 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido numa mistura de diclorometano e metanol. Adicionou-se solução de hidróxido de amónio para neutralizar. O material foi purificado usando cromatografia de camada fina preparativa, eluindo com 15 % de metanol em diclorometano contendo 1 % hidróxido de amónio. O produto foi dissolvido numa mistura de acetato de etilo, metanol e diclorometano. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (2 gotas) e o material foi concentrado sob pressão reduzida e sob alto vácuo para proporcionar tricloridrato de N-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (2,8 mg). MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 495,2$  (M+H).

### **Exemplo 69**

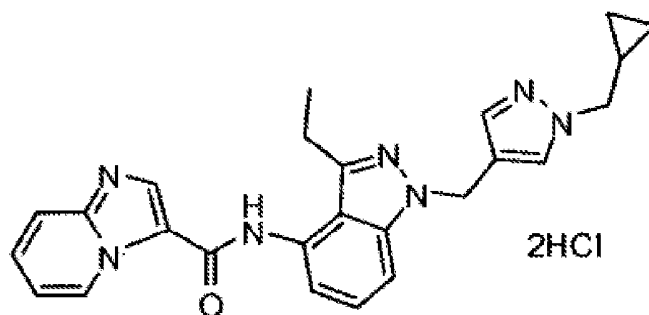
Dicloridrato de N-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



A uma solução de *N*-(1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmole; preparada de acordo com o Exemplo 21, Passo A) em *N,N*-dimetilformamida seca (0,5 mL) Adicionou-se hidróxido de cézio hidratado (8,7 mg, 0,052 mmole) e bromoetano (5,7 mg, 0,052 mmole). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de azoto durante 60 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, lavada com metanol e acetato de etilo, e concentrada sob uma corrente de azoto. O material foi purificado usando cromatografia preparativa em camada fina em sílica, eluindo com metanol a 10 % em diclorometano. O produto isolado foi dissolvido numa mistura de diclorometano e metanol. Adicionou-se ácido clorídrico (0,5 mmole; solução 2 M em éter dietílico). A remoção do solvente sob pressão reduzida seguida por alto vácuo deu origem a dicloridrato de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (5,0 mg). MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 414,2$  ( $M+H$ ).

#### Exemplo 70

Dicloridrato de N-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida:

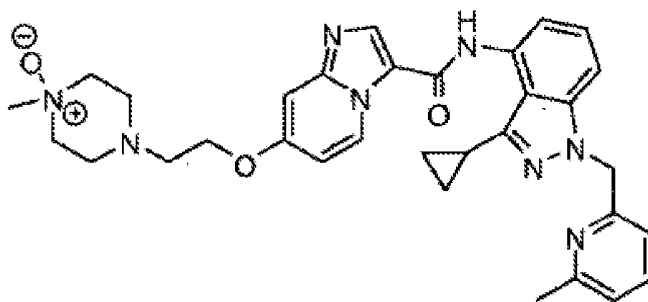


A uma solução de N-(1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmole; preparada de acordo com o Exemplo 21, Passo A) em DMF seco (0,5 mL) Adicionou-se (bromometil)ciclopropano (7,0 mg, 0,052 mmole) e hidróxido de céσιο hidratado (8,7 mg, 0,052 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. A mistura foi filtrada, lavada com metanol e acetato de etilo, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia preparativa em camada fina em sílica, eluindo com metanol a 10 % em diclorometano. O produto foi dissolvido numa mistura de diclorometano e metanol. Adicionou-se ácido clorídrico (0,52 mmole; solução 2 M em éter dietílico) e o solvente foi removido sob pressão reduzida, seguido por alto vácuo para se obter dicloridrato de N-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-

carboxamida (5,6 mg). MS (APCI), rastreo em modo positivo,  $m/z = 440,2$  (M+H).

### Exemplo 71

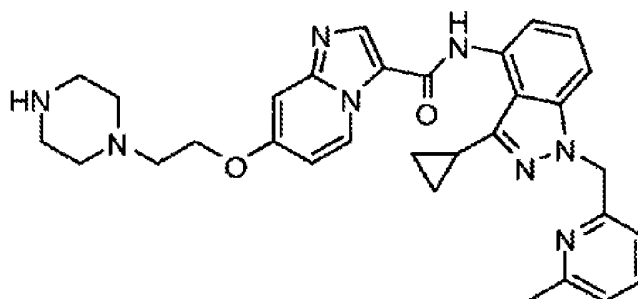
1-óxido de 4-(2-(3-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamóil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina



Foi preparada de acordo com o Exemplo 37 a partir de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (ver Exemplo 65). MS (ES+APCI)  $m/z = 581,2$  (M+H).

### Exemplo 72

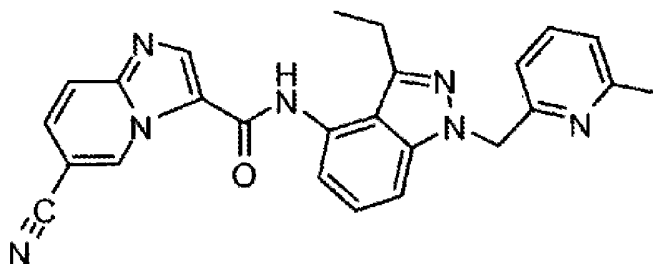
N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o Exemplo 77, Passo B, utilizando 7-fluoro-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida e 4-(2-hidroxietil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo, seguido por remoção do grupo protector Boc. A remoção do grupo protector Boc foi efectuada dissolvendo o intermediário protegido com Boc em metanol e tratando com HCl concentrado, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrar sob alto vácuo e secar sob alto vácuo de um dia para o outro. MS (ES+APCI)  $m/z$  = 551,2 (M+H).

### Exemplo 73

6-ciano-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: 2-amino-5-cianopiridina (15,5 g, 152 mmole) foi dissolvido em etanol (500 mL) num balão de fundo redondo de 2 L. Adicionou-se 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5 % em benzeno; 730 mL; solução comercial da Toronto Research Chemicals Inc.) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 10 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica para se obter 6-cianoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo sob a forma de sólido amarelo pálido (13,9 g).

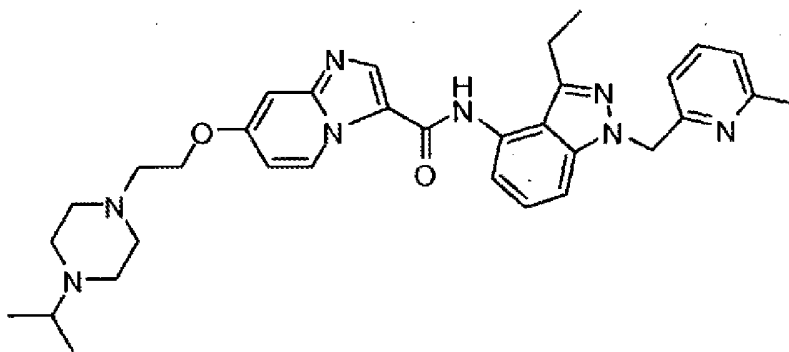
Passo B: Preparação de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio: 6-cianoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (13,9 g, 65 mmole) e hidróxido de lítio monohidratado (2,7 g, 65 mmole) foram dissolvidos em tetrahidrofurano/etanol/água (1:2:1, 150 mL:300 mL:150 mL). Após agitação durante 16 horas à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo para se obter 6-cianoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (12,6 g).

Passo C: Preparação de 6-ciano-N-(3-etil-1-((6-metil-piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il]imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: 6-cianoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (107 mg, 0,6 mmole) foi dissolvido em NMP anidro (2,8-mL) e Adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (94 mL, 0,6 mmole). A mistura foi

agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se numa só porção 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (137 mg, 0,5 mmole) e a mistura reaccional foi aquecida a 80°C durante 6 horas. Adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio até se formar um precipitado e deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. O precipitado foi recolhido através de filtração e seco sob alto vácuo durante 2 horas para se obter ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido bege (147 mg). MS *m/z* 436,3 (*M*+1, APCI+).

#### Exemplo 74

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-



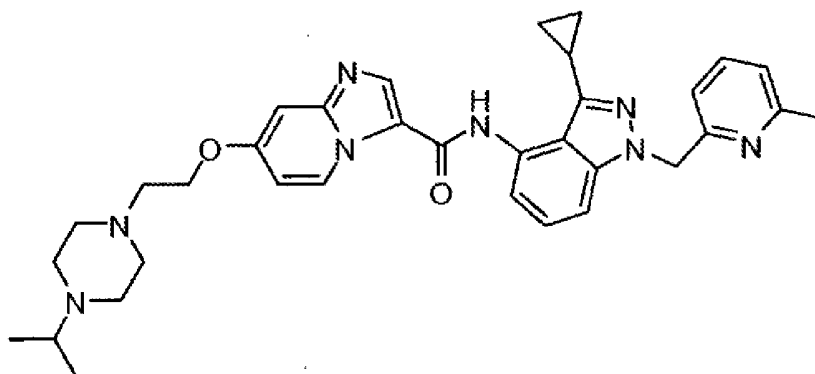
a]piridina-3-carboxamida: Uma solução de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Preparação I; 1,3 g, 7,11 mmole) em 1-metil-2-pirrolidinona anidro (35 mL) foi tratada com trietilamina anidra (2,5 mL, 17,8 mmole) deixando em agitação até a mistura ficar homogênea. Adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (1,82 g, 7,47 mmole) e deixou-se a mistura agitar durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em 5 minutos, formou-se o precipitado de anidrido e foi necessária agitação vigorosa. Adicionou-se 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (1,7 g, 6,38 mmole) sob a forma de solução 0,5 M em 1-metil-2-pirrolidinona anidra . A mistura reaccional foi aquecida a 80°C e agitada durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e os sólidos foram removidos através de filtração lavando o bolo de filtração com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado sob vácuo para remover o acetato de etilo. A solução em 1-metil-2-pirrolidinona foi diluída com solução saturada de bicarbonato de sódio e a formou-se um precipitado bege que foi recolhido através de filtração para se obter 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido bege (2,1 g).

Passo B: Preparação de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Um balão de fundo redondo de 50 mL foi carregado com *terc*-butóxido de potássio sólido (1,7 g, 14,8

mmole), 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol (2,88 g, 16,7 mmole), e *terc*-butanol (10 mL, 103 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora antes de aquecer a 90°C durante 15 minutos para se obter uma mistura homogênea. Adicionou-se numa só porção 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,3 mmole). A mistura foi aquecida a 90°C com agitação durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente antes de ser vertida num balão de fundo redondo de 250 mL contendo 150 mL de água. A agitação vigorosa à temperatura ambiente durante 2 horas resultou num precipitado bege. O precipitado foi recolhido através de filtração e seco sob alto vácuo para se obter o produto. MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 581,1$  ( $M^+$ ).

### Exemplo 75

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo: Um balão de 2 L foi carregado com 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmole), carbamato de *terc*-butilo (89 g, 760 mmole), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (1,39 g, 1,52 mmole), X-PHOS (2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo) (1,48 g, 3,10 mmole), carbonato de cézio (99 g, 588 mmole), e tetrahidrofurano (500 mL) sob uma atmosfera de azoto seco. Esta mistura foi aquecida ao refluxo sob azoto durante 7 horas. Adicionou-se 1 equivalente de carbonato de cézio adicional para forçar a reacção a ficar completa (aquecida durante mais 7 horas). A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de Celite e lavada com acetato de etilo. O filtrado foi fraccionado entre solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secou-se com sulfato de sódio, concentrou-se sob vácuo, e purificou-se por cromatografia em coluna para se obter 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo sob a forma de sólido amarelo pálido (22,6 g).

Passo B: Preparação de 4-fluoropiridin-2-amina: Num frasco de fundo redondo de tubuladura única de 1L, adicionou-se 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,5 g, 16,5 mmole) e diclorometano (100 mL). A mistura foi arrefecida a 0-5°C usando um banho gelo/água. Adicionou-se lentamente com agitação contínua, ácido

trifluoroacético (75 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo antes de ser fraccionada entre solução saturada de bicarbonato de sódio e acetato de etilo. A fase aquosa foi lavada duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secou-se com sulfato de sódio antes de se concentrar sob vácuo para se obter 4-fluoropiridin-2-amina sob a forma de sólido amarelo-pálido (1,76 g).

Passo C: Preparação de etil 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato: 4-fluoropiridin-2-amina (10,0 g, 48,0 mmole) foi misturado com etanol (40 mL) num balão de reacção, sob uma atmosfera de azoto seco. Adicionou-se uma solução de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5 % em benzeno, 178 mL, solução comercial solução de Toronto Research Chemicals Inc.). A mistura foi aquecida a 60°C sob azoto durante 4 horas. Após deixar-se a mistura arrefecer o solvente foi removido sob vácuo para se obter um sólido castanho. O sólido foi misturado com acetato de etilo (300 mL) e solução de bicarbonato de sódio (75 mL) e agitou-se para dissolução. As fases foram separadas e a solução de bicarbonato ainda extraída com acetato de etilo (75 mL). Os extractos combinados de acetato de etilo foram secos em sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para se obter um sólido. O material em bruto foi dissolvido em acetato de etilo e processado através de uma pequena coluna de sílica, eluindo com acetato de etilo. As fracções contendo o produto foram concentradas para se obter 7-

fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo sob a forma de sólido branco (13 g).

Passo D: Preparação de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico: 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (8,0 g; 44,4 mmole) foi misturado com tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) e água (55 mL). Adicionou-se hidróxido de lítio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover o tetrahidrofurano e etanol. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à mistura para ajustar a pH 3. Formou-se um precipitado branco o qual foi recolhido através de filtração e seco sob alto vácuo para se obter ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico sob a forma de sólido branco (6,3 g).

Passo E: Preparação de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Um balão de fundo redondo 250 mL foi carregado com 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (150 mL/30 mL). O balão foi arrefecida a 0°C e foi aplicado vácuo durante 20 minutos. Um balão de fundo redondo 500 mL foi carregado com ácido ciclopropilborónico (Preparação C; 15,90 g, 185,1 mmole), 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Preparação C; 25,71 g, 74,06 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,94 g, 296,2 mmole), acetato de paládio (0,4988 g, 2,222 mmole) e 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (2,278 g, 4,443 mmole). O balão foi evacuado e cheio novamente três vezes

com azoto. Adicionou-se a mistura de dioxano/H<sub>2</sub>O arrefecida e desgaseificada ao balão de 500 mL, o qual foi evacuado e cheio novamente com árgon 5 vezes. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 5 horas sob árgon. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de uma camada de Celite, e a camada filtrante foi lavada com H<sub>2</sub>O (100 mL) e EtOAc (300 mL). A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida. O sólido resultante foi dissolvido em DCM e lavado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um resíduo de cor escura, o qual foi dissolvido em DCM (30 mL) e adicionou-se gel de sílica (50 g). O DCM foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto absorvido pelo gel de sílica foi carregado numa coluna de gel de sílica e a coluna foi eluída com EtOAc/hexanos (a 1:1). As fracções contendo produto foram concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o produto (22,1 g).

Passo F: Preparação de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A uma suspensão de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (22,01 g, 71,38 mmole) em EtOH/H<sub>2</sub>O (200 mL/50 mL) adicionou-se pó de ferro (79,73 g, 1428 mmole) e NH<sub>4</sub>Cl (3,818 g, 71,38 mmole). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante três horas, arrefecida até 60°C e filtrada através de uma camada de Celite. A camada de Celite foi lavada com EtOH/Et<sub>3</sub>N a 20:1 (800 mL) e MeOH/DCM

a 1:1 (600 mL). Os filtrados combinados foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (800 mL), lavado com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, secou-se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto (16,87 g).

Passo G: Preparação de 7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma solução de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,12 g, 0,65 mmole) em 1-metil-2-pirrolidinona anidro (1 mL) foi tratada com trietilamina anidra (0,2 mL, 1,6 mmole) deixando-se agitar até a mistura reaccional ficar homogênea. Adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo gota a gota (0,1 mL, 0,68 mmole) e deixou-se a mistura agitar durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em 5 minutos, formou-se o precipitado de anidrido e foi necessária agitação vigorosa. Adicionou-se 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,16 g, 0,59 mmole) sob a forma de solução 0,5 M em 1-metil-2-pirrolidinona anidra. A mistura reaccional foi aquecida a 90°C e agitada durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e os sólidos foram removidos através de filtração, lavando o bolo de filtração com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado para remover acetato de etilo. A solução remanescente foi diluída com solução saturada de bicarbonato de sódio e formou-se um precipitado bege que foi recolhido através de filtração para se obter 7-fluoro-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-

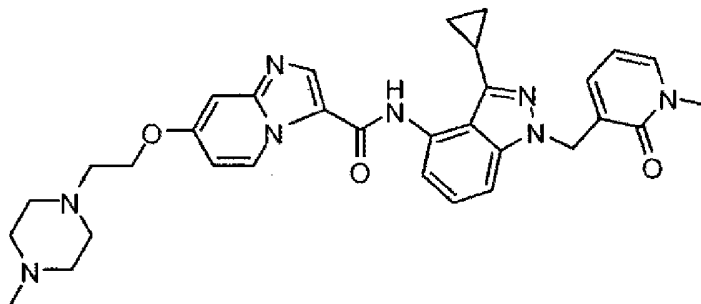
il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido bege (119 mg).

Passo H: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Um frasco de 4 mL foi carregado com *terc*-butóxido de potássio sólido (55 mg, 0,49 mmole), 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol (0,099 g, 0,57 mmole), e *terc*-butanol (0,3 mL, 3,4 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se numa só porção 7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,034 g, 0,077 mmole). A mistura foi aquecida a 90°C com agitação durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com água até se formar um precipitado. O precipitado foi recolhido através de filtração e seco sob alto vácuo para se obter o produto (0,019 g). MS (APCI), rastreio em modo positivo, m/z = 593,1 (M+H).

#### **Exemplo 76**

N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida





Passo A: Preparação de 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona: Adicionou-se iodometano (10,62 mL, 111,6 mmole) a uma mistura de 3-metil-2-piridona (4,06 g, 37,20 mmole) e carbonato de potássio (15,43 g, 111,6 mmole) em acetona (150 mL) num valão vedável. A mistura foi vigorosamente agitada em banho de óleo a 55°C durante 16 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente sendo posteriormente filtrada através de papel de filtro em fibra de vidro e o filtrado foi concentrado sob vácuo até se formar um sólido (5,4 g). O sólido foi fraccionado entre água (50 mL) e diclorometano (100 mL). A fase aquosa foi extraída uma vez mais com diclorometano (50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo para se obter 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ons sob a forma de óleo (3,6 g).

Passo B: Preparação de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: N-Bromosuccinimida (2,17 g, 12,2 mmole) e peroxianidrido benzóico (0,295 g, 1,22 mmole) foram adicionados a um balão contendo uma solução de 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (1,50 g, 12,2 mmole) em tetracloreto de carbono (250 mL, degaseificada com fluxo de

N<sub>2</sub> durante 5 minutos). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada através de papel de filtro, e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi suspenso em éter dietílico (20 mL), agitou-se durante 15 minutos, e o líquido foi decantado. Os sólidos foram lavados com éter dietílico (3 x 5 mL), sendo posteriormente secos sob vácuo para se obter 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona sob a forma de sólido amarelo (1,1 g).

Passo C: Preparação de 3-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: 3-Bromo-4-nitro-1H-indazol (Preparação B; 0,49 g, 2,04 mmole) foi dissolvido em dimetilformamida (5 mL). Adicionou-se carbonato de potássio (1,13 g, 8,15 mmole) seguido de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,41 g, 2,04 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante dois dias. A mistura foi diluída com acetato de etilo (8 mL) e concentrada sob vácuo para se obter um sólido escuro que foi seco de um dia para o outro sob alto vácuo. Este material foi dissolvido em acetato de etilo (80 mL) e lavado com água (40 mL). A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrou-se sob vácuo para se obter um sólido verde. Este material foi triturado com éter dietílico e os sólidos foram recolhidos através de filtração e secou-se sob alto vácuo para se

obter 3-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona sob a forma de sólido bege (552 mg).

Passo D: Preparação de 3-((-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridina-2(1*H*)-ona: Num balão em forma de pera de 50 mL adicionou-se 4-dioxano/água (3,2 mL/0,6 mL). O balão foi arrefecido num banho gelo/água antes de ser aplicado vácuo durante 20 minutos. 3-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,55 g, 1,52 mmole), ácido ciclopropilborónico (0,33 g, 3,79 mmole), 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (0,047 g, 0,091 mmole), acetato de paládio (0,01 g, 0,4 mmole), e carbonato de potássio (0,84 g, 6,07 mmole) foram combinados num balão de fundo redondo de 25 mL e colocados sob vácuo. A mistura de solventes desgaseificada foi adicionada aos reagentes sólidos e foi fixado um condensador ao balão. O equipamento foi evacuado e novamente cheio com árgon 5 vezes antes de aquecer ao refluxo sob árgon durante 5 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de Celite®. O bolo de filtração foi lavado com acetato de etilo e água. As fases de filtrado foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo 3 vezes. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de bicarbonato de sódio 3 vezes. A fase orgânica foi concentrada sob vácuo e secou-se sob alto vácuo para se obter 3-((-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridina-2(1*H*)-ona sob a forma de sólido bege (413 mg).

Passo E: Preparação de 3-((4-amino-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)metil-1-metilpiridin-2(1H)-ona: 3-((3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (413 mg, 1,27 mmole) foi dissolvido numa mistura de etanol (6,8 mL) e água (1,7 mL). Foram adicionados cloreto de amónio (34 mg; 0,63 mmole) e pó de ferro (709 mg; 12,7 mmole) e a mistura foi agitada com aquecimento a 75°C sob uma atmosfera de azoto durante 16 horas. Deixou-se a mistura arrefecer, diluiu-se com acetato de etilo (50 mL) e filtrou-se através de uma camada de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para se obter o produto em bruto sob a forma de óleo colorido. A purificação usando uma placa de gel de sílica para cromatografia preparativa em camada fina (20 x 20 cm, 2 mm) desenvolvida numa câmara com 40 % de acetato de etilo/diclorometano, secagem e eluição com 80 % de acetato de etilo/diclorometano deu origem a 3-((4-amino-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona sob a forma de óleo viscoso o qual começou a cristalizar ao secar sob alto vácuo (175 mg).

Passo F: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma solução de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Preparação I; 0,09 g, 0,50 mmole) em 1-metil-2-pirrolidinona anidra (1 mL) foi tratada com trietilamina anidra (0,17 mL, 1,25 mmole) deixando-se em agitação até a

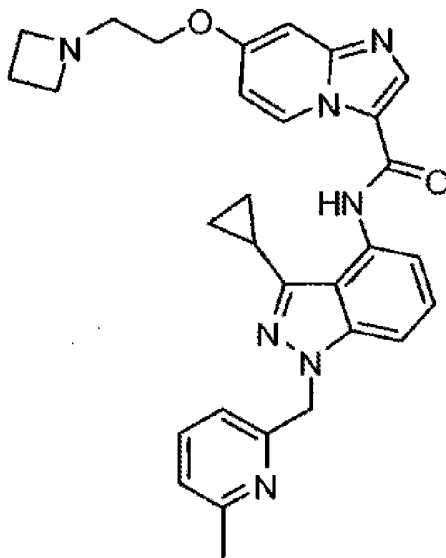
mistura ficar homogênea. Adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,08 mL, 0,50 mmole) e deixou-se a mistura agitar durante 30 minutos à temperatura ambiente. Em 5 minutos, formou-se o precipitado de anidrido e foi necessária agitação vigorosa. Adicionou-se 3-((4-amino-3-ciclopropil-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,13 g, 0,45 mmole) sob a forma de solução 0,5 M em 1-metil-2-pirrolidinona anidra. A mistura reaccional foi aquecida a 90°C e agitou-se durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e os sólidos foram removidos através de filtração lavando o bolo de filtração com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado sob vácuo para remover o acetato de etilo. A solução remanescente foi diluída com solução saturada de bicarbonato de sódio e formou-se um precipitado bege que foi isolado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para se obter *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido bege (180 mg).

Passo G: Preparação de *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Um frasco de 4 mL foi carregado com *tert*-butóxido de potássio sólido (54 mg, 0,48 mmole), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,075 g, 0,52 mmole), e *tert*-butanol (0,3 mL, 3,4 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se numa só porção *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-

dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (0,032 g, 0,070 mmole). A mistura foi aquecida a 88°C com agitação durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e diluída com água até se formar um precipitado. O precipitado foi isolado através de filtração e seco sob alto vácuo. A purificação usando placa de sílica para cromatografia preparativa em camada fina (20 x 20 cm, 0,5 mm) desenvolvida numa câmara com 10 % de metanol em diclorometano contendo 0,6 % de hidróxido de amónio concentrado deu origem ao produto. MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 581,2$  ( $M^+$ ).

#### Exemplo 77

7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 2-(azetidin-1-il)etanol: Dissolveu-se azetidina (546 mg, 9,56 mmole) em diclorometano (20 mL) num balão de fundo redondo de 50 mL e tratou-se com Trietilamina (1,47 mL, 10,5 mmole) agitando à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,03 mL, 9,56 mmole) à mistura. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O sal precipitado foi removido através de filtração e o filtrado foi lavado com água. A solução foi concentrada sob vácuo para se obter 2-(azetidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo sob a forma de óleo castanho. Hidreto de alumínio e lítio (10,0 mL, 10,0 mmole, 1 M em THF) num balão de fundo redondo de 100 mL foi arrefecido num banho gelo-água. Adicionou-se gota a gota à solução de hidreto de alumínio e lítio, 2-(azetidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo sob a forma de solução 0,6 M em THF. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se uma mistura a 1:1 de Celite®/sulfato de sódio decahidratado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi filtrada e o bolo de filtração foi lavado com THF. O filtrado foi concentrado sob vácuo para se obter 2-(azetidin-1-il)etanol sob a forma de óleo viscoso incolor (504 mg).

Passo B: Preparação de 7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-

alpiridina-3-carboxamida: Foi preparada de acordo com o Exemplo 75, Passos A-G; 31 mg, 0,07 mmole).

Passo C: Preparação de 7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida:

Dissolveu-se 2-(azetidin-1-il)etanol (52 mg, 0,51 mmole) em *terc*-butanol (0,3 mL) e tratou-se com *terc*-butóxido de potássio (51 mg, 0,45 mmole). A mistura foi agitada a 88°C durante 5 minutos antes de acicionar 7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida numa só porção. A mistura foi agitada a 88°C durante 16 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e terminou-se a reacção com água (2 mL) seguido por agitação vigorosa durante 2 horas à temperatura ambiente. O precipitado foi isolado através de filtração e seco sob vácuo para se obter um resíduo amarelo pálido que foi triturado com éter dietílico 3 vezes para se obter um sólido. A purificação por cromatografia preparativa em camada fina (Sílica, 20 x 20, 0,5 mm de espessura) eluindo com 10 % de MeOH/DCM com 0,6 % de hidróxido de amónio deu origem a 7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido branco (18 mg). MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 522,2$  ( $M+1$ ).

Os compostos apresentados na Tabela 1 foram sintetizados de acordo com o método according do Exemplo



77, Passo B, usando o álcool apropriado e substituindo 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida por um dos seguintes intermediários:

7-fluoro-*N*-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Preparação J);

7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 74, Passo A);

7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 75, Passos A-G);

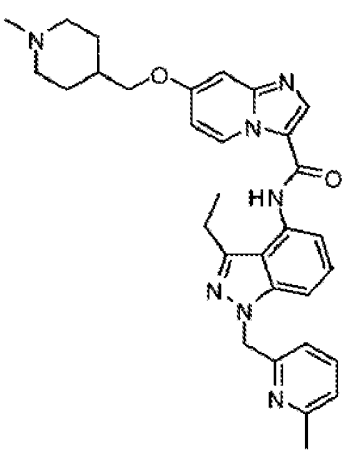
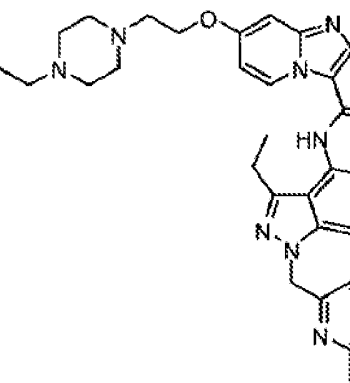
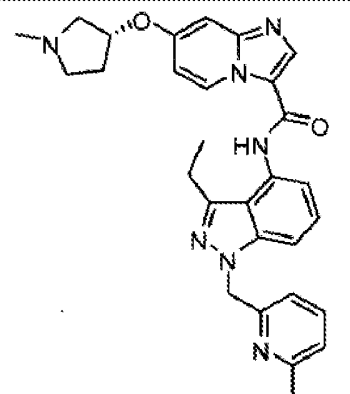
*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 76, Passo F); ou

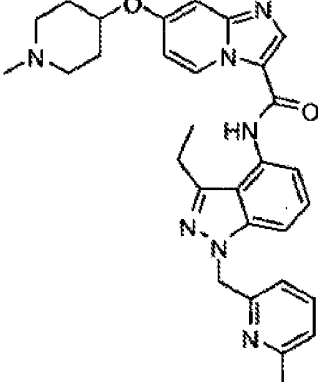
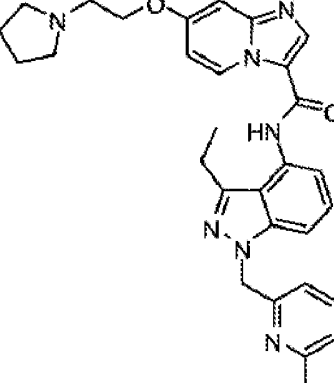
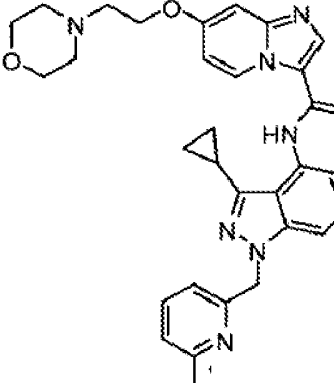
*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 117, Passo A).

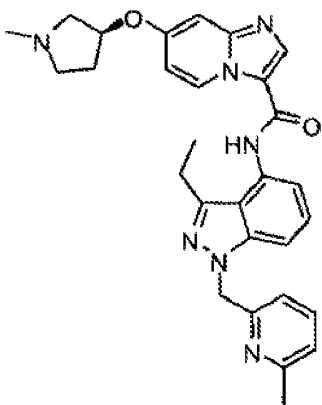
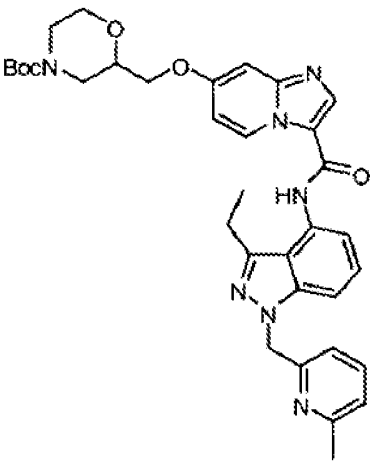
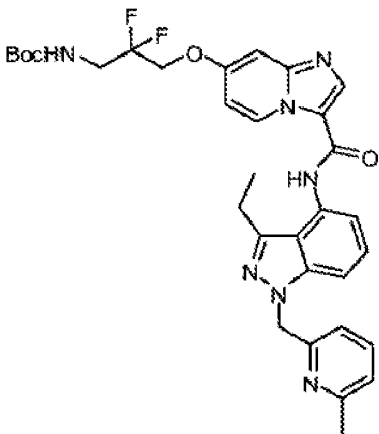
Determinados compostos na Tabela 1 foram preparados com um intermediário contendo um grupo protector

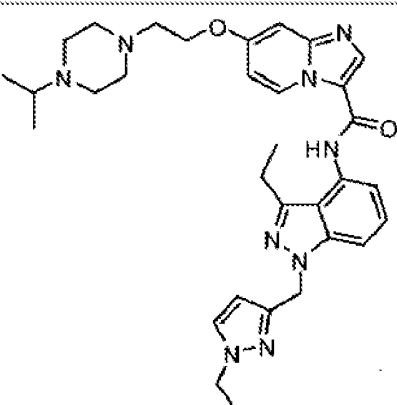
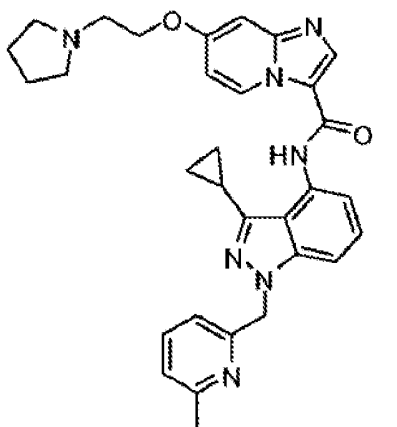
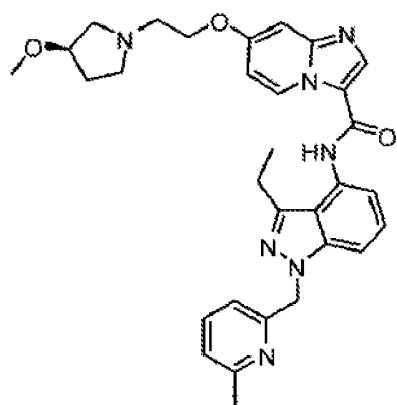
t-butilcarbamato (Boc) e foram desprotegidos tal como descrito no Exemplo 72.

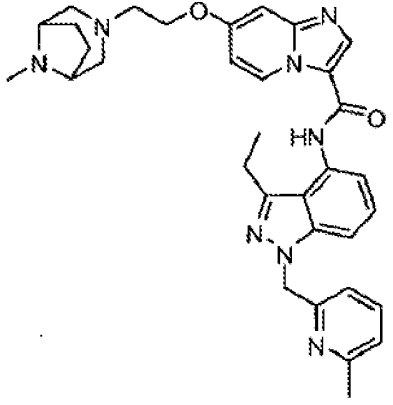
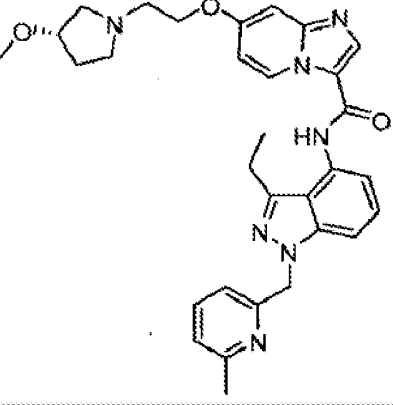
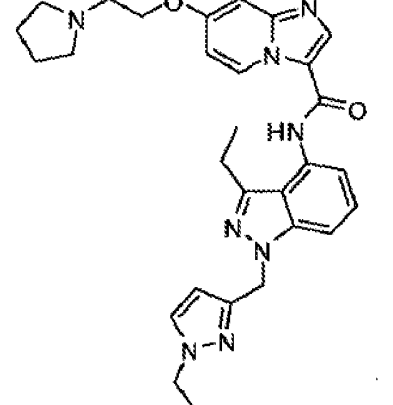
**Tabela 1**

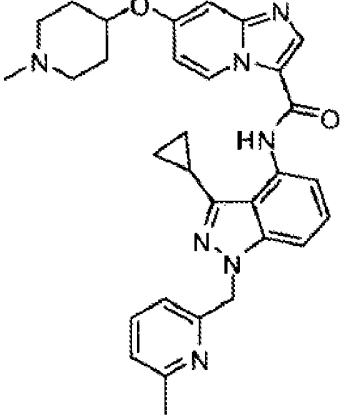
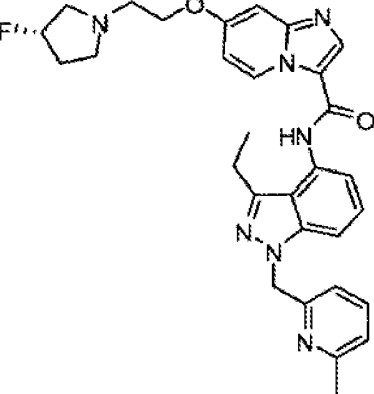
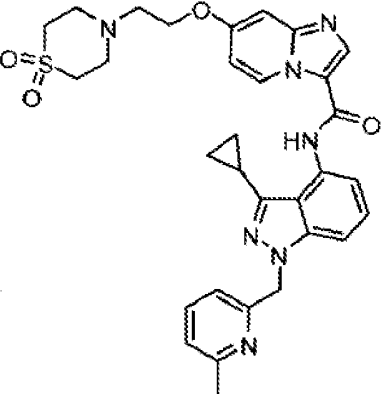
Ex. Nº	Estrutura	Nome	MS m/z
78		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	538,0 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
79		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	567,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
80		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-il)oxiimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	510,2 (M <sup>+</sup> +1, APCI <sup>+</sup> )

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
81		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	524,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
82		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	524,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
83		N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	H- 552,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
84		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	510,2 (M+1, APCI+)
85		2-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	626,1 (M+, APCI+)
86		3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-2,2-difluoropropilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	620,1 (M+1, APCI+)

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
87		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	584,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
88		N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	536,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
89		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	554,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
90		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-metil-3,8-diazabíciclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	579,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
91		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	554,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
92		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	527,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )

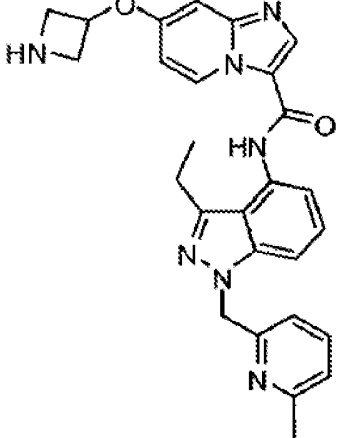
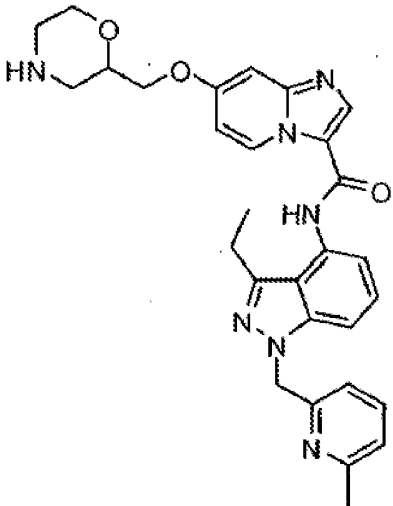
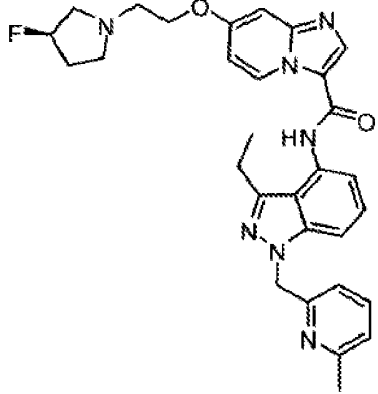
Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
93		N-(3-ciclopil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	536,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
94		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	542,2 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
95		N-(3-ciclopil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-tiomorfolino-1,1-dioxo etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	600,2 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
96		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	527,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
97		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-oxa-3-azabiccilo[3.2.1]octano)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	578,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )
98		N-(3-ciclopopil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	552,1 (M <sup>+</sup> , APCI <sup>+</sup> )



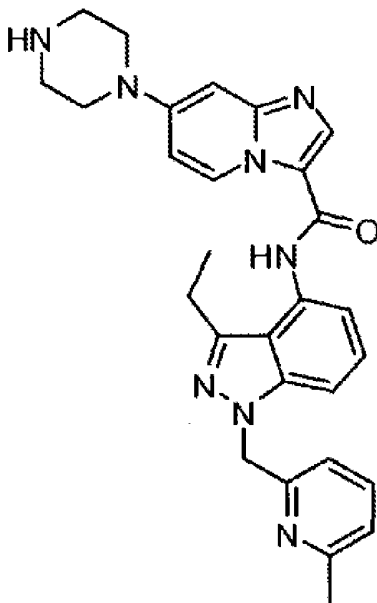
Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
99		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	543,1 (M+, APCI+)
100		N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	568,2 (M+1, APCI+)
101		7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	538,2 (M+1, APT1+)

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
102		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	539,1 (M+, APCI+)
103		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	471,2 (M+1, APCI+)
104		7-(3-amino-2,2-difluoropropoxi)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	520,2 (M+1, APCI+)

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
105		7-(azetidin-3-iloxi)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	482,1 (M+1, APCI+)
106		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(morfolin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	526,2 (M+1, APCI+)
107		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	542,1 (M+, APCI+)

**Exemplo 108**

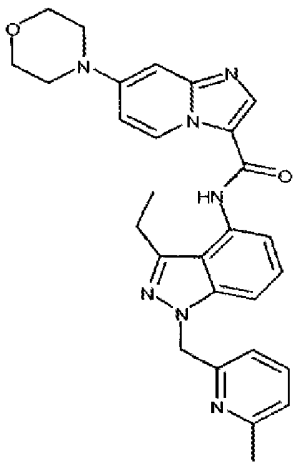
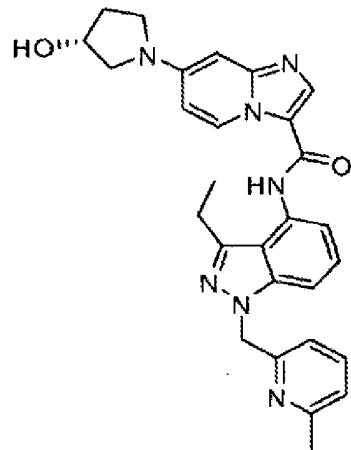
N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-  
indazol-4-il)-7-(pinerazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-  
carboxamida

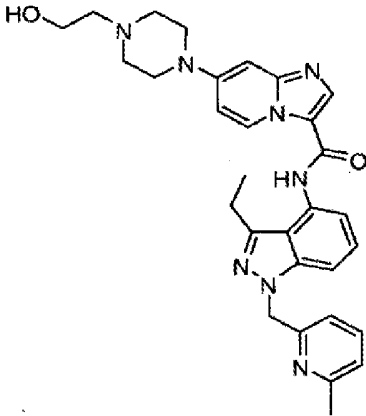
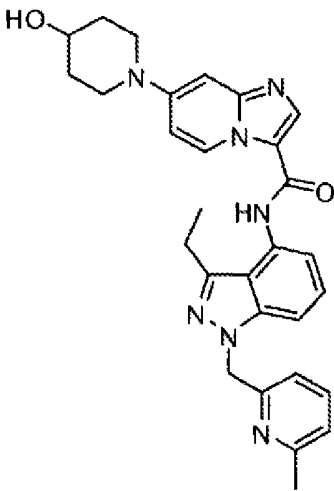
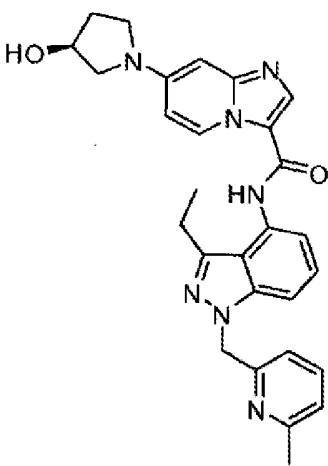


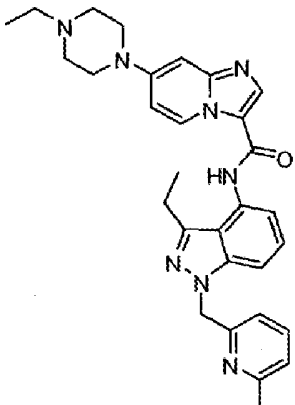
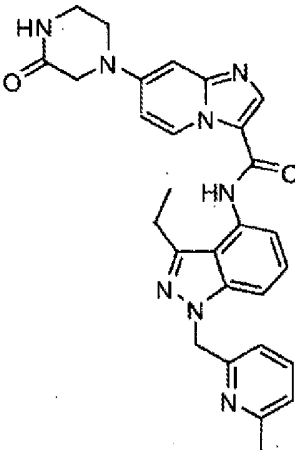
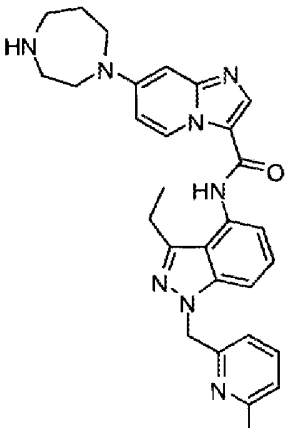
Dissolveu-se CCN(Cc1ccc(C2=CN=CN=C2)c3ccccc13)C4=CN=CN=C4 ( $N$ -(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (12 mg, 0,03 mmole; Exemplo 74, Passo A) em tolueno (0,2 mL) e adicionou-se numa só porção 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU) (0,1 mL) e piperazina (24 mg, 0,28 mmole). A mistura foi aquecida a 105°C e agitou-se durante 16 horas. A mistura em bruto foi carregada num sistema Biotage 12+ em C-18 e purificada usando um gradiente de 10-65 % de acetonitrilo/água para se obter CCN(Cc1ccc(C2=CN=CN=C2)c3ccccc13)C4=CN=CN=C4C5=CN(C6CCNCC6)C(=O)N5 ( $N$ -(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido branco (12 mg). MS  $m/z$  495,3 ( $M+1$ , APCI+)

Os compostos apresentados na Tabela 2 foram sintetizados de acordo com o Exemplo 108, usando a amina apropriada e *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 74, Passo A).

**Tabela 2**

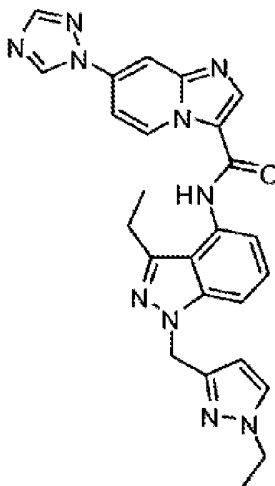
Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
109		<i>N</i> -(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-morfolinoimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina-3-carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)
110		( <i>R</i> )- <i>N</i> -(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina-3-carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
111		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	539,3 (M+, APCI+)
112		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	510,3 (M+1, APCI+)
113		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
114		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	523,3 (M+1, APCI+)
115		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	509,3 (M+1, APCI+)
116		7-(1,4-diazepan-1-il)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	509,3 (M+1, APCI+)

**Exemplo 117**

N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Dissolveu-se ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Preparação I; 224 mg, 1,25 mmole) em N-metilpirrolidinona anidra (0,2 M) e tratou-se com trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmole). Quando a mistura ficou homogênea adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,20 mL, 1,31 mmole). A mistura foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se numa só porção 3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,30 mg, 1,11 mmole) e as paredes do balão foram lavadas com N-metilpirrolidinona anidra (2 mL). A mistura foi aquecida a 90°C e agitou-se durante 16 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e filtrou-se através de papel GF/F lavando com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e diluído com



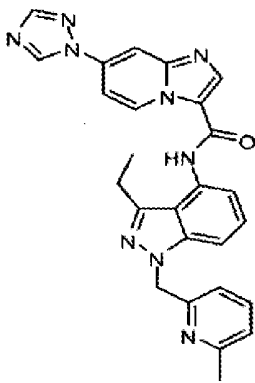
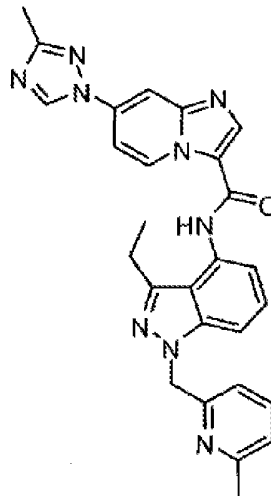
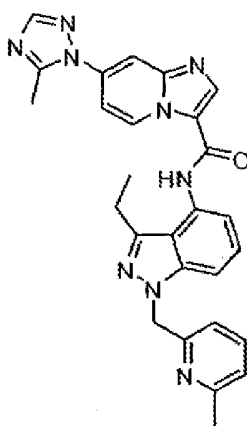
água para se obter um precipitado bege que foi recolhido por filtração, lavado com água e seco sob alto vácuo para se obter *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (259 mg). MS *m/z* 432,1 (*M*+1, APCI<sup>+</sup>).

Passo B: Preparação de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Dissolveu-se 1*H*-1,2,4-triazol em 4-dioxano e tratou-se com hidreto de sódio (20 mg, 0,48 mmole, dispersão a 60 % em óleo mineral) com agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (35 mg, 0,08 mmole) sob a forma de solução em *N,N*-dimetilformamida. A mistura foi aquecida a 98°C e agitou-se durante 2 dias. Adicionou-se água à mistura para terminar a reação. Formou-se um precipitado e o sólido foi isolado por filtração, lavado com água e seco sob vácuo para se obter *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido branco (39 mg). MS *m/z* 481,1 (*M*+1, APCI<sup>+</sup>).

Os compostos apresentados na Tabela 3 foram sintetizados de acordo com o Exemplo 117, Passo B, substituindo a *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida por 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-

il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 74, Passo A).

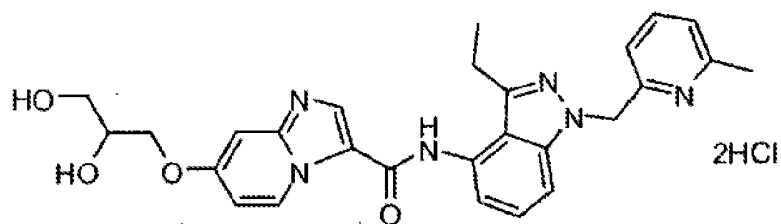
**Tabela 3**

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
118		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina-3-carboxamida	478,2 (M+1, APCI+)
119		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-(3-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina-3-carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)
120		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-(5-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridina-3-carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)

Ex. N°	Estrutura	Nome	MS m/z
121		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)

### Exemplo 122

Dicloridrato de 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina: Um tubo fechado contendo 4-cloro-2-piridinamina (4 g, 31,2 mmole), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8,4 g, 60,6 mmole), e sódio (1,46 g, 63,5 mmole) foi aquecido a 145°C durante 8 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente; foram adicionados água (25 mL) e diclorometano (50 mL). A

fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica para se obter 4-((2,2-dimetil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina sob a forma de sólido amarelo-pálido (5,6 g).

Passo B: Preparação de etil 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato: 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (5,6 g, 0,025 mole) foi misturado com etanol (60 mL) num balão de reacção, sob atmosfera de azoto seco. Adicionou-se uma solução de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5 % em benzeno; 93 mL; solução comercial da Toronto Research Chemicals Inc.). A mistura foi aquecida a 60°C sob azoto durante 2 horas. Após deixar a mistura arrefecer o solvente foi removido sob vácuo para se obter um sólido castanho. O sólido foi misturado com acetato de etilo (200 mL) e solução de bicarbonato de sódio (100 mL) e agitou-se para dissolver. As fases foram separadas e a solução de bicarbonato foi novamente extraída com acetato de etilo (50 mL). Os extractos combinados de acetato de etilo foram secos em sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo para se obter um sólido. O material em bruto foi dissolvido em acetato de etilo e passou através de uma pequena coluna de sílica, eluindo com acetato de etilo. As fracções contendo o produto foram concentradas para se obter 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-

il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo sob a forma de sólido amarelo-pálido (5,76 g).

Passo C: Preparação de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico:  
7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (1,8 g, 5,63 mmole) e hidróxido de lítio monohidratado (0,284 g, 6,75 mmole) foram combinados num balão de fundo redondo de 250 mL contendo tetrahydrofurano/etanol/água (1:2:1, 56 mL). Após agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo para se obter uma goma amarela. Adicionou-se água (20 mL) e diclorometano. A fase aquosa foi separada e arrefecida em banho de gelo-água antes de ajustar a pH 4 com ácido cítrico a 20 %. Formou-se um precipitado e foi recolhido por filtração. Os sólidos foram lavados com uma pequena quantidade de água (5 mL) e secos sob vácuo para se obter ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico sob a forma de sólido branco (1,3 g).

Passo D: Preparação de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazol[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A uma mistura em agitação de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (128 mg, 0,44 mmole) em tetrahydrofurano (6 mL), sob azoto, adicionou-se cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (115 mg, 0,47 mmole) e trietilamina (51

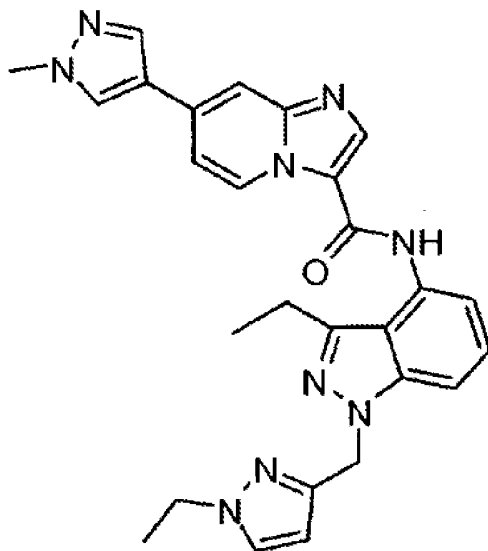
mg, 0,51 mmole). A mistura foi agitada durante 30 minutos. À mistura reaccional adicionou-se 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (90 mg, 0,34 mmole), seguido de bis(trimetilsilil)amideto de lítio (1,7 mL, 1,7 mmole; solução 1M em tetrahidrofurano). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia rápida sobre sílica, eluindo com diclorometano/metanol (10:1) para se obter 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (30 mg).

Passo E: Preparação de 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Uma solução de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (77 mg, 0,142 mmole) em água (4 mL), ácido trifluoroacético (4 mL) e 1,4-dioxano (1 mL) foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para se obter um óleo residual. O óleo foi dissolvido numa mistura de éter dietílico, diclorometano e metanol. Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico (0,5 mL; 4 M em 1,4-dioxano). A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e colocada sob alto vácuo durante 16 horas para proporcionar dicloridrato de 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-

carboxamida (74 mg) sob a forma de sólido bege. MS (APCI), rastreio em modo positivo,  $m/z = 501,2$  (M+H).

### Exemplo 123

N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A uma solução de 3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (328 mg, 1,22 mmole) em THF anidro (3 mL) adicionou-se, sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente, bis(trimetilsilil)amideto de lítio (1,0 M em THF, 1,15 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, sendo posteriormente adicionada gota a gota a uma solução refrigerada (banho gelo-água) de 7-

bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,55 mmole) em THF anidro (3 mL). O banho frio foi removido, e deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente, e terminou-se a reacção com adição de água. A suspensão resultante foi completamente extraída com DCM, os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se para proporcionar o produto em bruto. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia preparativa em camada fina em sílica com 5 % de MeOH em DCM como eluente para proporcionar 219 mg do produto pretendido sob a forma de sólido amarelo.

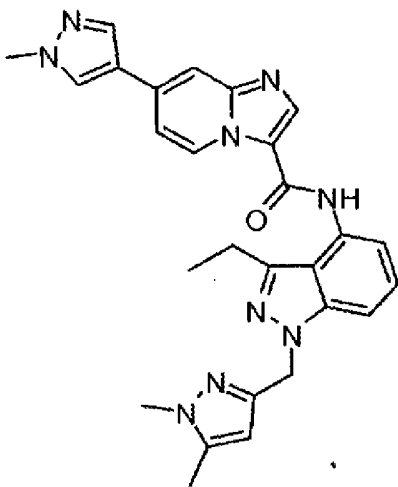
Passo B: Preparação de N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Um balão de fundo redondo de 10 mL seco, equipado com um condensador de refluxo e uma linha de azoto foi carregado com 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (25,4 mg, 0,122 mmole), 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida (50 mg, 0,102 mmole), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,9 mg, 0,005 mmole) e carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmole). Adicionou-se ao balão a mistura água:DMF:CH<sub>3</sub>CN (1:1:4,5; 0,3:0,3:1,4 mL) e a mistura reaccional foi desgaseificada sob azoto e heated a 80°C durante 5 horas. A mistura reaccional arrefecida foi diluída com água, a suspensão resultante foi completamente extraída com EtOAc e DCM, os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se para



proporcionar o produto em bruto. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia preparativa em camada fina em sílica com 5 % de MeOH em DCM como eluente para proporcionar 30,8 mg de produto sob a forma de sólido amarelo. MS (ES+APCI) detectado  $m/z = 494$  (M+H)

#### Exemplo 124

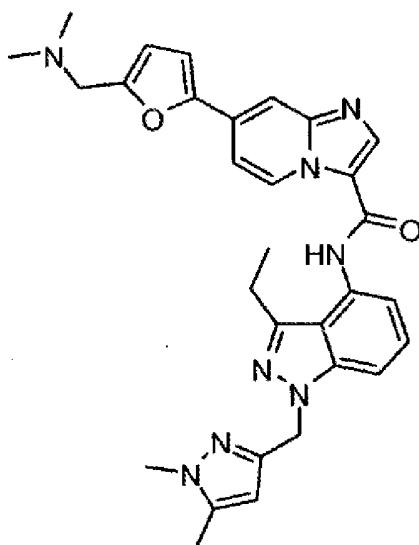
*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il]metil]-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o procedimento para o Exemplo 123, a partir de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina- (Exemplo 55, Passos A-D) e 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. MS (ES+APCI) detectado  $m/z = 494$  (M+H).

#### Exemplo 125

N-(1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



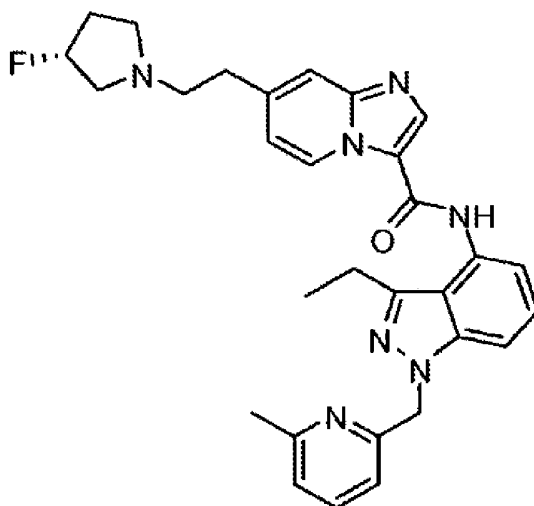
Passo A: Preparação de N-(1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)-7-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Um balão de fundo redondo foi carregado com 7-bromo-N-(1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Preparação H; 100 mg, 0,20 mmole), 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (8,3 mg, 0,016 mmole), carbonato de potássio (93 mg, 0,67 mmole), acetato de paládio (1,8 mg, 0,008 mmole), e ácido 5-formilfuran-2-ilborónico acid (57 mg, 0,4 mmole). Ao balão adicionou-se uma mistura dioxano:água 5:1 (3 mL), a mistura reaccional foi desgaseificada sob azoto, e agitou-se a 65°C durante 10 horas. A mistura reaccional foi arrefecida, diluída com

água, e extraída múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob vácuo. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia preparativa em camada fina em sílica com 10 % de MeOH em DCM como eluente para proporcionar o produto (36 mg) sob a forma de sólido amarelo.

Passo B: Preparação de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Uma solução de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (36 mg) em 1 mL de uma mistura DCM:THF a 1:1 foi tratada à temperatura ambiente com excesso de solução de dimetilamina 2,0 M em MeOH. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se um grande excesso de triacetoxiborohidreto de sódio (10 equivalentes), e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida, foi dissolvida numa pequena quantidade de MeOH, e sujeita a cromatografia preparativa em camada fina com uma solução de 2 % de amónia 7 N em MeOH, 8 % de MeOH em DCM como eluente para se obter o produto pretendido (12,8 mg). MS (ES+APCI) detectado  $m/z = 537$  (M+H).

#### **Exemplo 126**

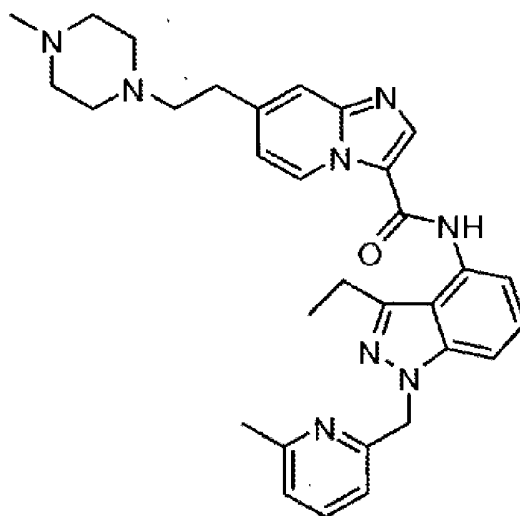
(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o procedimento para o Exemplo 128 a partir de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Exemplo 127, Passos A-B) e cloridrato de (R)-3-fluoropirrolidina. MS (ES+APCI) detectado m/z = 526 (M+H).

### Exemplo 127

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 7-Bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Foi preparada de acordo com o procedimento para o Exemplo 123, usando 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (Exemplo 16, Passo A) em lugar de 3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina.

Passo B: Preparação de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Um balão de fundo redondo foi carregado com 7-bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (330 mg, 0,674 mmole), tri-*o*-tolilfosfina (41 mg, 0,135 mmole), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (62 mg, 0,067 mmole). Ao balão foram adicionados foram adicionados 10 mL de dimetilformamida anidro, seguido de (Z)-tributil(2-etoxivinil)estano (0,34 mL, 1,01 mmole) e trietilamina

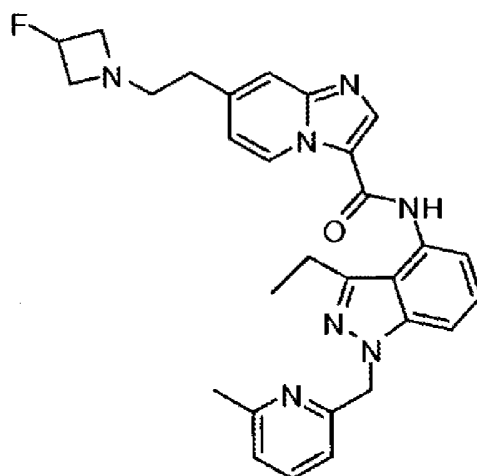
(0,11 mL, 0,81 mmole). A mistura reaccional foi desgaseificada sob azoto, e agitou-se a 100°C durante 10 horas. A mistura reaccional foi arrefecida, diluída com água e extraída completamente com DCM e EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro, e concentrou-se. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia preparativa em camada fina em sílica com 5 % de MeOH em DCM como eluent para proporcionar 246 mg de produto sob a forma de sólido espumoso amarelo.

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma solução de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (211 mg, 0,439 mmole) em dioxano (6 mL) foi tratada à temperatura ambiente com HCl 2,0M em éter. A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Naquele momento foram adicionadas 3 gotas de água, de modo a não colapsar a suspensão, e continuou-se a agitar durante mais 30 minutos. A mistura reaccional foi neutralizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio, extraída com DCM e EtOAc, e os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro. A concentração dos extractos orgânicos proporcionou 190 mg de um sólido o qual foi usado directamente no passo seguinte.

Passo D: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida em bruto (112 mg, 0,248 mmole) e N-metilpiperazina (25 mg, 0,25 mmole) foram dissolvidos em DCM (5 mL), e tratou-se com 10 equivalentes de triacetoxiborohidreto de sódio, seguido por 2 gotas de ácido acético glacial. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura reaccional foi concentrada e re-suspendida em solução aquosa saturada de carbonato de sódio. A mistura foi extraída com DCM e EtOAc, as fases orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio anidro, posteriormente filtrou-se e concentrou-se. A purificação do material em bruto por cromatografia preparativa em camada fina em sílica com NH<sub>3</sub> 7 N em MeOH/MeOH/DCM a 2/8/98 como eluente proporcionou 83,5 mg de um sólido branco espumoso. MS (ES+APCI) detectado m/z = 537 (M+H).

#### **Exemplo 128**

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoroazetidin-1-il)etil)imidazol[1,2-a]piridina-3-carboxamida



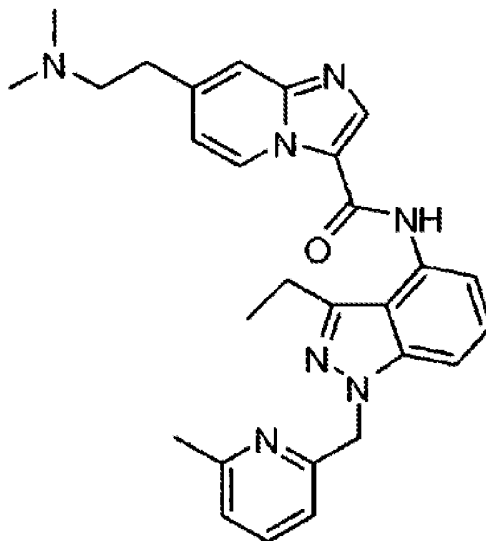
Uma solução de cloridrato de 3-fluoroazetidina (61 mg, 0,55 mmole) em DCM (2 mL) foi tratada à temperatura ambiente com base de Hunig (0,10 mL, 0,57 mmole). À solução turva adicionou-se N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (preparada de acordo com (Exemplo 127, Passos A-B; 50 mg, 0,11 mmole) (preparada de acordo com o procedimento para o Exemplo 127) e adicionou-se (10 equivalentes), e em seguida 2 gotas de ácido acético glacial, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se à mistura reaccional solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio para terminar a reacção, e extraiu-se múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro, concentrou-se sob pressão reduzida, e sujeitou-se a cromatografia preparativa em camada fina em sílica, com uma mistura 10 % de MeOH em DCM como eluente para proporcionar o produto pretendido (10 mg)



sob a forma de sólido branco. MS (ES+APCI) detectado m/z = 512 (M+H).

### Exemplo 129

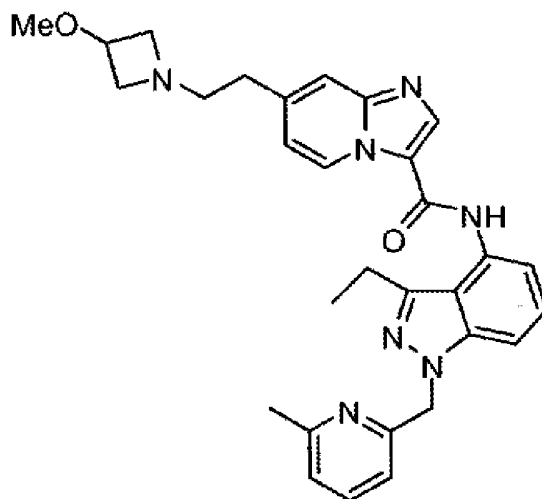
7-(2-(Dimetilamino)etil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o procedimento para o Exemplo 127, Passo C, usando dimetilamina em lugar de 1-metilpiperazina. MS (ES+APCI) detectado m/z = 481 (M+H).

### Exemplo 130

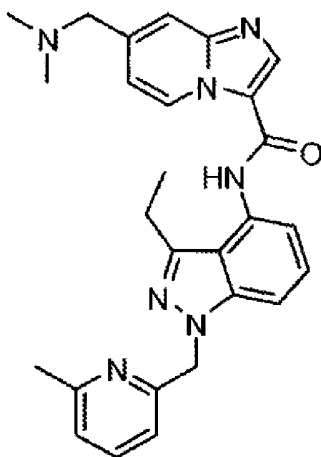
N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o procedimento para o Exemplo 128 a partir de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (Exemplo 127, Passos A-B) e cloridrato de 3-metoxiazetidina. MS (ES+APCI) detectado *m/z* = 524 (*M*+*H*).

### Exemplo 131

7-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

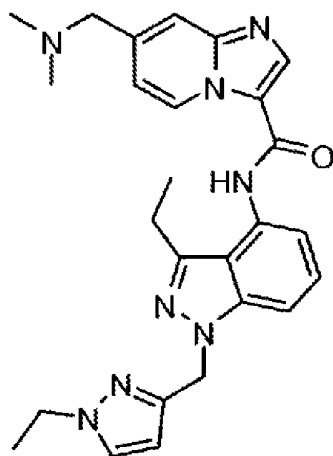


Um balão de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo e uma linha de azoto foi carregado com acetato de paládio (3,4 mg, 0,015 mmole), carbonato de cézio (300 mg, 0,92 mmole), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (19 mg, 0,030 mmole), 7-bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (Exemplo 127, Passo A; 150 mg, 0,307 mmole), e (dimetilaminometil)trifluoroborato de potássio (Frontier Scientific; 101 mg, 0,613 mmole). Adicionou-se ao balão de reacção uma mistura 1,4-dioxano:água (10:1; 1,1 mL) e o balão de reacção foi imediatamente evacuado e cheio novamente três vezes com azoto. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 16 horas sob azoto. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com água, e extraída múltiplas vezes com diclorometano. Os extractos de diclorometano combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina (sílica, 2 % de amónia 7 N em MeOH:8 % de MeOH:DCM) para proporcionar o produto (84,8 mg) sob a forma

de sólido branco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,5 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,23 (q, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,51 (t, 3H).

### Exemplo 132

7-((dimetilamino)metil)-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

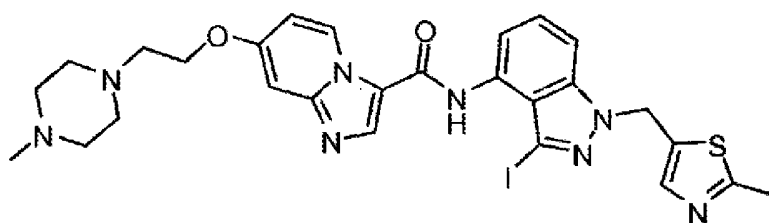


Passo A: Preparação de 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Foi preparada de acordo com o método da Preparação H, substituindo 1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1 H-indazol-4-amina por 3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina.

Passo B: Preparação de 7-((dimetilamino)metil)-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Foi preparada de acordo com o método para o Exemplo 131, substituindo 7-bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida por 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida para proporcionar o produto (13,3 mg) sob a forma de sólido branco. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (q, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,50 (m, 6H).

### Exemplo 133

N-(3-iodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 3-iodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A uma solução de 4-((3-iodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiltiazol

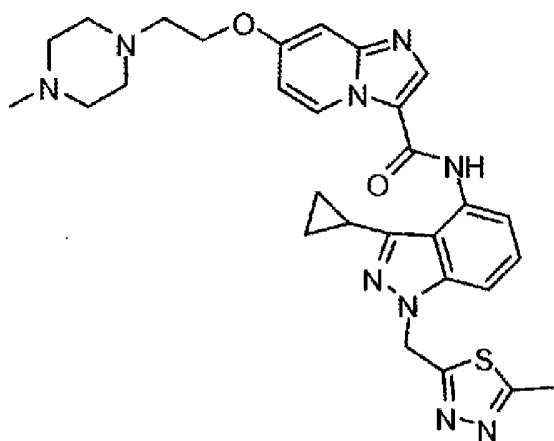
(preparado de acordo com o método do Exemplo 15, Passos A-D, usando 2-metiltiazolo-5-carboxilato de etilo) em EtOH/H<sub>2</sub>O (8 mL/2 mL) foi adicionado ferro (463 mg, 8,30 mmole) e NH<sub>4</sub>Cl (44,4 mg, 0,830 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 85°C durante 3 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionou-se EtOAc/Et<sub>3</sub>N (40 mL/10 mL) ao resíduo. A mistura foi aquecida a 85°C durante 20 minutos, arrefecida a 45°C e filtrou-se através de Celite. A camada de Celite foi lavada com MeOH (30 mL). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida para remover EtOAc e MeOH. A suspensão aquosa foi extraída com DCM. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter o produto (156 mg).

Passo B: Preparação de N-(3-iodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Adicionou-se gota a gota bis(trimetilsilil)amideto de lítio (1,0 M em THF, 0,24 mL) à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de azoto a uma solução de 3-iodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina (40 mg, 0,108 mmole) em THF anidro (3 mL). A mistura castanha resultante foi adicionada através de seringa a uma solução arrefecida (banho gelo-água) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (Preparação D; 35,9 mg, 0,108 mmole) em THF anidro (3 mL). Deixou-se a mistura reaccional aquecer à temperatura ambiente de um dia para o outro. A

mistura reaccional foi diluída com água, e extraída múltiplas vezes com diclorometano. Os extractos de diclorometano foram secos em sulfato de sódio anidro, e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina (sílica, amónia 7N/MeOH:MeOH:DCM numa proporção 3:7:90 como eluente) para proporcionar o produto (11,6 mg) sob a forma de sólido acastanhado. MS (ES+APCI)  $m/z$  = 657 (M+H).

#### Exemplo 134

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetato de etilo: Uma solução de 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparação B; 1,00 g, 4,13 mmole) em DMF anidro (20 mL) foi tratada à temperatura ambiente com carbonato de potássio (2,28 g, 16,5 mmole). A mistura

reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e adicionou-se gota a gota 2-cloroacetato de etilo (0,53 g, 4,34 mmole). Continuou-se a agitar sob azoto durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com excesso de água e extraída múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o produto (1,21 g) sob a forma de sólido castanho.

Passo B: Preparação de 2-(3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)acetohidrazida: Uma solução de 2-(3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)acetato de etilo (1,48 g, 4,51 mmole) em EtOH absoluto (20 mL) foi tratada à temperatura ambiente com hidrazina (1,45 g, 45,1 mmole) e foi aquecida ao refluxo durante 16 horas sob atmosfera de azoto. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, e o precipitado foi isolado por filtração. Os sólidos foram secos sob vácuo para proporcionar o produto (0,865 g) sob a forma de sólido acastanhado.

Passo C: Preparação de N'-acetil-2-(3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)acetohidrazida: Uma suspensão de 2-(3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)acetohidrazida (0,865 g) em tolueno anidro (20 mL) foi tratada à temperatura ambiente com 1 equivalente de anidrido acético. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto (0,98 g) sob a forma de sólido quase branco.



Passo D: Preparação de 2-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol: Uma suspensão de *N'*-acetil-2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetohidrazida (0,4 g) em THF anidro (5 mL) foi tratada à temperatura ambiente com sulfureto de fósforo (V) (0,77 g). A mistura foi aquecida ao refluxo sob atmosfera de azoto durante 2,5 horas. A mistura reaccional foi diluída com um largo excesso de solução aquosa saturada de carbonato de sódio (50 mL) e DCM (50 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, as fases foram separadas, e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O material em bruto foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina (sílica, MeOH a 7 % em DCM como eluente) para proporcionar o produto (235 mg) sob a forma de sólido amarelo-pálido.

Passo E: Preparação de 2-((3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol: Um balão de fundo redondo de 10 mL equipado com um condensador de refluxo e uma linha de azoto, foi carregado com 2-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (195 mg, 0,551 mmole), ácido ciclopropilborónico (104 mg, 1,21 mmole), acetato de paládio (7 mg, 0,031 mmole), carbonato de potássio (258 mg, 1,87 mmole), e 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (32 mg, 0,062 mmole). Adicionou-se ao balão uma mistura 1,4-dioxano:água mistura (a 5:1; 2,4 mL) e o balão

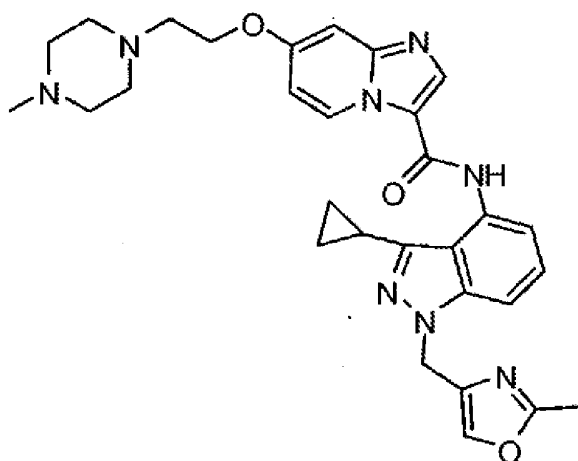
foi evacuado e cheio novamente três vezes com azoto. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 8 horas seguido por agitação durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional arrefecida foi diluída com excesso de água e extraída múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia preparativa em camada fina (sílica, MeOH a 5 % em DCM como eluente) para proporcionar o produto pretendido (27 mg) sob a forma de sólido.

Passo F: Preparação de 3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A uma suspensão de 2-((3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (61,7 mg, 0,196 mmole) em EtOH/H<sub>2</sub>O 4:1 (2 mL) adicionou-se pó de ferro (0,219 g, 3,91 mmole) e cloreto de amónio (10,5 mg, 0,196 mmole). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante três horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com excesso de diclorometano, e a suspensão resultante foi seca em sulfato de sódio anidro. Os sólidos foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano, feito passar através de uma camada de sílica, eluindo com 10 % de MeOH em DCM, e concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o produto (27 mg) sob a forma de sólido amarelo.

Passo G: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (Exemplo 56, Passo A; 70,5 mg, 0,23 mmole) adicionou-se N-metilpirrolidinona (1 mL). A suspensão foi aquecida de modo a afectar a dissolução. A mistura reaccional foi arrefecida num banho gelo-água sob azoto, e adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (35,5 µL, 0,23 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa e a mistura reaccional foi agitada durante mais 1 hora. A mistura reaccional tornou-se turva. Foi posteriormente adicionada à mistura reaccional uma solução de 3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (48 mg, 0,168 mmole) em N-Metilpirrolidinona anidra (1 mL), e a mistura foi aquecida a 88°C durante 13,5 horas. A mistura reaccional was arrefecida, diluída com água e extraída múltiplas vezes com diclorometano. Os extractos combinados de diclorometano foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina (sílica, eluindo com ammonia 7N/MeOH:MeOH:DCM numa proporção 3:7:90) para proporcionar o produto (51,6 mg) sob a forma de sólido amarelo-escuro. MS (ES+APCI) m/z = 572 (M+H).

### **Exemplo 135**

N-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 4-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol: Uma suspensão de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (Preparação B; 500 mg, 2,07 mmole) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 g, 8,26 mmole) em DMF anidro (3 mL) foi tratada à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, com uma solução de 4-(bromometil)-2-metiloxazol (727 mg, 2,07 mmole) (Org. Biom. Chem., 2003, **1**, 4173-4208) em DMF anidro (2 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reaccional foi diluída com excesso de água e extraída múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar o produto em bruto (0,5 g). O material foi purificado através de cromatografia preparativa em camada

fina (sílica, 5 % de MeOH em DCM como eluente) para proporcionar o produto (304 mg) sob a forma de sólido.

Passo B: Preparação de 4-((3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol: Um balão de fundo redondo de 25 mL equipado com um condensador de refluxo e uma linha de azoto foi carregado com 4-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol (304 mg, 0,902 mmole), ácido ciclopropilborónico (170 mg, 1,98 mmole), acetato de paládio (8 mg, 0,036 mmole), carbonato de potássio (410 mg, 2,98 mmole) e 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (37 mg, 0,072 mmole). Adicionou-se ao balão uma mistura 1,4-dioxano:água (5:1; 6 mL), e o balão foi evacuado e cheio novamente três vezes com azoto. A mistura reaccional foi agitada e aquecida ao refluxo durante 11 horas. A mistura reaccional foi arrefecida, diluída com excesso de água e extraída múltiplas vezes com DCM e EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro, concentrou-se e sujeitou-se a cromatografia preparativa em camada fina (sílica, EtOAc/Hexano a 1:1 como eluente) para proporcionar o produto (88,1 mg) sob a forma de sólido.

Passo C: Preparação de 3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A uma suspensão de 4-((3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol (88 mg, 0,295 mmole) em EtOH/H<sub>2</sub>O (4:1; 2 mL) adicionou-se pó de ferro (0,33 g, 5,9 mmole) e cloreto de amónio (15,8 mg, 0,295 mmole). A mistura reaccional foi

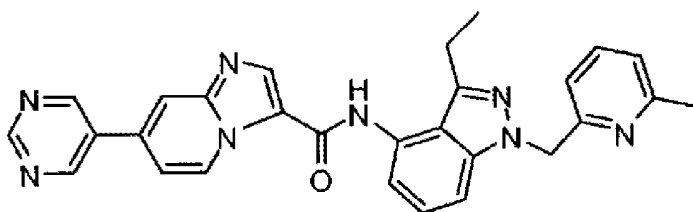
aquecida ao refluxo durante três horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com excesso de diclorometano, e a suspensão resultante foi seca em sulfato de sódio anidro. Os sólidos foram removidos através de filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto em bruto foi dissolvido em diclorometano, feito passar através de uma camada de sílica, eluindo com 10 % de MeOH em DCM e concentrou-se para proporcionar o produto (60,8 mg) sob a forma de óleo amarelo.

Passo D: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (Exemplo 56, Passo A; 70,5 mg, 0,23 mmole) adicionou-se N-metilpirrolidinona (1 mL). O material foi dissolvido por aquecimento. A solução reaccional foi arrefecida num banho gelo-água, e adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (35,5 µL, 0,23 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa, e a mistura foi agitada durante mais 1 hora. A mistura reaccional tornou-se turva. Adicionou-se uma solução de 3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina em N-metilpirrolidinona anidra (1 mL) e a mistura foi aquecida a 88°C durante 13,5 horas. A mistura reaccional foi arrefecida, diluída com água, e extraída múltiplas vezes com diclorometano. Os extractos combinados de diclorometano

foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo em bruto foi purificado através de cromatografia preparativa em camada fina (sílica, eluindo com  $\text{NH}_3$  7 N em  $\text{MeOH}:\text{MeOH}:\text{DCM}$  numa proporção de 3:7:90) para proporcionar o produto (72 mg) sob a forma de sólido branco. MS (ES+APCI)  $m/z$  = 555 (M+H).

### Exemplo 136

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazol[1,2-a]piridina-3-carboxamida

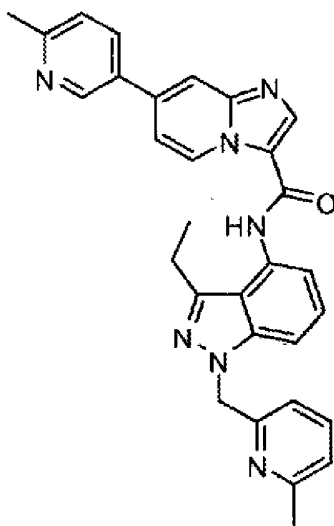


Dissolveu-se 7-bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,06 g, 0,12 mmole) (Exemplo 127) numa mistura 1:1 de dimetoxietano:dimetilformamida (0,6 mL) num frasco de 2 dram. Foram adicionados ácido pirimidin-5-ilborónico (0,02 g, 0,18 mmole),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{dcm}$  (0,005 g, 0,006 mmole), e solução 2 M de carbonato de sódio (0,17 mL, 0,34 mmole). Borbulhou-se azoto através da mistura reaccional durante 5 minutos antes de fechar o frasco e aquecer a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 horas. A mistura reaccional foi filtrada num filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  em nylon com 25 mm. Os

sólidos foram lavados com dimetilformamida (1 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e seco sob alto vácuo para se obter *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (44 mg) sob a forma de sólido bege. MS (APCI), rastreamento em modo positivo,  $m/z = 489,2$  (M+H).

### Exemplo 137

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-  
indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-  
a]piridina-3-carboxamida

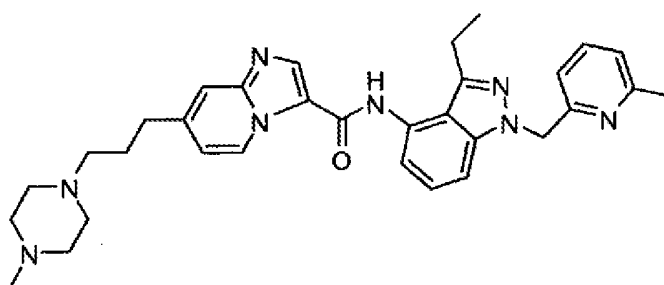


Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 136, usando o ácido borónico apropriado. 502,2 (M+1, APCI+).



### Exemplo 138

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de (E,Z)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)prop-1-enil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida: Num balão de fundo redondo adicionou-se carbonato de potássio (525 mg, 3,80 mmole), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)prop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (204 mg, 0,76 mmole), 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (preparada tal como no Exemplo 127, Passo A; 372 mg, 0,76 mmole) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (44 mg, 0,038 mmole). O balão foi evacuado e purgado com azoto. Adicionou-se uma mistura de água:DMF:acetonitrilo a 1:1:4,5 (13 mL). A mistura reaccional foi completamente desgaseificada sob azoto, aquecida a 80°C e agitada durante 14 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, diluída com água e extraída múltiplas vezes com DCM e

EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto em bruto foi sujeito a cromatografia preparativa em camada fina (sílica, desenvolvida com 10 % de MeOH em DCM) para proporcionar o produto pretendido parcialmente purificado sob a forma de sólido amarelo espumoso (315,8 mg). O material em bruto foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Passo B: Preparação de (E, Z)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-hidroxiprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: (E, Z)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)prop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (295 mg, 0,21 mmole) foi dissolvido em metanol (1,5 mL) e tratado com ácido 4-metilbenzenosulfónico hidratado e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi carregada num sistema Biotage 25+ com C18 e foi purificada usando cromatografia em fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrilo 10-70 %/água para se obter (E, Z)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-hidroxiprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida sob a forma de sólido amarelo-pálido (81 mg).

Passo C: Preparação de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: (E, Z)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-

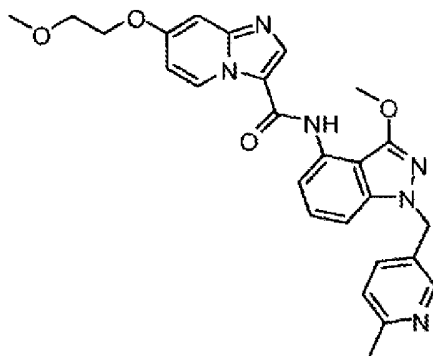
7-(3-hidroxiprop-1-enil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (37 mg, 0,08 mmole) foi dissolvido em *N,N*-dimetilacetamida (1 mL) e tratado com hidróxido de paládio a 20 % em carvão (6 mg, 0,01 mmole). A mistura foi evacuada e purgada três vezes com hidrogénio gasoso a partir de um balão e agitou-se à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi filtrada em papel de filtro GF/F e o bolo de filtração foi lavado com metanol (100 mL). O filtrado foi concentrado sob vácuo e carregado num Biotage samplet 25+ C18 para cromatografia de fase reversa eluindo com um gradiente de acetonitrilo 10-80 %/água. Tal deu origem a *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipropil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (35 mg) sob a forma de espuma amarelo-pálido.

Passo D: Preparação de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipropil)imidazo [1,2-a]piridina-3-carboxamida (77 mg, 0,16 mmole) foi dissolvido em tetrahidrofurano (0,8 mL) e tratado com trietilamina (66 µL, 0,48 mmole) seguido de adição gota a gota de cloreto de metanossulfonilo (38 mL, 0,49 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Adicionou-se 1-metil piperazina (365 µL, 3,3 mmole) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 10 horas. Adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio à mistura para terminar a reacção e extraiu-se três vezes com diclorometano. Os

extractos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado usando cromatografia preparativa em camada fina (sílica, 2 mm) eluindo com metanol a 10 % em diclorometano com 0,2 % hidróxido de amônio para se obter *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (10 mg). MS *m/z* 551,4 (*M*+1, APCI+).

### Exemplo 139

*N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 3-iodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A uma solução de 3-iodo-4-nitro-1*H*-indazol (3,0 g, 10,4 mmole) em DMF (25 mL) adicionou-se, à temperatura ambiente, carbonato de potássio (2,87 g, 20,8 mmole). Após 15 minutos, adicionou-se cloridrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (2,03 g, 11,4

mmole). Deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e diluída com gelo-água (300 mL). Os sólidos precipitados foram recolhidos através de filtração e lavados com água para proporcionar 3-iodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (3,77 g, 92 % de rendimento).

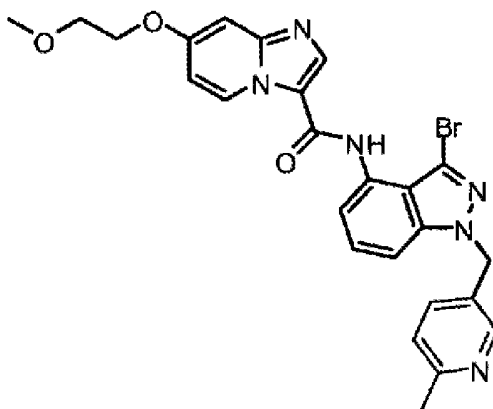
Passo B: Preparação de 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Uma mistura de 3-iodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (0,520 g, 1,32 mmole), 1,10-fenantrolina (0,238 g, 1,32 mmole), iodeto de cobre (0,251 g, 1,32 mmole) e fluoreto de potássio (40 % em alumina) (1,05 g, 7,26 mmole) em metanol (2,7 mL) e tolueno (13 mL) foi purgada com árgon e aquecida ao refluxo durante 14 horas. Após arrefecimento, a mistura foi filtrada em papel de filtro de fibra de vidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia sobre gel de sílica (5-25 % EtOAc em hexanos) para se obter 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (0,260 g, 66 % de rendimento) sob a forma de goma castanha.

Passo C: Preparação de 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 75, substituindo 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol por 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol.

Passo D: Preparação de N-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma suspensão de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (Exemplo 1, Passos A-D; 0,014 g, 0,059 mmole) e cloreto de oxalilo em solução 2 M em DCM (0,033 mL, 0,065 mmole) foram suspensos em DCM (1 mL) com uma quantidade catalítica de DMF. Adicionou-se 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,016 g, 0,059 mmole) em DCM (1 mL), seguido por di-isopropiletilamina (0,012 mL, 0,071 mmole). A mistura foi agitada de um dia para o outro e posteriormente esteve em água-DCM, a fase orgânica foi filtrada através de papel de filtro em fibra de vidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia sobre gel de sílica (3 % de MeOH em DCM) para se obter N-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,014 mg, 49 % de rendimento) sob a forma de sólido bege. MS (APCI) m/z = 487 (M+H).

#### **Exemplo 140**

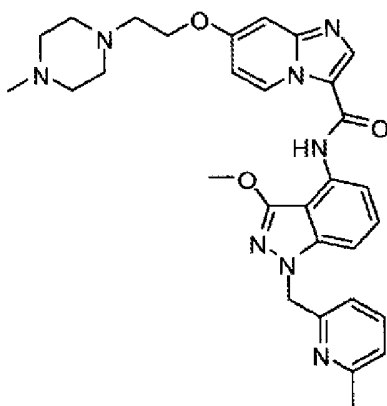
N-(3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 139 substituindo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina com 3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito na Preparação C, seguido de um passo de redução tal como descrito no Exemplo 1, Passo C). MS (APCI) m/z = 537 (M+H).

#### Exemplo 141

N-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

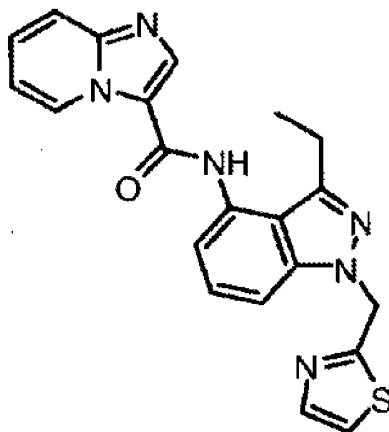


A uma solução refrigerada (0°C) e desgaseificada de 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 139, Passos A-C, substituindo o reagente de piridina adequado no Passo A) (0,053 g, 0,20 mmole) em THF anidro (2 mL), adicionou-se gota a gota sob azoto, solução de bis(trimetilsilil)amideto de lítio (0,45 mL, 0,45 mmole). Após agitar durante 10 minutos, adicionou-se uma solução de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il) etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (0,060 g, 0,18 mmole) em THF (2 mL). Adicionou-se posteriormente à mistura excesso de solução aquosa saturada de cloreto de amónio para terminar a reacção e extraiu-se com DCM. Os extractos orgânicos foram filtrados em papel de filtro de fibra de vidro, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica (10 % de NH<sub>3</sub> 7N/MeOH em DCM) para se obter o composto em título (0,023 g, 23 % de rendimento) sob a forma de óleo âmbar. MS (APCI) m/z = 555 (M+H).

#### Exemplo 142



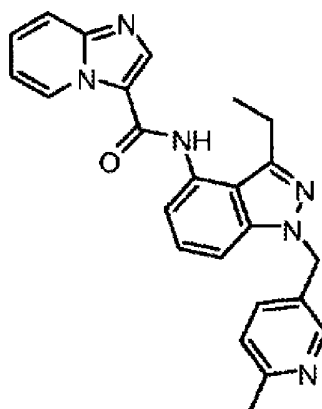
N-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 139, substituindo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 146, Passos A-E, substituindo pelo reagente de tiazol apropriado no Passo C). MS (APCI) m/z = 403 (M+H).

### **Exemplo 143**

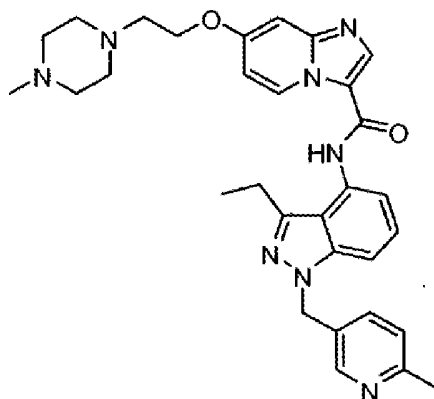
N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 139, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 5, Passo D, substituindo cloridrato de 2-metil-5-clorometilpiridina por 2-(bromometil)-6-metilpiridina no Passo B). MS (APCI)  $m/z$  = 411 (M+H).

#### **Exemplo 144**

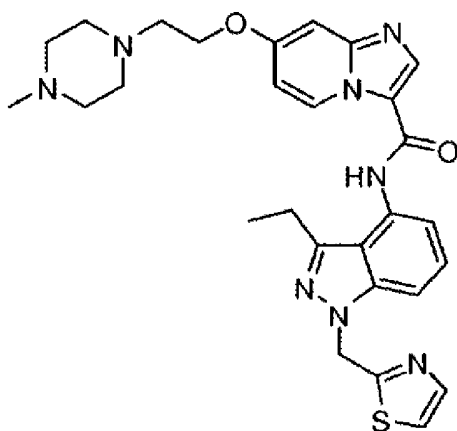
N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 141, substituindo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 5, Passo D, substituindo cloridrato de 2-metil-5-clorometilpiridina por 2-(bromometil)-6-metilpiridina no Passo B). MS (APCI)  $m/z$  = 553 (M+H).

### Exemplo 145

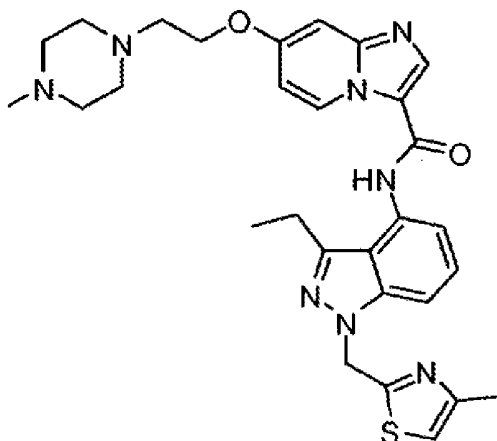
N-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)-  
7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-  
3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 141, substituindo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 146, Passos A-E, substituindo o reagente de tiazol apropriado no Passo C). MS (APCI)  $m/z$  = 545 (M+H).

#### Exemplo 146

N-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de (4-metiltiazol-2-il)metanol : A uma solução de 4-metiltiazolo-2-carbaldeído (1,882 mL, 17,54 mmole) em MeOH (50 mL) adicionou-se borohidreto de sódio (0,6634 g, 17,54 mmole) em porções à temperatura ambiente. Deixou-se a mistura agitar durante 1 hora e posteriormente concentrou-se sob pressão reduzida. A mistura foi fraccionada entre DCM e água, a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (papel de filtro separador de fases tratado com silicone), e concentrou-se sob pressão reduzida até uma pasta branca espessa. O material foi purificado através de cromatografia sobre gel de sílica (1-5 % MeOH em DCM) para proporcionar (4-metiltiazol-2-il)metanol (5,39 g, 76 % de rendimento) sob a forma de óleo transparente.

Passo B: Preparação de cloridrato de 2-(clorometil)-4-metiltiazol: A uma solução de (4-metiltiazol-2-il)metanol (0,423 g, 3,27 mmole) em tolueno (7 mL) adicionou-se gota a gota, cloreto de tionilo (0,478 mL, 6,55 mmole). A mistura foi aquecida a 65°C e agitou-se durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi triturado com éter. Os sólidos foram recolhidos através de filtração para proporcionar cloridrato de 2-(clorometil)-4-metiltiazol (0,427 g, 71 % de rendimento) sob a forma de sólido amarelo-pálido.

Passo C: Preparação de 2-((3-iodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-4-metiltiazol: A uma solução de 3-iodo-

4-nitro-1*H*-indazol (0,500 g, 1,73 mmole) em DMF (8 mL) adicionou-se carbonato de potássio (0,478 g, 3,46 mmole) à temperatura ambiente. Após 15 minutos, adicionou-se cloridrato de 2-(clorometil)-4-metiltiazol. Deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 18 horas, concentrou-se sob pressão reduzida e diluí-se com DCM e salmoura. A fase orgânica foi seca (papel de filtro separador de fases tratado com silicone), e purificada por cromatografia sobre gel de sílica (10-50 % de éter em DCM) para proporcionar 2-((3-iodo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-4-metiltiazol (0,414 g, 60 % de rendimento) sob a forma de sólido amarelo.

Passo D: Preparação de 4-metil-2-((4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol-1-il)metil)tiazol: Uma suspensão de 2-((3-iodo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-4-metiltiazol (0,414 g, 1,03 mmole) em IPA/THF (4:1; 15mL) foi desgaseificada com árgon, tratada com trietilamina (0,433 mL, 3,10 mmole), trifluoro(vinil)borato de potássio (0,416 g, 3,10 mmole) e complexo de diclorometano com dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) com (0,0845 g, 0,103 mmole). A mistura foi aquecida a 90°C durante 14 horas sob árgon. A mistura foi filtrada através de papel de filtro em fibra de vidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia sobre gel de sílica (10-75 % de EtOAc em hexanos) para proporcionar 4-metil-2-((4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol-1-il)metil)tiazol (0,249 g, 80 % de rendimento) sob a forma de goma âmbar.

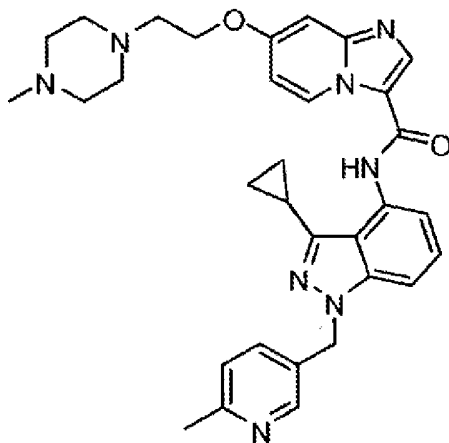
Passo E: Preparação de 3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Uma solução de 4-metil-2-((4-nitro-3-vinil-1H-indazol-1-il)metil)tiazol (0,249 g, 0,829 mmole) em etanol quente (8 mL) foi purgada com árgon e tratada com catalisador de Pearlman (124 mg). A mistura foi purgada com árgon, purgada com hidrogénio gasoso e deixou-se em agitação à temperatura ambiente sob hidrogénio gasoso durante 14 horas. A mistura foi filtrada através de uma folha de filtro em fibra de vidro, lavada com metanol e concentrada para proporcionar 3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (187 mg, 83 %) sob a forma de óleo amarelo pálido.

Passo F: Preparação de N-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma solução de ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico (0,346 g, 0,997 mmole) em DMA (5 mL) foi arrefecida a 0°C e tratada com oxicloreto fosforoso (0,182 mL, 1,99 mmole). A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e após agitar durante uma hora, a mistura foi novamente arrefecida a 0°C e tratada com uma solução de 3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,181 g, 0,665 mmole) em DMA (2 mL). Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura ambiente e a agitação continuou de um dia para o outro. A mistura foi concentrada e posteriormente terminou-se a reacção com adição de solução aquosa saturada de hidróxido de lítio, agitou-se à temperatura ambiente durante 30

minutos e posteriormente diluí-se com DCM. A fase orgânica foi filtrada através de papel de filtro em fibra de vidro, concentrada sob pressão reduzida e purificada através de cromatografia sobre gel de sílica (2-10 % de  $\text{NH}_3$  7N/MeOH em DCM) para proporcionar N-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,133 g, 36 % de rendimento) sob a forma de sólido bege. MS (APCI) m/z = 559 (M+H).

#### Exemplo 147

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



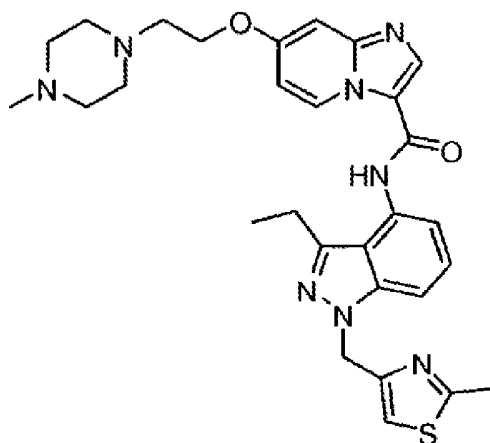
Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 65, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (que foi preparada de modo análogo ao descrito na Preparação C e Exemplo 75, Passos E-



F, substituindo pelo derivado de piridina apropriado na Preparação C). MS (APCI)  $m/z$  = 565 (M+H).

#### Exemplo 148

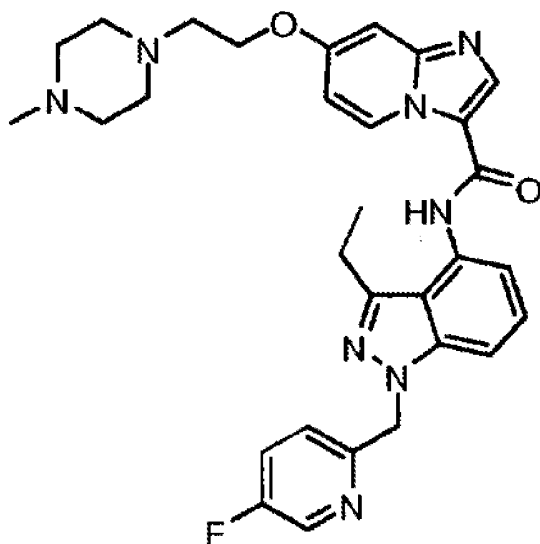
N-(3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 146, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina (preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 146, Passos A-E, substituindo pelo reagente de tiazol apropriado no Passo A). MS (APCI)  $m/z$  = 559 (M+H).

#### Exemplo 149

N-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de (5-fluoropiridin-2-il)metanol : Uma suspensão de 5-fluoropicolinaldeído (10,0 g, 79,94 mmole) em MeOH (160 mL) foi tratada com borohidreto de sódio (9,073 g, 239,8 mmole) em porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se água à mistura para terminar a reacção, concentrou-se sob pressão reduzida, diluí-se com água e extraiu-se com EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos (papel de filtro separador de fases tratado com silicone), e concentrou-se sob pressão reduzida para se obter um óleo transparente, o qual foi triturado com éter. O sólido resultante foi recolhido através de filtração para proporcionar (5-fluoropiridin-2-il)metanol (10,15 g, 99 % de rendimento).

Passo B: Preparação de cloridrato de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina: A (5-fluoropiridin-2-il)metanol (10,6 g, 83,39 mmole) em DCM (166 mL) adicionou-se, gota a gota, cloreto de tionilo (12,17 mL, 166,8 mmole). Deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para proporcionar cloridrato de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (11,8 g, 78 % de rendimento) sob a forma de sólido branco.

Passo C: Preparação de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3-iodo-4-nitro-1H-indazol: A uma solução de 3-iodo-4-nitro-1H-indazol (1,0 g, 3,46 mmole) em DMF (20 mL) adicionou-se carbonato de potássio (0,956 g, 6,92 mmole) e cloridrato de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,630 g, 3,46 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas sob azoto. A mistura foi concentrada sob vácuo e foi posteriormente diluída com água (300 mL). Os sólidos precipitados foram recolhidos através de filtração e lavados com água. O material foi seco sob alto vácuo durante 16 horas para se obter 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3-iodo-4-nitro-1H-indazol (0,968 g).

Passo D: Preparação de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1H-indazol: Uma suspensão de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3-iodo-4-nitro-1H-indazol (0,968 g, 2,43 mmole) em IPA/THF a 4:1 (10 mL) foi degaseificada sob árgon. Adicionou-se à suspensão TEA (0,678 mL, 4,86 mmole), trifluoro(vinil)borato de potássio

(0,651 g, 4,86 mmole) e  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{dcm}$  (0,199 g, 0,243 mmole). A mistura foi posteriormente aquecida em agitação a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 horas sob  $\text{árgon}$ . Deixou-se a mistura arrefecer, filtrou-se através de papel de filtro GF/F e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM e purificado por cromatografia em sílica usando um sistema Biotage, eluindo com 1-10 % de  $\text{Et}_2\text{O}$  em DCM. Tal deu origem a 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (229 mg).

Passo E: Preparação de 3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Uma solução de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (0,229 g, 0,768 mmole) em  $\text{EtOH}$  (4 mL) foi purgada com  $\text{árgon}$ . A esta solução adicionou-se hidróxido de paládio em carvão (91 mg, 40 %/em peso). A mistura foi purgada com mais  $\text{árgon}$  e posteriormente hidrogénio. A mistura foi posteriormente agitada à temperatura ambiente sob hidrogénio durante 16 horas. A mistura foi filtrada através de uma folha GF/F, lavada com  $\text{MeOH}$  e concentrada sob pressão reduzida para se obter 3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (188 mg) sob a forma de óleo âmbar.

Passo F: Preparação de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de lítio: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxilato de etilo (Preparação D; 43,93 g, 132,2 mmole) em  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) adicionou-se hidróxido de lítio hidratado

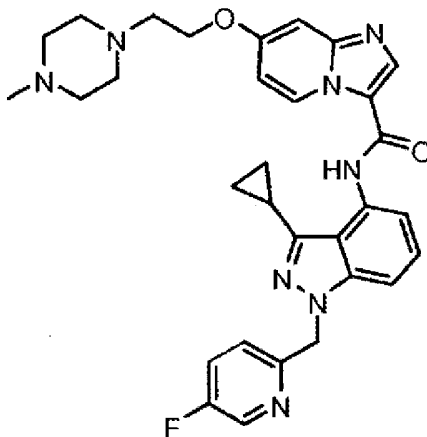
(6,31 g, 150,4 mmole). A mistura reaccional foi aquecida a 95°C durante 4 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e adicionou-se ácido clorídrico (4,626 mL, 4 M em dioxano) seguido por agitação durante 10 minutos. Removeu-se a água sob pressão reduzida, e o resíduo foi seco sob vácuo durante 16 horas para se obter o produto, 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (42,78 g).

Passo G: Preparação de N-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (0,108 g, 0,331 mmole) adicionou-se NMP (2 mL). A mistura foi agitada com aquecimento sob azoto para formar uma solução. A solução foi arrefecida a 0°C e foi adicionado, gota a gota, cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,0518 mL, 0,324 mmole). A mistura foi agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Foi posteriormente adicionada 3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,064 g, 0,237 mmole) e a mistura reaccional foi aquecida a 88°C durante 16 horas. Deixou-se a mistura arrefecer e concentrou-se posteriormente sob pressão reduzida para remover a maior parte de NMP. A este resíduo adicionou-se uma solução aquosa a 10 % de hidróxido de sódio (5 mL). A solução límpida resultante foi agitada a 80°C durante 30 minutos e foi posteriormente arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura foi extraída múltiplas vezes com DCM.

As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e concentrou-se sob pressão reduzida (temperatura de banho a 80°C para remover NMP remanescente). Ao resíduo resultante adicionou-se éter de modo a triturar. Os sólidos resultantes foram recolhidos por filtração, dissolvidos em DCM e sujeitou-se a purificação em sílica usando um sistema Biotage, eluindo com um gradiente de 1-10 % de NH<sub>3</sub> 7 N em MeOH/DCM. O produto resultante foi triturado com éter contendo uma pequena quantidade de DCM para se obter *N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida (23 mg). MS (APCI) *m/z* = 557,1 (M+H).

#### Exemplo 150

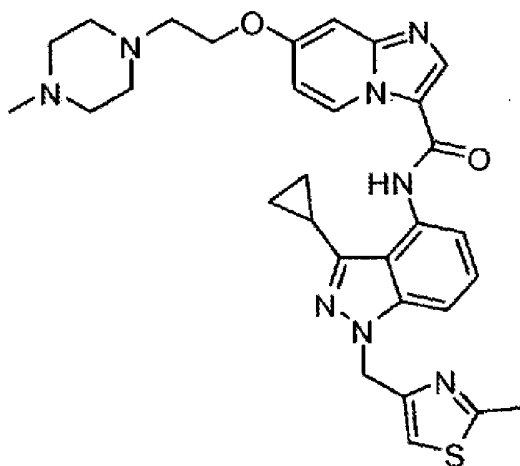
*N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 65, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina por 3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. A 3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina foi preparada de modo análogo ao descrito na Preparação C e Exemplo 75, Passos E-F, usando cloridrato de 2-clorometil-5-fluoropiridina na Preparação C. O cloridrato de 2-clorometil-5-fluoropiridina, foi preparado de acordo com o Pedido Internacional PCT, 2007/002.181. MS(APCI)  $m/z$  = 569 (M+H).

#### Exemplo 151

N-(3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida

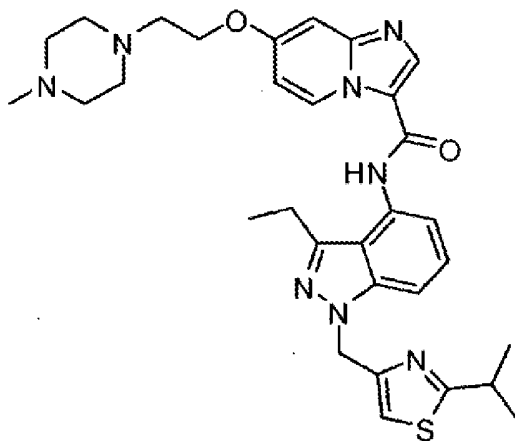


Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 65, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-

indazol-4-amina por 3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z$  = 571 (M+H). 3-Ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina foi preparada de modo análogo ao descrito na Preparação C e Exemplo 75, Passos E-F, substituindo cloridrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina por cloridrato de 4-(clorometil)-2-metiltiazol na Preparação C.

### Exemplo 152

*N*-(3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida



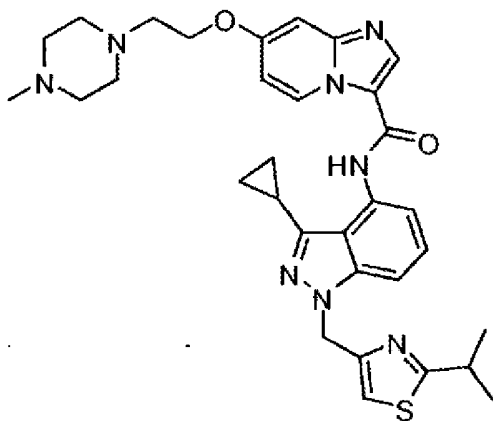
Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 146, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina por 3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z$  = 587 (M+H). 3-Etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina foi preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 146,



Passos A-E, substituindo pelo derivado de tiazol apropriado no Passo C.

### Exemplo 153

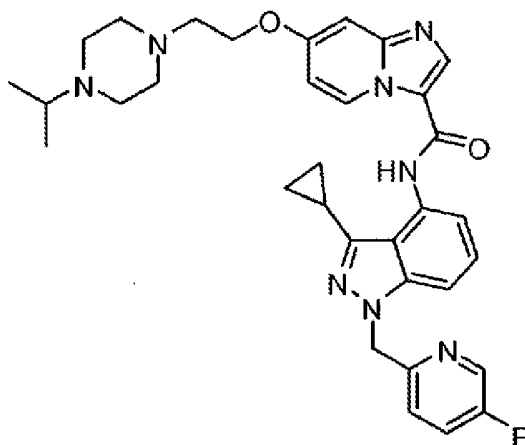
N-(3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 65, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 599 (M+H). 3-Ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina foi preparada de modo análogo ao descrito na Preparação C e Exemplo 75, Passos E-F, substituindo cloridrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina por 4-(clorometil)-2-isopropil tiazol na Preparação C.

### Exemplo 154

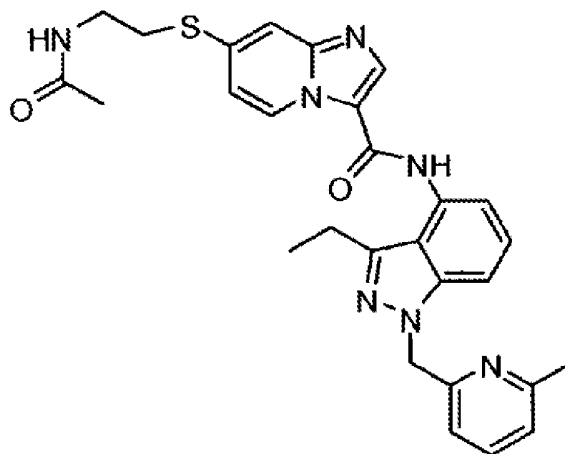
N-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Foi preparada de acordo com o método do Exemplo 65, substituindo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina e 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio por 3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina e 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio respectivamente. 3-Ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina foi preparada de modo análogo ao descrito na Preparação C e Exemplo 75, Passos E-F, usando cloridrato de 2-clorometil-5-fluoropiridina na Preparação C. Cloridrato de 2-clorometil-5-fluoropiridina, foi preparada de acordo com o Pedido Internacional PCT, 2007/002.181. MS (APCI) m/z = 597 (M+H).

#### Exemplo 155

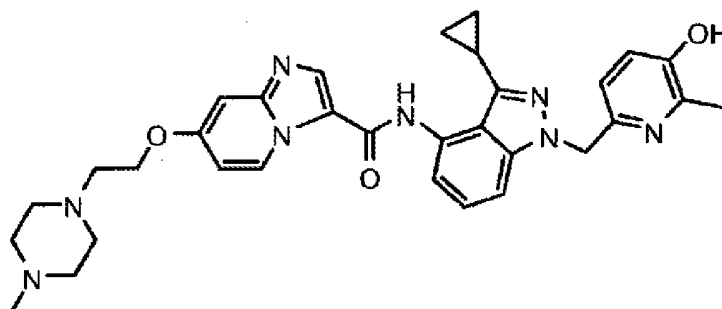
7-(2-acetamidoetil-tio)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,028 g, 0,065 mmole) (Exemplo 74, Passo A), N-(2-mercaptoetil)acetamida (0,078 g, 0,65 mmole), e *terc*-butóxido de potássio (0,022 g, 0,20 mmole) foram adicionados a uma quantidade mínima de 1,4-dioxano desoxigenado num tubo fechado e aqueceu-se durante 18 horas a 95°C. A mistura reaccional foi arrefecida, concentrou-se sob pressão reduzida e purificou-se através de cromatografia gel de sílica eluindo com metanol (contendo 6 % de hidróxido de amónio) e diclorometano (1:9), para proporcionar o produto (20 mg) sob a forma de pó branco. MS ESI (+) detectado *m/z* 528 (M+1).

#### Exemplo 156

N-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 1-((5-(benziloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-bromo-4-nitro-1H-indazol: A (5-(benziloxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (3,51 g, 15,3 mmole, preparado tal como descrito na Patente U.S. No. 3,952,101) em DCM (10 mL) adicionou-se dicloreto sulfuroso (10,9 g, 91,9 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 3 horas, e posteriormente o solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao sólido resultante adicionou-se 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (3,71 g, 15,3 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,35 g, 45,9 mmole) e DMF anidro (20 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 18 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (50 mL) e extraído com EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentrou-se, e o resíduo foi purificado através de cromatografia rápida sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:3) para se obter o produto pretendido (87 %).

Passo B: Preparação de 1-((5-(benziloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol: Um primeiro balão foi carregado com 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (50 mL/10 mL). O balão foi arrefecido a 0°C e foi aplicado vácuo durante 20 minutos. Um segundo balão foi carregado com 1-((5-(benziloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-bromo-4-nitro-1H-indazol (6,07 g, 13,4 mmole), ácido ciclopropilborónico (4,60 g, 53,6 mmole), diacetoxipaládio (0,150 g, 0,670 mmole), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,55 g, 40,2 mmole) e 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sódio (0,686 g, 1,34 mmole). O segundo balão foi igualmente evacuado com vácuo e novamente cheio com N<sub>2</sub> por 3 vezes. Adicionou-se o dioxano/H<sub>2</sub>O arrefecido e desgaseificado ao segundo balão, o qual foi evacuado com vácuo e novamente cheio com árgon por 5 vezes. A mistura reaccional foi posteriormente aquecida a 80°C durante 3 horas. Uma amostra (<sup>1</sup>H NMR) retirada do balão demonstrou que a reacção estava completa neste ponto. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc (200 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada para se obter o produto pretendido, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Passo C: Preparação de 6-((4-amino-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)metil)-2-metilpiridin-3-ol: A 1-((5-(benziloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol (5,1 g, 12,3 mmole) em EtOH (100 mL)

cuidadosamente adicionado Pd/C (10 %, 1,5 g, 1,41 mmole). A mistura reaccional foi evacuada com N<sub>2</sub> e H<sub>2</sub> (três vezes cada), e agitou-se sob balão de H<sub>2</sub> durante 3 horas. A mistura reaccional was posteriormente evacuada com N<sub>2</sub>, filtrada através de Celite® e lavada com MeOH. O filtrado foi concentrado para se obter o produto pretendido (86 %) o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

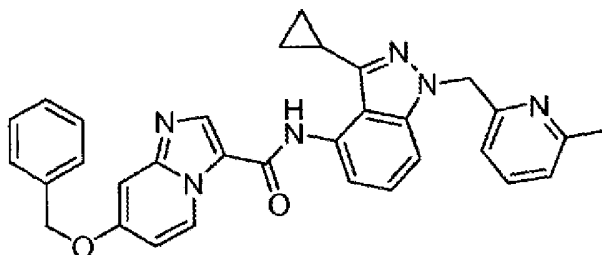
Passo D: Preparação de 1-((5-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-indazol-4-amina: A 6-((4-amino-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)metil)-2-metilpiridin-3-ol (100 mg, 0,340 mmole) em DMF (5 mL) adicionou-se terc-butilclorodimetilsilano (66,6 mg, 0,442 mmole) e 1H-imidazol (116 mg, 1,70 mmole). A mistura reaccional foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografiarápida sobre gel de sílica (EtOAc/hexanos a 1:4) para se obter o produto final (97 %).

Passo E: Preparação de N-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de lítio (101 mg, 0,318 mmole) adicionou-se NMP (5 mL, destilado sobre MgSO<sub>4</sub> seco em estufa). Foi usada uma pistola de ar quente para dissolver o material de partida. A mistura reaccional

foi arrefecida a 0°C e adicionou-se gota a gota cloreto de 2,4,6-triclorobenzoílo (50,8 µL, 0,318 mmole). O banho frio foi removido após a adição estar completa. A mistura reaccional foi agitada durante uma hora. Foi posteriormente adicionado numa só porção 1-((5-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-indazol-4-amina (100 mg, 0,245 mmole) à mistura reaccional e aquece-se a mesma a 88°C e agitou-se durante 5 horas. A NMP foi removida através de destilação sob vácuo até a mistura reaccional ficar um óleo espesso. Adicionou-se NaOH (3 equivalentes em relação ao material de partida sal de lítio) em H<sub>2</sub>O (5mL) ao óleo espesso. A mistura foi agitada a 80°C durante 30 minutos. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e o pH da solução escura foi ajustado a aproximadamente pH 12-13 com solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura foi arrefecida a 0°C e adicionou-se H<sub>2</sub>O (10 mL). A agitação continuou durante 30 minutos, tempo durante o qual um sólido começou a depositar-se. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e H<sub>2</sub>O. O sólido foi dissolvido em DCM e seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). A solução foi filtrada, concentrada e triturada com MTBE dando origem ao produto final (49 %). MS (ES+APCI) m/z = 581,4 (M+H).

### **Exemplo 157**

7-(Benziloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida

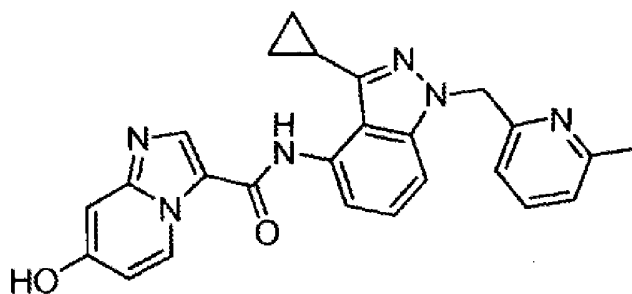


Uma mistura de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,2 mmole; preparada tal como no Exemplo 65, Passo C), álcool benzílico (1,2 g, 11 mmole) e hidróxido de potássio (0,61 g, 11 mmole) foi dissolvida em DMSO (7 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 90°C durante 20 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, transferida com agitação para água (100 mL), e o sólido resultante foi recolhido através de filtração com vácuo e seco sob vácuo para se obter o produto (1,1 g). MS (ES+APCI) m/z = 529,7 (M+H).

### Exemplo 158

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-  
1H-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridina-3-  
carboxamida

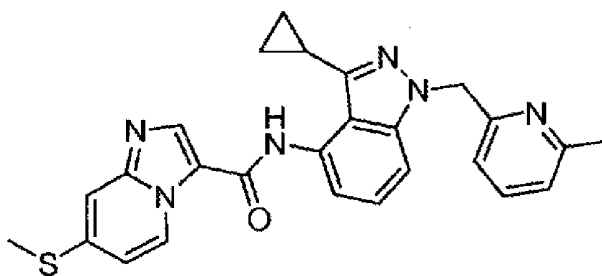




Uma mistura de 7-(benziloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,75 g, 1,4 mmole; preparada tal como no Exemplo 157) e Pd/C 10 % (tipo Degussa, 0,75g, 0,35 mmole) foi tratada com THF (12 mL). O recipiente de reacção foi aquecido a 55°C com agitação mantendo 100 psi de hidrogénio no espaço de cabeça do recipiente de reacção durante 20 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada para remover o catalisador. O filtrado foi diluído com EtOAc (75 mL) e extraído com hidróxido de sódio 2,5 N (2 x 50 mL). O pH dos extractos aquosos combinados foi ajustado a aproximadamente 5 usando solução 0,5 M de fosfato de potássio monobásico e HCl 6 N para induzir a precipitação. O sólido resultante foi recolhido através de filtração em vácuo e seco sob vácuo para se obter o produto (0,24 g). MS (ES+APCI) m/z = 439,4 (M+H).

#### Exemplo 159

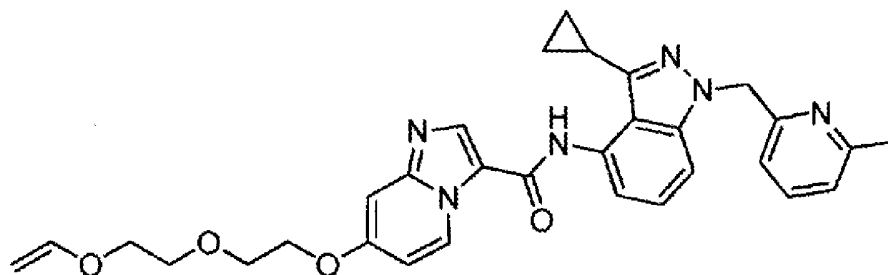
N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Uma mistura de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (200 mg, 0,44 mmole; preparada tal como no Exemplo 65, Passo C) e metanotiolato de sódio (61 mg, 0,88 mmole) foi dissolvida em DMSO (2 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 55°C durante 4 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, transferida com agitação para água (100 mL), e o sólido resultante foi recolhido através de filtração com vácuo e seco sob vácuo para se obter o produto (0,17 g). MS (ES+APCI) m/z = 468,9 (M+H).

### Exemplo 160

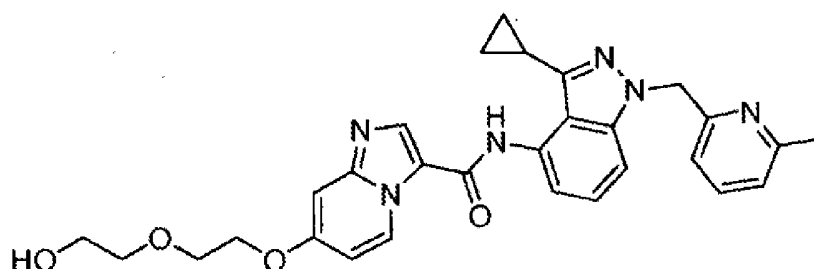
N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Uma mistura de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (1,0 g, 2,2 mmole; preparada tal como no Exemplo 65, Passo C), 2-(2-(viniloxi)etoxi)etanol (1,2 g, 8,8 mmole) e hidróxido de potássio (0,61 g, 11 mmole) foi dissolvida em DMSO (10 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 95°C durante 20 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente, transferida para água (100 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (200 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 4 horas. O sólido resultante foi recolhido através de filtração com vácuo e seco sob vácuo para se obter o produto (0,90 g). MS (ES+APCI) m/z = 552,9 (M+H).

#### **Exemplo 161**

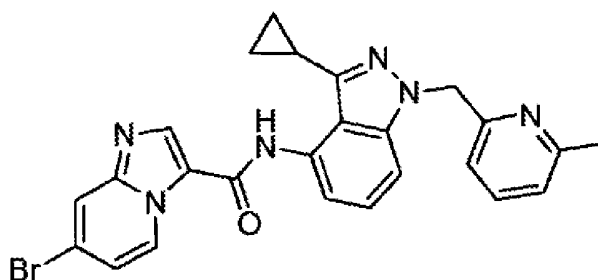
N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Uma solução de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxy)etoxy)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (0,4 g, 0,72 mmole; preparada tal como no Exemplo 160) em MeOH (5 mL) foi tratada com HCl concentrado (0,3 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos sendo posteriormente diluída com MTBE (30 mL), EtOAc (30 mL) e MeOH (30 mL). A mistura resultante foi seca em  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para se obter o produto em bruto o qual se encontrava contaminado com  $\text{MgSO}_4$  residual (1,80 g). MS (ES+APCI)  $m/z = 527,0$  (M+H).

### Exemplo 162

7-bromo-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida



Passo A: Preparação de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo: (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potássio (4,4 g, 23 mmole; preparado tal como no Exemplo 65, Passo B1) foi suspenso em tolueno (40 mL) e uma solução de HCl 4 M em dioxano (2,0 mL, 8,1 mmole). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. Adicionou-se 4-bromopiridin-2-amina (2,0 g, 12 mmole) à mistura e aqueceu-se a 40°C durante 22 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e extraiu-se com HCl 2 M (3 x 75 mL). Adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido aos extractos aquosos combinados até cessar a libertação de CO<sub>2</sub>. A fase aquosa foi extraída com MTBE (2 x 50 mL), seca em MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada para se obter o produto (2,4 g). MS (ES+APCI) m/z = 268,7 (M+H).

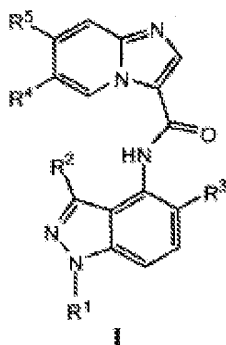
Passo B: Preparação de 7-bromo-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida: Uma mistura de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-3-carboxilato de etilo (0,54 g, 2,0 mmole) e 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,56 g, 2,0 mmole; preparada tal como no Exemplo 65, Passos A1-A3) em THF (10 mL) foi arrefecida a -13°C usando um banho de gelo/água/MeOH. Adicionou-se uma solução 1,0M de bis(trimetilsilil)amideto de lítio (4,4 mL, 4,4 mmole) durante 5 minutos mantendo a temperatura interna abaixo de -10°C. A mistura foi agitada a -10°C durante 10 minutos, aqueceu-se à temperatura ambiente e concentrou-se para se obter um resíduo oleoso. O resíduo foi dissolvido

usando IPA (10 mL) e foi tratado com uma solução aquosa de cloreto de amónio a 10 % (20 mL) para se obter uma suspensão que foi agitada de um dia para o outro. A suspensão foi filtrada para recolher o sólido o qual foi seco sob vácuo para se obter o produto (0,89 g). MS (ES+APCI)  $m/z = 501,0$  (M+H).

Lisboa, 19 de Agosto de 2014.

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Um composto com a fórmula geral I



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que:

R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiraniolo-CH<sub>2</sub>-, benzilo que seja opcionalmente substituído com alcoxilo (C1-4), ou (N-alquilo C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- que seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetar<sup>1</sup> seja piridilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4), halogéneo, hetCyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O-, hetCyc<sup>2a</sup>-alcoxilo (C1-2) e OH;

hetCyc<sup>1</sup> seja um heterociclo com 6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com NH<sub>2</sub>;

hetCyc<sup>2</sup> e hetCyc<sup>2a</sup> sejam independentemente um heterociclo com 5-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), OH, e halogéneo;

hetAr<sup>2</sup> seja um anel heteroarilo com 5 membros tendo 2-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, S e O e em que pelo menos um dos heteroátomos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C2-4), dihidroxialquilo (C3-4), (cicloalquil C3-6)CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>3a</sup>-alquilo (C1-2), e benzilo opcionalmente substituído com (alcoxilo C1-4);

hetCyc<sup>3</sup> e hetCyc<sup>3a</sup> sejam independentemente um anel heterocíclico com 6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um halogéneo;



R<sup>2</sup> seja alquilo (C2-4), ciclopropilo, OMe, I ou Br;

R<sup>3</sup> seja H ou Cl;

R<sup>4</sup> seja H ou CN;

R<sup>5</sup> seja H, halogéneo, OH, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquilo C1-3)piridinona, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-(alcoxilo C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4), (alcoxil C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), dihidroxialcoxilo (C2-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4), alquil (C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, (alquil C1-4)OC(=O)-, (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-4), [hidroxialquil (C2-4)amino]-alquilo (C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), R'R"NC(=O)-, alquiltio C1-6, benziloxilo, [hidroxialcoxil (C1-4)]alcoxilo (C1-4) ou [(alceniloxil C2-4)(alcoxil C1-4)](alcoxilo C1-4);

hetAr<sup>3</sup> seja um anel heteroarilo com 5 membros com 1-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que o anel

referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-;

hetAr<sup>4</sup> seja um anel heteroarilo com 6 membros com 1-2 átomo de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetAr<sup>5</sup> seja um anel bicíclico com 9 membros, parcialmente insaturado com 3 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>4</sup> seja um anel heterocíclico com 5-7 membros, saturado ou parcialmente insaturado com 1-2 heteroátomos anelares seleccionados de entre N e O e pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH e oxo;

hetCyc<sup>5</sup> seja um anel heterocíclico com 6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e

opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>6</sup> um anel heterocíclico com 4-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4) e halogéneo;

betCyc<sup>7</sup> um anel heterocíclico com 4-6 membros contendo 1-2 heteroátomos independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que um dos referidos átomos de azoto anelares esteja opcionalmente oxidado a N(O) em que o referido átomo de S anelar esteja opcionalmente oxidado a SO ou a SO<sub>2</sub>, em que hetCyc<sup>7</sup> seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcoxilo (C1-4), OH e halogéneo;

hetCyc<sup>8</sup> seja a um anel heterocíclico com 4-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e OH;

betCyc<sup>9</sup> seja um anel heterocíclico em ponte com 8 membros contendo 2 átomos anelares seleccionados de entre N e O, em que pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com alquilo (C1-6);

R' seja H ou alquilo (C1-4);

R" seja alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo (C1-4), ou [di(alquil C1-4)amino](alquilo C1-4);  
e

hetCyc<sup>10</sup>is seja um heterociclo com 5 membros contendo um átomo de N anelar e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6).

Numa concretização, um composto com a Fórmula I inclui compostos nos quais:

R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranyl-CH<sub>2</sub>-, benzilo que seja opcionalmente substituído com alcoxilo (C1-4), ou (N-alquilo C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- que seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetAr<sup>1</sup> seja piridilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4), halogéneo, hetCyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O- e hetCyc<sup>2a</sup>-alcoxilo (C1-2);

hetCyc<sup>1</sup> seja um heterociclo com 6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com NH<sub>2</sub>;

hetCyc<sup>2</sup> e hetCyc<sup>2a</sup> sejam independentemente anéis heterociclo com 5-6 membros contendo 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), OH, e halogéneo;

hetAr<sup>2</sup> seja um anel heterociclo com 5 membros com 2-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, S e O, em que pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C2-4), dihidroxialquilo (C3-4), (cicloalquil C3-6)CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>3</sup>,

hetCyc<sup>3a</sup>-(alquilo (C1-2), e benzilo  
opcionalmente substituído com alcoxilo (C1-4);

hetCyc<sup>3</sup> e hetCyc<sup>3a</sup> sejam independentemente anéis  
heterocíclicos com 6 membros com 1-2 átomos de N  
anelares e opcionalmente substituídos com um  
halogéneo;

R<sup>2</sup> seja alquilo (C2-4), ciclopropilo, OMe, I ou  
Br;

R<sup>3</sup> seja H ou Cl;

R<sup>4</sup> seja H ou CN;

R<sup>5</sup> seja H, F, OH, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N=(alquilo C1-  
3)piridinona, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-,  
hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4),  
(hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4), (alcoxil  
C1-3)alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4),  
dihidroxialcoxilo(C2-4),  
difluoroaminoalcoxilo(C1-4), [di(alquil C1-  
3)amino]alcoxilo (C1-4), [(alcoxil C1-  
4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4), (alquil  
C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, (alquil C1-  
4)OC(=O)-, (alquil C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo  
(C1-4), [(hidroxialquil (C2-4))amino]-alquilo  
(C1-4), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-

4)amino]alquilo (C1-4), [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4), ou R'R"NC(=O)-;

hetAr<sup>3</sup> seja um anel heteroarilo com 5 membros com 1-3 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-;

hetAr<sup>4</sup> seja um anel heteroarilo com 6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetAr<sup>5</sup> seja um anel heterocíclico bicíclico com 9 membros parcialmente insaturado contendo 3 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>4</sup> seja um anel heterocíclico com 5-7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, contendo 1-2 heteroátomos anelares seleccionados de entre N e O e pelo menos um dos heteroátomos referidos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com um ou mais

substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-4), OH e oxo;

hetCyc<sup>5</sup> seja um anel heterocíclico com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6);

hetCyc<sup>6</sup> um anel heterocíclico com 4-6 membros com 1-2 átomos de N anelares e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alcoxilo (C1-4) e halogéneo;

hetCyc<sup>7</sup> seja um anel heterocíclico com 4-6 membros com 1-2 heteroátomos anelares independentemente seleccionados de entre N, O e S, em que um dos referidos átomos d azoto anelares esteja opcionalmente oxidado a N(O) e em que o referido átomo de S anelar esteja opcionalmente oxidado a SO ou a SO<sub>2</sub>, em que o hetCyc<sup>7</sup> seja opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6), alquil (C1-4)-OC(=O)-, alcoxilo (C1-4), OH e F;

hetCyc<sup>8</sup> seja um anel heterocíclico com 4-6 membros com 1-2 átomos de N anelares e



opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6) e OH;

hetCyc<sup>9</sup> seja um anel heterocíclico em ponte com 8 membros, contendo 2 átomos anelares seleccionados de entre N e O em que pelo menos um dos referidos heteroátomos seja N, em que o anel referido seja opcionalmente substituído com alquilo (C1-6);

R' seja H ou alquilo (C1-4);

R" seja alquilo (C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo (C1-4), ou [di(alquil C1-4)amino]alquilo (C1-4);  
e

hetCyc<sup>10</sup> seja um anel heterocíclico com 5 membros com um átomo de N anelar e opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo (C1-6).

2. Um composto consoante a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- ou hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-.

3. Um composto consoante a reivindicação 2, em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-.

4. Um composto consoante a reivindicação 1, em que R<sup>1</sup> seja (cicloalquil C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiranyl-CH<sub>2</sub>-, ou benzilo que seja substituído opcionalmente com alcóxido (C1-4).

5. Um composto consoante a reivindicação 1, em que R<sup>5</sup> seja halogénico.

6. Um composto consoante qualquer uma das reivindicações 1-4, em que R<sup>5</sup> seja seleccionado de entre H, F e OH.

7. Um composto consoante qualquer uma das reivindicações 1-4, em que R<sup>5</sup> seja seleccionado de entre hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquil C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>-alcóxido (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- e hetCyc<sup>9</sup>-alcóxido (C1-4).

8. Um composto consoante a reivindicação 7, em que R<sup>5</sup> seja seleccionado de entre hetCyc<sup>7</sup>-alcóxido (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- e hetCyc<sup>9</sup>-alcóxido (C1-4).

9. Um composto consoante a reivindicação 8, em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>7</sup>-alcóxido (C1-4).

10. Um composto consoante a reivindicação 9, em que R<sup>2</sup> seja ciclopropilo.

11. Um composto consoante qualquer uma das reivindicações 1-10, em que R<sup>3</sup> seja H.

12. Um composto consoante qualquer uma das reivindicações 1-11, em que  $R^4$  seja H.

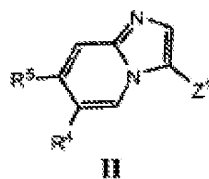
13. Uma composição farmacêutica, que inclua um composto com a Fórmula I tal como se definiu em qualquer uma das reivindicações 1-12, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, e um diluente ou veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

14. Um composto consoante qualquer uma das reivindicações 1-12 para utilização no tratamento de doenças relacionadas com os ossos, do cancro, de patologias auto-imunes, de doenças inflamatórias, de doenças cardiovasculares e da dor, num mamífero.

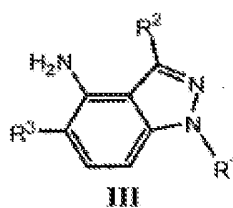
15. Um composto com a Fórmula I tal como se definiu em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização em terapia.

16. Um processo para a preparação de um composto da reivindicação 1, que inclua:

(a) acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **II**

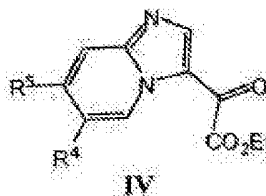


em que  $Z^1$  seja  $-COOH$  ou um seu derivado reactivo com um composto correspondente com a fórmula **III**

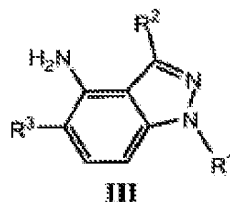


na presença de um reagente de acoplamento; ou

(b) acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **IV**

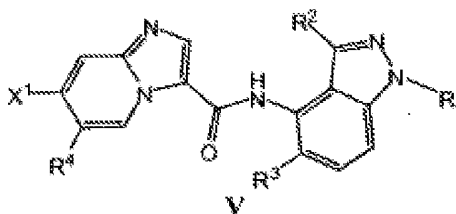


com um composto com a fórmula **III**



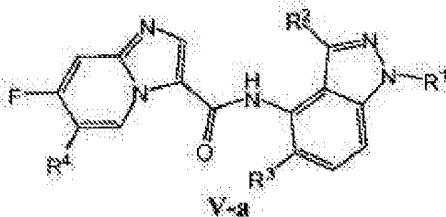
na presença de uma base; ou

(c) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetCyc<sup>7</sup>-alcoxilo (C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>-alcoxilo (C1-4), hidroxialcoxilo (C1-4), difluoroaminoalcoxilo (C1-4), ou [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxilo (C1-4), fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V**



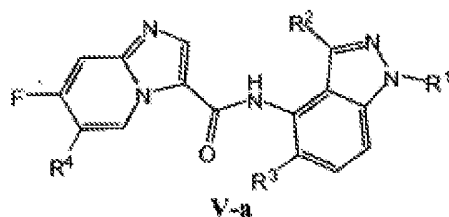
em que  $X^1$  seja F ou Cl, com um composto com a fórmula  $R^{5a}-O-$  em que  $R^{5a}$  seja respectivamente hetCyc<sup>7</sup>-(alquil C1-4)-OH, hetCyc<sup>8</sup>-OH, hetCyc<sup>9</sup>-alquil (C1-4)-OH,  $P^1O$ -alquil (C1-4)-OH, difluoroaminoalquil (C1-4)-OH ou [(alcoxil C1-4)carbonilamida]difluoroalquil (C1-4)-OH, na presença de uma base, em que  $P^1$  seja um grupo protector de hidroxilo; ou

(d) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetCyc<sup>4</sup> em que hetCyc<sup>4</sup> seja um grupo azotado, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-a**



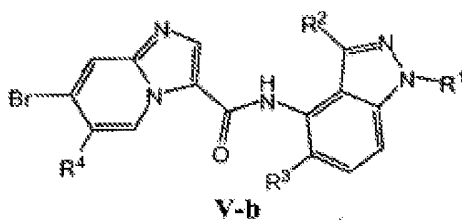
com um composto com a fórmula  $\text{hetCyc}^4\text{-H}$ ; ou

(e) para um composto com a Fórmula **I** em que  $\text{R}^5$  seja  $\text{hetAr}^3$  e  $\text{hetAr}$  seja um grupo ligado por azoto, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-a**

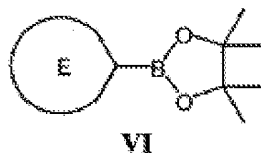


com um composto com a fórmula  $\text{hetAr}^3\text{-H}$  na presença de uma base; ou

(f) para um composto com a Fórmula **I** em que  $\text{R}^5$  seja um substituinte ligado através de um carbono, seleccionado de entre  $\text{hetAr}^3$ ,  $\text{hetar}^4$ , e N-(alquil C1-3)piridinona, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-b**

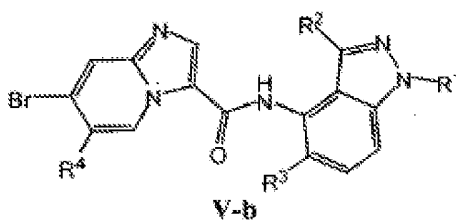


com um composto com a fórmula **VI**



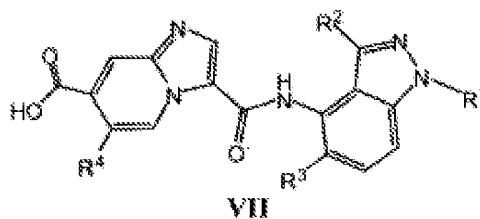
em que o Anel E seja um grupo ligado por carbono seleccionado respectivamente de entre hetar<sup>3</sup>-, hetAr<sup>4</sup> -, e N-(alquil C1-3)piridinonilo, na presença de um catalisador de paládio e de uma base; ou

(g) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetAr<sup>3</sup>- ou hetAr<sup>5</sup>-, em que hetAr<sup>A</sup> e hetAr<sup>5</sup> sejam grupos ligados por carbono, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **V-b**



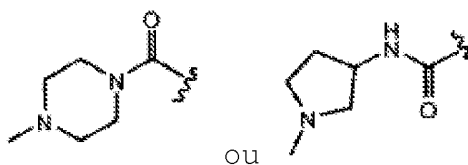
com um composto respectivamente com a fórmula hetAr<sup>3</sup>-H ou hetAr<sup>5</sup>-H, na presença de um catalisador de paládio e de uma base e opcionalmente na presença de um ligando; ou

(h) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=O)-$ , fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **VII**

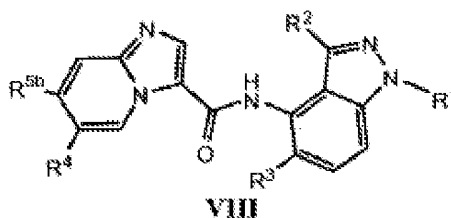


com um composto com a fórmula  $\text{hetCyc}^5\text{-H}$  na presença de um reagente de acoplamento; ou

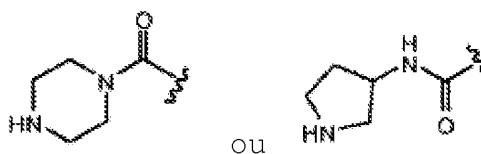
(i) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  tenha a estrutura:



fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **VIII**



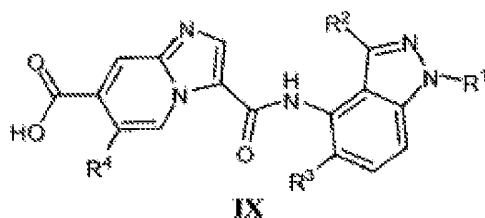
em que  $R^{5b}$  seja respectivamente





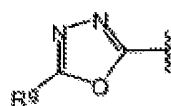
com formaldeído na presença de um agente redutor; ou

(j) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja  $R'R''NC(=O)-$ , fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **IX**

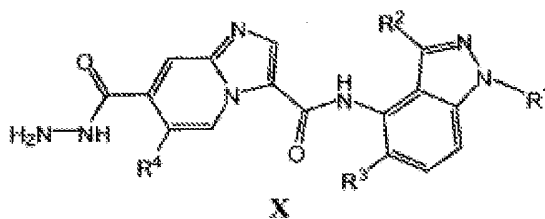


com um composto com a fórmula  $R'R''NH$  na presença de um agente de acoplamento; ou

(k) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja um substituinte oxadiazole com a fórmula:

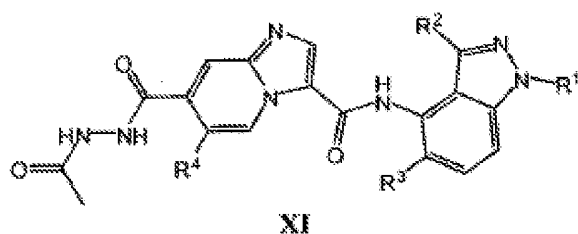


em que  $R^g$  seja H ou Me, ciclizar-se um composto correspondente com a fórmula **X**



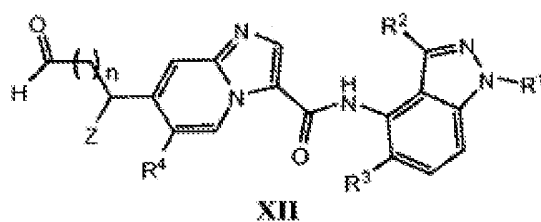
respectivamente na presença de trimetoximetano ou trietoxietano; ou

(l) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ciclizar um composto correspondente com a fórmula **XI**



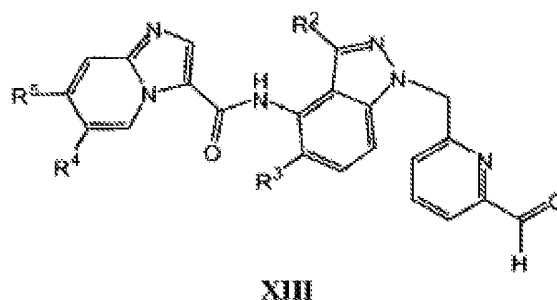
na presença de  $P_2S_5$ ; ou

(m) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja hetCyc<sup>6</sup>alquil (C1-2)- (em que hetCyc<sup>6</sup> seja um grupo ligado por azoto), [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo (C1-2), ou [hidroxialquil (C2-4)]amino-alquilo (C1-2), fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XII**



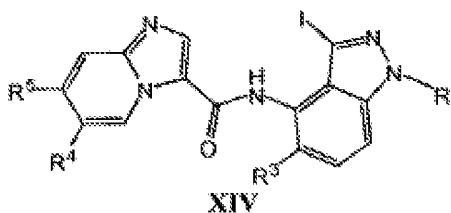
em que n seja 0 ou 1 e Z seja H ou Me, respectivamente com hetCyc<sup>6</sup>-H, [(alcoxil C1-4)(alquil C1-4)]NH<sub>2</sub> ou [hidroxialquil (C2-4)]NH<sub>2</sub>, na presença de um agente redutor; ou

(n) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja substituído com  $\text{hetCyc}^1$ , em que  $\text{hetCyc}^1$  seja u grupo ligado pelo azoto, fazendo reagir um composto com a fórmula **XIII**



com um composto com a fórmula  $\text{hetCyc}^1\text{-H}$  na presença de um agente redutor; ou

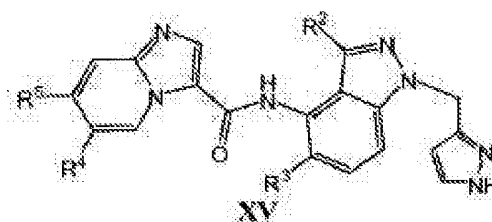
(o) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^2$  seja etilo, acoplando um composto correspondente com a fórmula **XIV**



com um composto com a fórmula  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$  na presença de um catalisador de paládio e de uma base, seguindo-se a redução do intermediário de 3-vinil-1H-indazolilo; ou

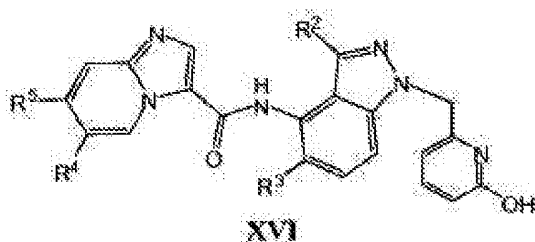
(p) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$  e  $\text{hetAr}^2$  seja um anel

pirazolilo com um átomo de N anelar substituído com um substituinte seleccionado de entre hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-2)- ou alquil (C1-6)-, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XV**



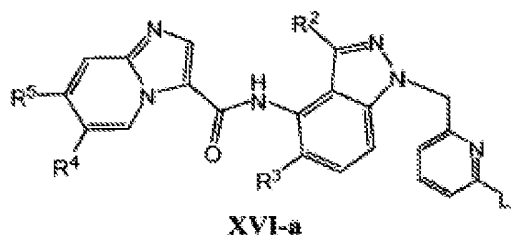
com um composto com a fórmula hetCyc<sup>3</sup>(alquil C1-2)-X<sup>2</sup>- ou alquil (C1-6)-X<sup>2</sup>, respectivamente, em que X<sup>2</sup> seja um grupo ou um átomo de saída, na presença de uma base; ou

(q) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído com aminoalcoxilo (C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxilo (C2-4), dihidroxialcoxilo (C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O- ou hetCyc<sup>2a</sup>-alcoxilo (C1-2), fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XVI**



respectivamente com um composto com a fórmula aminoalquil (C2-4)-X<sup>3</sup>, [di(alquil C1-3)amino]alquil (C2-4)-X<sup>3</sup>, dihidroxialquil (C3-4)-X<sup>3</sup>, hetCyc<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>, ou hetCyc<sup>2a</sup>(alquil C1-2)-X<sup>3</sup>, em que X<sup>3</sup> seja um átomo ou um grupo de saída, na presença de uma base; ou

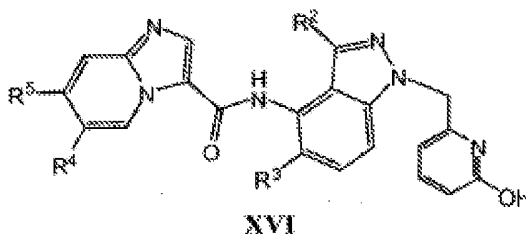
(r) para um composto com a Fórmula I em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído com -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> ou etilo, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVI-a**



em que L<sup>1</sup> seja um átomo ou grupo de saída, respectivamente com um composto com a fórmula Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>BF<sub>3</sub>K ou (CH<sub>2</sub>=CH)BF<sub>3</sub>K, na presença de um catalisador de paládio (e de uma base quando se acoplar com (CH<sub>2</sub>=CH)BF<sub>3</sub>K), seguindo-se uma redução do grupo vinilo quando o composto **XVI-a** for acoplado com (CH<sub>2</sub>=CH)BF<sub>3</sub>K; ou

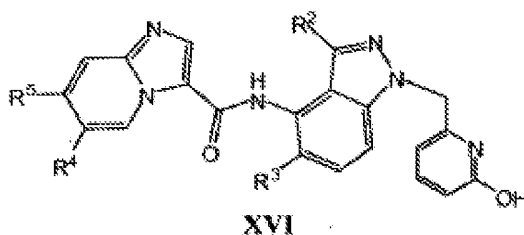
(s) para um composto com a Fórmula I em que R<sup>1</sup> seja N-(alquil C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- substituído opcionalmente com um ou mais substituintes independentemente seleccionados de entre alquilo

(C1-6), acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVI**



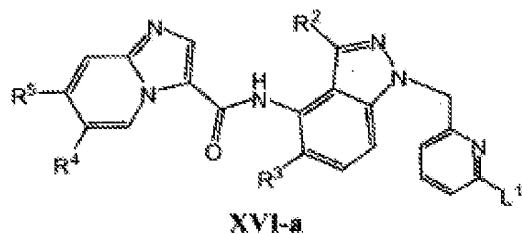
com (alquil C1-6)-L<sup>2</sup> em que L<sup>2</sup> seja um átomo ou grupo de saída, na presença de uma base; ou

(t) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído com hetCyc<sup>2a</sup>-alcoxilo(C1-2), acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVI**



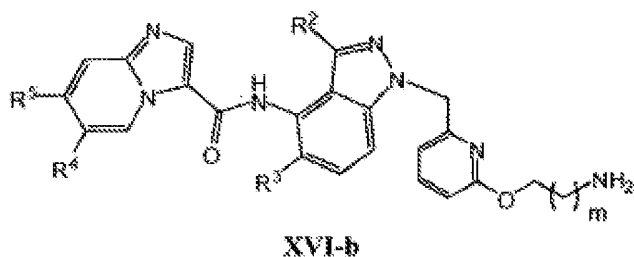
com um composto com a fórmula hetCyc<sup>2a</sup>-(alquil C1-2)OH na presença de um reagente de acoplamento; ou

(u) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>1</sup> seja hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetAr<sup>1</sup> seja piridilo substituído com hetCyc<sup>1</sup>- em que hetCyc<sup>1</sup>- seja um grupo ligado por azoto, acoplar-se um composto com a fórmula **XVI-a**



em que  $L^1$  seja um átomo ou um grupo de saída, com um composto correspondente com a fórmula  $\text{hetCyc}^1\text{-H}$ , na presença de um catalisador de paládio, um ligando e uma base; ou

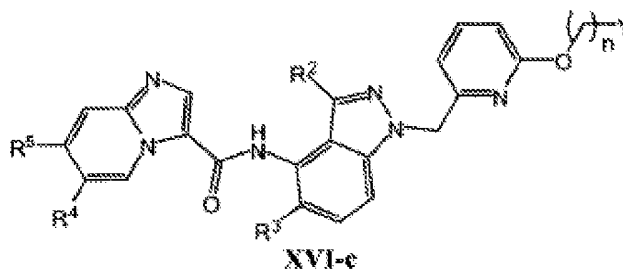
(v) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2\text{-}$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja piridilo substituído com dimetilaminoalcoxilo (C2-4), fazer-se reagir um composto com a fórmula **XVI-b**



em que  $m$  seja 1, 2 ou 3, com formaldeído na presença de uma a base; ou

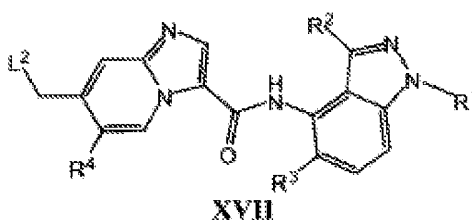
(w) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^1$  seja  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2\text{-}$ , em que  $\text{hetAr}^1$  seja piridilo substituído com  $\text{hetCyc}^{2a}\text{-alcoxilo(C1-2)}$  e  $\text{hetCyc}^{2a}$  tenha um átomo de N anelar substituído

com metilo, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XVI-c**



em que n seja 1 ou 2 e Y seja um hetCyc<sup>2a</sup> com um grupo anelar NH, com formaldeído na presença de um agente redutor; ou

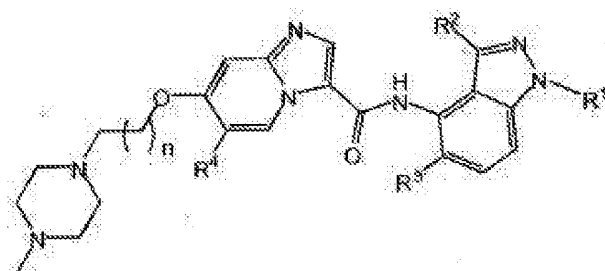
(x) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, em que hetCyc<sup>6</sup> seja um grupo que se liga por azoto, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **XVII**



em que L<sup>2</sup> seja um grupo de saída, com um composto com a fórmula hetCyc<sup>6</sup>-H na presença de uma base; ou

(y) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>7</sup>(-alcoxilo(C1-4)e hetCyc<sup>7</sup> seja 1-óxido de N-metilpiperazina, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XVIII**





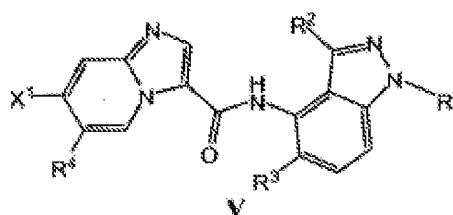
**XVIII**

em que n seja 0, 1, 2 ou 3, com um agente oxidante; ou

(z) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja hetCyc<sup>6</sup>-alquil (C1-4)- em que hetCyc<sup>6</sup> seja um grupo que se liga por azoto, fazer-se reagir um composto correspondente com a fórmula **XIX**

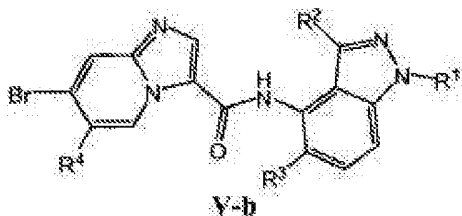
em que n seja 0, 1, 2 ou 3, e L<sup>3</sup> seja um grupo de saída, com um composto correspondente com a fórmula hetCyc<sup>6</sup>H na presença de uma base; ou

(aa) para um composto com a Fórmula **I** em que R<sup>5</sup> seja (alquil C1-4)C(=O)NH-alquiltio (C2-4)-, acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **V**

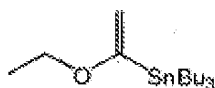


em que  $X^1$  seja F ou Cl, com um composto com a fórmula (alquil C1-4)C(=O)NH-alquil (C2-4)-SH na presença de uma base; ou

(bb) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja  $CH_3C(=O)-$ , acoplar-se um composto correspondente com a fórmula **V-b**

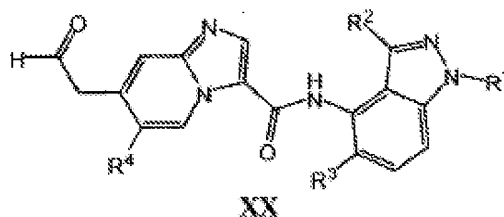


com um composto com a fórmula



na presença de um catalisador de paládio e de um ligando, seguindo-se um tratamento com ácido; ou

(cc) para um composto com a Fórmula **I** em que  $R^5$  seja  $HO(CH_2CH_2)-$ , tratar-se um composto correspondente com a fórmula **XX**



com um agente redutor; e

removerem-se quaisquer grupos protectores se tal se pretender.

17. Um composto da reivindicação 1, seleccionado de entre:

*N*-(1-Benzil-3-iodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-Benzil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-Benzil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-Benzil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-Etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-Etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1-(2,3-Dihidroxipropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(2-Aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(3-Aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(11-((6-(3-(Dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazina-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-((3*R*, 4*R*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1-*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-((3*R*, 4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridina-7-carboxilato de etilo;

*N*-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1*H* indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

1-Óxido de 4-(2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*7-(2-aminoetil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7,*N*7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(1-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

*N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3,7-dicarboxamida;

7-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H* indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;



*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-cloro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(2,3-dihidroxipropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

1-Óxido de 4-(2-(3-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

6-ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

2-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)metil)morfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo;

3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)-2,2-difluoropropilcarbamato de *terc*-butilo;;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(8-metil-3,8-diazabicciclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1,1-dióxido de 2-tiomorfolina-etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)mctil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-oxa-3-azabicciclo[3.2.1]octano)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinetoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

7-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-hidroxi-etoksi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(3-amino-2,2-difluoropropoksi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(azetidin-3-iloksi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(morfolin-2-ilmetoksi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoksi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(1,4-diazepan-1-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

(*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoroazetidm-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-(dimetilamino)etil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;



*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-((Dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-iodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(2-acetamidoetiltio)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-(Benziloxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida;

7-bromo-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-3-carboxamida; e

os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 19 de Agosto de 2014.