



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112017011005-9 B1

(22) Data do Depósito: 25/11/2015

(45) Data de Concessão: 14/03/2023

(54) Título: INDAZÓIS SUBSTITUÍDOS, PROCESSOS PARA SUA PRODUÇÃO, MEDICAMENTO E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; A61K 31/4439; A61P 9/00; A61P 17/00; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 26/11/2014 EP 14195032.9.

(73) Titular(es): BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

(72) Inventor(es): ULRICH BOTHE; HOLGER SIEBENEICHER; NICOLE SCHMIDT; REINHARD NUBBEMEYER; ULF BÖMER; JUDITH GÜNTHER; HOLGER STEUBER; MARTIN LANGE; CHRISTIAN STEGMANN; ANDREAS SUTTER; ALEXANDRA RAUSCH; CHRISTIAN FRIEDRICH; PETER HAUFF.

(86) Pedido PCT: PCT EP2015077596 de 25/11/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/083433 de 02/06/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/05/2017

(57) Resumo: NOVOS INDAZÓIS SUBSTITUÍDOS, MÉTODOS PARA SUA PRODUÇÃO, PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM OS NOVOS INDAZÓIS SUBSTITUÍDOS E O USO DOS INDAZÓIS SUBSTITUÍDOS PARA PRODUZIR OS MEDICAMENTOS. A presente aplicação está relacionada aos novos indazóis substituídos, aos processos para sua preparação, ao seu uso isoladamente ou em combinações para tratamento e/ou profilaxia de doenças, e ao seu uso para a produção de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente para tratamento e/ou profilaxia de endometriose e dor associada à endometriose e outros sintomas associados à endometriose, como dismenorrea, dispareunia, disúria e disquesia, de linfoma, artrite reumatoide, espondiloartrite (especialmente espondiloartrite psoriática e doença de Bekhterev), lúpus eritematoso, esclerose múltipla, degeneração macular, DPOC, gota, distúrbios hepáticos, resistência à insulina, distúrbios neoplásicos e psoríase.

“INDAZÓIS SUBSTITUÍDOS, PROCESSOS PARA SUA PRODUÇÃO, MEDICAMENTO E SEUS USOS”

[001] A presente invenção é relacionada aos novos indazóis substituídos, aos processos para sua preparação, aos intermediários para o uso na preparação dos novos compostos, ao uso dos novos indazóis substituídos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças e ao seu uso para produção de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, especialmente distúrbios proliferativos, de distúrbios autoimunes, de distúrbios metabólicos e inflamatórios, por exemplo, a artrite reumatoide, espondiloartrite (especialmente a espondiloartrite psoriática e a doença de Bekhterev), doença pulmonar obstrutiva crônica (abreviação: DPOC), esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, gota, síndrome metabólica, hepatite gordurosa, resistência à insulina, endometriose e dor crônica ou induzida por inflamação e linfoma.

[002] A presente invenção está relacionada aos indazóis substituídos da fórmula geral (I) que inibem a quinase 4 associada ao receptor de interleucina-1 (IRAK4).

[003] O IRAK4 humano (quinase 4 associada ao receptor de interleucina-1) representa um papel importante na ativação do sistema imune. Portanto, essa quinase é uma importante molécula alvo terapêutica para o desenvolvimento das substâncias de inibição de inflamação. O IRAK4 é expressado por várias células e intermedia a transdução de sinal dos receptores do tipo Toll (TLRs), exceto TLR3, e receptores da família da interleucina (IL)-1 β que consistem no IL-1R (receptor), IL-18R, IL-33R e IL-36R (Janeway and Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

[004] Nem os ratos knockout de IRAK4 nem as células humanas de pacientes sem o IRAK4 reagem à estimulação de TLRs (exceto

TLR3) e a família do IL-1 β (Suzuki, Suzuki, et al., *Nature*, 2002; Davidson, Currie, et al., *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth, et al., *JEM*, 2007; Kim, Staschke, et al., *JEM*, 2007).

[005] A junção dos ligandos TLR ou dos ligandos da família do IL-1 β com o respectivo receptor leva ao recrutamento e à junção do MyD88 [Gene de resposta primária de diferenciação mielóide (88)] ao receptor. Como resultado, o MyD88 interage com o IRAK4, resultando na formação de um complexo ativo que interage com a quinase IRAK1 ou IRAK2 ou as ativa (Kollewe, Mackensen, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious et al., *J. Biol. Chem.*, 2009). Como resultado disso, a via de sinalização do NF (fator nuclear)- κ B e a via de sinalização do MAPK (quinase de proteína ativada por mitógenos) é ativada (Wang, Deng, et al., *Nature*, 2001). A ativação das vias de sinalização NF- κ B e MAPK leva aos processos associados a diferentes processos imunes. Por exemplo, há uma expressão elevada de várias moléculas e enzimas de sinalização inflamatória como citocinas, quimiocinas e COX-2 (ciclo-oxigenase-2) e estabilidade de mRNA elevada dos genes associados à inflamação, por exemplo, COX-2, IL-6 (interleucina-6), IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny, et al., *The Journal of Immunology*, 2004). Além disso, esses processos podem ser associados à proliferação e à diferenciação de tipos de células particulares, por exemplo, monócitos, macrófagos, células dendríticas, células T e células B (Wan, Chi, et al., *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007).

[006] A função central do IRAK4 na patologia de vários distúrbios inflamatórios já foi mostrada pela comparação direta do rato do tipo selvagem (WT) com os animais geneticamente modificados que têm uma forma inativa de quinase de IRAK4 (IRAK4 KDKI). Os animais IRAK4 KDKI têm um quadro clínico melhorado no modelo animal de

esclerose múltipla, aterosclerose, infarto do miocárdio e doença de Alzheimer (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke, Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). Além disso, foi constatado que a exclusão do IRAK4 no modelo animal protege contra a miocardite induzida por vírus por uma reação antiviral elevada com inflamação sistêmica reduzida simultaneamente (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013). Foi mostrado também que a expressão do IRAK4 está correlacionada à atividade da doença da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (Sun, Yang, et al., PLoS ONE, 2014). Além disso, foi mostrada a alta relevância do IRAK4 para a produção de IFN α (interferon-alfa) mediada de complexo imune por células dendríticas plasmocitoides, um processo importante na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (SLE) - (Chiang et al., The Journal of Immunology, 2010). Além disso, a via de sinalização é associada à obesidade (Ahmad, R., P. Shihab, et al., Diabetology & Metabolic Syndrome, 2015).

[007] Assim como a função essencial do IRAK4 na imunidade congênita, há também sinais de que o IRAK4 influencia na diferenciação das células T Th17, componentes da imunidade adaptável. Na ausência de atividade da quinase IRAK4, menos células T que produzem IL-17 (células T Th17) são geradas em comparação com o rato WT. A inibição do IRAK4 possibilita a profilaxia e/ou o tratamento de aterosclerose, diabetes melito tipo 1, artrite reumatoide, espondiloartrite (especialmente espondiloartrite psoriática e doença de Bekhterev), lúpus eritematoso, psoríase, vitiligo, arterite de células gigantes, distúrbio inflamatório intestinal crônico e distúrbios virais, por exemplo, HIV (vírus da imunodeficiência humana), vírus da hepatite

(Staschke, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Marquez, et al., *Ann Rheum Dis*, 2014; Zambrano-Zaragoza, et al., *International Journal of Inflammation*, 2014; Wang, et al., *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015; Ciccia, et al., *Rheumatology*, 2015).

[008] Devido à função central do IRAK4 na cascata de sinal mediada por MyD88 de TLRs (exceto TLR3) e a família do receptor IL-1, a inibição do IRAK4 pode ser utilizada para a profilaxia e/ou o tratamento de distúrbios mediados pelos receptores mencionados. Os TLRs e também os componentes da família de receptores IL-1 estão envolvidos na patogênese de artrite reumatoide, psoríase, artrite, miastenia gravis, vasculite, por exemplo, doença de Behçet, granulomatose com poliangiite e arterite de células gigantes, pancreatite, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e polimiosite, síndrome metabólica que inclui, por exemplo, resistência à insulina, hipertensão, dislipoproteinemia e obesidade, diabetes melito (tipo 1 e tipo 2), nefropatia diabética, osteoartrite, síndrome de Sjögren e sepse (Yang, Tuzun, et al., *J Immunol*, 2005; Candia, Marquez et al., *The Journal of Rheumatology*, 2007; Scanzello, Plaas, et al. *Curr Opin Rheumatol*, 2008; Deng, Ma-Krupa, et al., *Circ Res*, 2009; Roger, Froidevaux, et al, *PNAS*, 2009; Devaraj, Tobias, et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011; Kim, Cho, et al., *Clin Rheumatol*, 2010; Carrasco et al., *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2011; Gambuzza, Licata, et al., *Journal of Neuroimmunology*, 2011; Fresno, *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2011; Volin and Koch, *J Interferon Cytokine Res*, 2011; Akash, Shen, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012; Goh and Midwood, *Rheumatology*, 2012; Dasu, Ramirez, et al., *Clinical Science*, 2012; Ouziel, Gustot, et al., *Am J Patho*, 2012; Ramirez and Dasu, *Curr Diabetes Rev*, 2012, Okiyama et al., *Arthritis Rheum*, 2012; Chen et al., *Arthritis Research & Therapy*, 2013; Holle, Windmoller, et al., *Rheumatology (Oxford)*, 2013;

Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Caso, Costa, et al., *Mediators of Inflammation*, 2014; Cordiglieri, Marolda, et al., *J Autoimmun*, 2014; Jialal, Major, et al., *J Diabetes Complications*, 2014; Kaplan, Yazgan, et al., *Scand J Gastroenterol*, 2014; Talabot-Aye, et al., *Cytokine*, 2014; Zong, Dorph, et al., *Ann Rheum Di*, 2014; Ballak, Stienstra, et al., *Cytokine*, 2015; Timper, Seelig, et al., *J Diabetes Complications*, 2015). As doenças de pele, como psoríase, dermatite atópica, síndrome de Kindler, penfigoide bolhoso, dermatite de contato alérgica, alopecia areata, acne inversa e acne vulgar são associadas à via de sinalização de TLR medida por IRAK4, assim como à família IL-1R (Schmidt, Mitnacht, et al., *J Dermatol Sci*, 1996; Hoffmann, *J Investig Dermatol Symp Proc*, 1999; Gilliet, Conrad, et al., *Archives of Dermatology*, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., *Allergy*, 2008; Miller, *Adv Dermatol*, 2008; Terhorst, Kalali, et al., *Am J Clin Dermatol*, 2010; Viguier, Guigue, et al., *Annals of Internal Medicine*, 2010; Cevikbas, Steinhoff, *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., *J Invest Dermatol*, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., *Archives of Dermatology*, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, *Seminars in Immunology*, 2013; Selway, Kurczab, et al., *BMC Dermatology*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013; Wollina, Koch, et al. *Indian Dermatol Online*, 2013; Foster, Baliwag, et al., *The Journal of Immunology*, 2014).

[009] Distúrbios pulmonares, como fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva (DPOC), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), lesão pulmonar aguda (LPA), doença pulmonar intersticial (DIP), sarcoidose e hipertensão pulmonar também mostram uma associação a várias vias de sinalização mediadas por TLR. A patogênese dos distúrbios pulmonares pode ser afetada por processos

infeciosos ou não infecciosos (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., *Rev Alerg Mex*, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., *Infection and Immunity*, 2005; Seki, Tasaka, et al., *Inflammation Research*, 2010; Xiang, Fan, et al., *Mediators of Inflammation*, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 2010; Hilberath, Carlo, et al., *The FASEB Journal*, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., *Respiratory Research*, 2011; Kovach and Standiford, *International Immunopharmacology*, 2011; Bauer, Shapiro, et al., *Mol Med*, 2012; Deng, Yang, et al., *PLoS One*, 2013; Freeman, Martinez, et al., *Respiratory Research*, 2013; Dubaniewicz, A., *Human Immunology*, 2013). Os TLRs e os membros da família IL-1R também estão envolvidos na patogênese de outros distúrbios inflamatórios, como alergia, doença de Behçet, gota, lúpus eritematoso, doença de Still no adulto, pericardite e doenças intestinais inflamatórias crônicas, como colite ulcerativa e doença de Crohn, rejeição de transplante e reação do enxerto contra hospedeiro, e também a inibição do IRAK4 aqui é uma abordagem profilática e/ou terapêutica adequada (Liu-Bryan, Scott, et al., *Arthritis & Rheumatism*, 2005; Piggott, Eisenbarth, et al., *J Clin Invest*, 2005; Christensen, Shupe, et al., *Immunity*, 2006; Cario, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2010; Nickerson, Christensen, et al., *The Journal of Immunology*, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., *Immunity*, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., *PLoS ONE*, 2007; Heimesaat, Nogai, et al., *Gut*, 2010; Kobori, Yagi, et al., *J Gastroenterol*, 2010; Schmidt, Raghavan, et al., *Nat Immunol*, 2010; Shi, Mucsi, et al., *Immunological Reviews*, 2010; Leventhal and Schroppel, *Kidney Int*, 2012; Chen, Lin, et al., *Arthritis Res Ther*, 2013; Hao, Liu, et al., *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; Kreisel and Goldstein, *Transplant International*, 2013; Li, Wang, et al., *Pharmacology & Therapeutics*, 2013; Walsh, Carthy, et al., *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2013; Zhu, Jiang, et al., *Autoimmunity*, 2013; Yap and Lai,

Nephrology, 2013; Vennegaard, Dyring-Andersen, et al., Contact Dermatitis, 2014; D'Elia, Brucato, et al., Clin Exp Rheumatol, 2015; Jain, Thongprayoon, et al., Am J Cardiol., 2015; Li, Zhang, et al., Oncol Rep., 2015).

[0010] Os distúrbios ginecológicos mediados pelo TLR e pela família IL-1R, como adenomiose, dismenorreia, dispareunia e endometriose, especialmente a dor associada à endometriose e outros sintomas associados à endometriose, como dismenorreia, dispareunia, disúria e disquesia, podem ser positivamente influenciados pelo uso profilático e/ou terapêutico dos inibidores de IRAK4 (Akoum, Lawson, et al., Human Reproduction, 2007; Allhorn, Boing, et al., Reproductive Biology and Endocrinology, 2008; Lawson, Bourcier, et al., Journal of Reproductive Immunology, 2008; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., American Journal of Reproductive Immunology, 2012; Khan, Kitajima, et al., Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013; Santulli, Borghese, et al., Human Reproduction, 2013). O uso profilático e/ou terapêutico dos inibidores de IRAK4 também pode ter uma influência positiva sobre a aterosclerose (Seneviratne, Sivagurunathan, et al., Clinica Chimica Acta, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., International Journal of Molecular Sciences, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013).

[0011] Além dos distúrbios já mencionados, os processos de TLR mediados por IRAK4 foram descritos na patogênese dos distúrbios oftalmológicos, como isquemia de retina, ceratite, conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite seca, degeneração macular e uveíte (Kaarniranta and Salminen, J Mol Med (Berl), 2009; Sun and Pearlman, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009; Redfern and McDermott, Experimental Eye Research, 2010; Kezic, Taylor, et al., J Leukoc Biol, 2011; Chang, McCluskey, et al., Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012; Guo, Gao, et al., Immunol Cell Biol, 2012; Lee,

Hattori, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

[0012] A inibição do IRAK4 também é uma abordagem terapêutica adequada para os distúrbios fibróticos, por exemplo, fibrose hepática, miocardite, cirrose biliar primária, fibrose cística (Zhao, Zhao, et al., *Scand J Gastroenterol*, 2011; Benias, Gopal, et al., *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012; Yang, L. and E. Seki, *Front Physiol*, 2012; Liu, Hu, et al., *Biochim Biophys Acta.*, 2015).

[0013] Em virtude da importante posição que o IRAK4 tem nos distúrbios mediados pela família TLR- e IL-1R, é possível tratar os distúrbios hepáticos crônicos, por exemplo, hepatite gordurosa e especialmente a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e/ou esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), esteato-hepatite alcoólica (EHA) de uma maneira preventiva e/ou terapêutica com inibidores de IRAK4 (Nozaki, Saibara, et al., *Alcohol Clin Exp Res*, 2004; Csak, T., A. Velayudham, et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011; Miura, Kodama, et al., *Gastroenterology*, 2010; Kamari, Shaish, et al., *J Hepatol*, 2011; Ye, Li, et al., *Gut*, 2012; Roh, Seki, *J Gastroenterol Hepatol*, 2013; Ceccarelli, S., V. Nobili, et al., *World J Gastroenterol*, 2014; Miura, Ohnishi, *World J Gastroenterol*, 2014; Stojavljevic, Palcic, et al., *World J Gastroenterol*, 2014).

[0014] Devido à função central do IRAK4 nos processos mediados por TLR, a inibição do IRAK4 também possibilita o tratamento e/ou a prevenção dos distúrbios cardiovasculares e neurológicos, por exemplo, dano por reperfusão do miocárdio, infarto do miocárdio, hipertensão (Oyama, Blais, et al., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter, et al., *Circulation Research*, 2008; Fang and Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., *Clin Sci (Lond)*, 2012; Christia and Frangogiannis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2013; Thompson and Webb,

Clin Sci (Lond), 2013; Hernanz, Martínez-Revelles, et al., British Journal of Pharmacology, 2015; Frangogiannis, Curr Opin Cardiol, 2015; Bomfim, Echem, et al., Life Sciences, 2015), e também doença de Alzheimer, derrame, trauma craniocerebral, esclerose lateral amiotrófica (ELA) e doença de Parkinson (Brough, Tyrrell, et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2011; Carty and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al., The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013; Xiang, Chao, et al., Rev Neurosci, 2015; Lee, Lee, et al., J Neuroinflammation, 2015).

[0015] Devido ao envolvimento dos sinais mediados por TLR e os sinais mediados pela família de receptores IL-1 via IRAK4 no caso de prurido e dor, incluindo dor aguda, crônica, inflamatória e neuropática, pode ser assumido um efeito terapêutico nas indicações mencionadas por meio da inibição do IRAK4. Os exemplos de dor incluem hiperalgesia, alodinia, dor pré-menstrual, dor associada à endometriose, dor pós-operatória, cistite intersticial, SDCR (síndrome da dor regional complexa), neuralgia trigeminal, prostatite, dor causada por lesão na medula espinhal, dor induzida por inflamação, dor lombar, dor por câncer, dor associada à quimioterapia, neuropatia induzida pelo tratamento do HIV, dor induzida por queimadura e dor crônica (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra and

Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Zhang, et al., Cell Research, 2014; Park, Stokes, et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2014; Van der Watt, Wilkinson, et al., BMC Infect Dis, 2014; Won, K. A., M. J. Kim, et al., J Pain, 2014; Min, Ahmad, et al., Photochem Photobiol., 2015; Schrepf, Bradley, et al., Brain Behav Immun, 2015; Wong, L., J. D. Done, et al., Prostate, 2015).

[0016] Isso também se aplica a alguns distúrbios oncológicos. Linfomas específicos, por exemplo, ABC-DLBCL (linfoma difuso de grandes células B originado por células B ativadas), linfoma de células do manto e doença de Waldenström, e também leucemia linfática crônica, melanoma, tumor pancreático e carcinoma de células hepáticas, são caracterizados por mutações no MyD88 ou mudanças na atividade do MyD88 que podem ser tratadas por um inibidor de IRAK4 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Ochi, Nguyen, et al., J Exp Med, 2012; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). Além disso, o MyD88 tem um importante papel nos tumores dependentes de ras, assim como os inibidores de IRAK4 também são adequados para seu tratamento (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013). Também pode ser assumido como um efeito terapêutico no câncer de mama, carcinoma ovariano, carcinoma colorretal, carcinoma de cabeça e pescoço, câncer de pulmão, câncer de próstata por meio da inibição do IRAK4, desde que as indicações mencionadas sejam associadas à via de sinalização (Szczepanski,

Czystowska, et al., *Cancer Res*, 2009; Zhang, He, et al., *Mol Biol Rep*, 2009; Wang, Qian, et al., *Br J Cancer* Kim, 2010; Jo, et al., *World J Surg Oncol*, 2012; Zhao, Zhang, et al.; *Front Immunol*, 2014; Chen, Zhao, et al., *Int J Clin Exp Pathol*, 2015).

[0017] Os distúrbios inflamatórios como CAPS (síndromes periódicas associadas à criopirina) incluindo FCAS (síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio), MWS (síndrome de Muckle-Wells), NOMID (doença multissistêmica inflamatória de início neonatal) e a síndrome CINCA (crônica infantil neurológica cutânea e articular); FMF (febre mediterrânea familiar), SHID (síndrome de hiper-IgD), TRAPS (síndrome periódica associada ao receptor 1 de fator de necrose tumoral), artrite idiopática juvenil, doença de Still do adulto, doença de Adamantiades-Behçet, artrite reumatoide, osteoartrite, ceratoconjuntivite seca, síndrome de PAPA (artrite piogênica, pioderma gangrenoso e acne), síndrome de Schnitzler e síndrome de Sjögren são tratados pelo bloqueio da via de sinalização do IL-1; portanto, aqui também um inibidor de IRAK4 é adequado para o tratamento das doenças mencionadas (Narayanan, Corrales, et al., *Cornea*, 2008; Brenner, Ruzicka, et al., *British Journal of Dermatology*, 2009; Henderson and Goldbach-Mansky, *Clinical Immunology*, 2010; Dinarello, *European Journal of Immunology*, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., *Ann Rheum Dis*, 2012; Pettersson, *Annals of Medicine* Pettersson, 2012; Ruperto, Brunner, et al., *New England Journal of Medicine*, 2012; Nordström, Knight, et al., *The Journal of Rheumatology*, 2012; Vijmasi, Chen, et al., *Mol Vis*, 2013; Yamada, Arakaki, et al., *Opinion on Therapeutic Targets*, 2013; de Koning, *Clin Transl Allergy*, 2014). O ligando de IL-33R, IL-33, é envolvido particularmente na patogênese da insuficiência renal aguda, assim, a inibição do IRAK4 para a profilaxia e/ou o tratamento é uma abordagem terapêutica adequada (Akçay, Nguyen, et al., *Journal of the American Society of Nephrology*,

2011). Os componentes da família de receptores IL-1 são associados ao infarto do miocárdio, distúrbios pulmonares diferentes como asma, DPOC, pneumonia idiopática intersticial, rinite alérgica, fibrose pulmonar e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), assim a ação profilática e/ou terapêutica deve ser esperada nas indicações mencionadas por meio da inibição do IRAK4 (Kang, Homer, et al., *The Journal of Immunology*, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., *European Respiratory Journal*, 2008; Couillin, Vasseur, et al., *The Journal of Immunology*, 2009; Abbate, Kontos, et al., *The American Journal of Cardiology*, 2010; Lloyd, *Current Opinion in Immunology*, 2010; Pauwels, Bracke, et al., *European Respiratory Journal*, 2011; Haenuki, Matsushita, et al., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; Yin, Li, et al., *Clinical & Experimental Immunology*, 2012; Abbate, Van Tassell, et al., *The American Journal of Cardiology*, 2013; Alexander-Brett, et al., *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Bunting, Shadie, et al., *BioMed Research International*, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., *J Interferon Cytokine Res*, 2013; Martínez-González, Roca, et al., *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., *PLoS ONE*, 2013; Qiu, Li, et al., *Immunology*, 2013; Li, Guabiraba, et al., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., *Molecular Immunology*, 2014; Lugrin, Parapanov, et al., *The Journal of Immunology*, 2015).

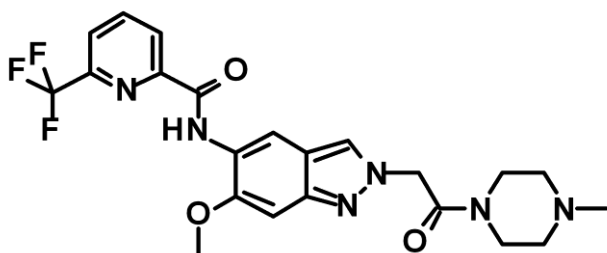
[0018] A arte antecedente divulga vários inibidores de IRAK4 (consulte, por exemplo, os Relatórios Anuais em Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133).

[0019] US8293923 e US20130274241 divulgam os inibidores de IRAK4 como tendo uma estrutura de 3-indazóis substituídos. Não há descrição de 2-indazóis substituídos.

[0020] WO2013106254 e WO2011153588 divulgam derivados de 2,3-indazóis dissustituídos.

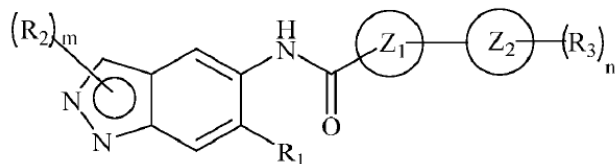
[0021] WO2007091107 descreve derivados de 2-indazóis substituídos para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne. Os compostos divulgados não têm substituição de 6-hidróxilquil.

[0022] WO2015091426 descreve indazóis, como o Exemplo 64, substituído na posição 2 por uma cadeia lateral de carboxamida.



Exemplo 64

[0023] WO2015104662 divulga 2-indazóis substituídos da seguinte fórmula geral:



nos quais R_2 é um grupo de alquil ou cicloalquil. Há descrições explícitas de 2-indazóis substituídos que possuem um metil, 2-metóxiethyl e grupo de ciclopentil na posição 2 (Exemplos 1, 4 e 76). Também descrito pelo Exemplo 117 está um derivado de indazol que possui um substituinte de hidróxiethyl na posição 1. Entretanto, nenhum derivado de indazol que possui um substituinte de 3-hidróxi-3-metilbutil na posição 1 ou na posição 2 está descrito.

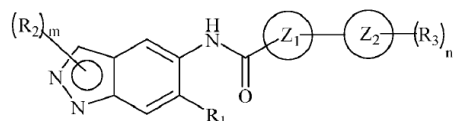
[0024] Os indazóis que possuem um grupo de alquil hidroxil-substituído na posição 2 estão incluídos genericamente pela fórmula geral, mas não são divulgados explicitamente no WO2015104662.

[0025] Os indazóis que têm um grupo de alquil na posição 2 em que o grupo de alquil é adicionalmente substituído por um grupo de

metilsulfonil não são abrangidos pela fórmula geral e pelas definições dos substituintes R_2 no WO2015104662.

[0026] Além disso, para o padrão de substituição descrito acima sobre o indazol nas posições 1 e 2, o WO2015104662 descreve os indazóis que possuem substituição na posição 6 para a qual R_1 é definido da seguinte maneira: alquil, ciano, $-NR_aR_b$ ou opcionalmente grupos substituídos selecionados a partir do cicloalquil, aril ou heterocíclico, em que os substituintes são independentemente alquil, alcóxi, halogênio, hidroxil, hidróxialquil, amino, aminoalquil, nitro, ciano, haloalquil, haloalcóxi, $-OCOCH_2-O$ -alquil, $-OP(O)(O$ -alquil) $_2$ ou $-CH_2-OP(O)(O$ -alquil) $_2$. Para os compostos de indazol nos quais R_1 é um grupo de alquil, a data de apresentação efetiva é dia 7 de janeiro de 2015 (data de apresentação internacional do WO2015104662). As aplicações Indian 146/CHE/2014 e 3018/CHE/2014 cuja prioridade é reivindicada não divulgam nenhum composto de indazol para o qual R_1 é um grupo de alquil.

[0027] Dessa forma, os compostos de indazol da fórmula geral a seguir:



em que R_1 é um grupo de alquil substituído opcionalmente são descritos pela primeira vez no dia 7 de janeiro de 2015 e, conseqüentemente, após a data de prioridade da presente aplicação.

[0028] Exemplos de substituintes na posição 6 descritos no WO2015104662 para R_1 são ciclopropil, ciclohexil, ciano, 3-fluorofenil e substituintes heterocíclicos saturados. Os indazóis que possuem um grupo de alquil hidroxil-substituído na posição 6 não são divulgados explicitamente no WO2015104662.

[0029] O problema encaminhado pela presente invenção está relacionado com o fornecimento de novos compostos que agem como

inibidores de quinase -4 associada ao receptor de interleucina-1 (IRAK4).

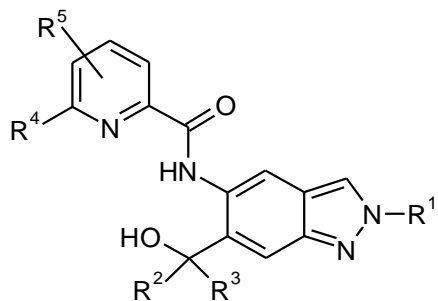
[0030] Os novos inibidores de IRAK4 são especialmente adequados para o tratamento e a prevenção de distúrbios proliferativos, metabólicos e inflamatórios caracterizados por um sistema imune à reação excessiva. Deve ser feita aqui uma menção particular dos distúrbios de pele inflamatórios, distúrbios cardiovasculares, distúrbios pulmonares, distúrbios oftalmológicos, distúrbios neurológicos, distúrbios de dor e câncer.

[0031] Além disso, os novos inibidores de IRAK4 são adequados para o tratamento e a prevenção

- de distúrbios autoimunes e inflamatórios, especialmente a artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, espondiloartrite e gota,
- de distúrbios metabólicos, especialmente distúrbios hepáticos como fígado gorduroso, e
- de distúrbios ginecológicos, especialmente de endometriose e dor associada à endometriose e outros sintomas associados à endometriose, como dismenorreia, dispareunia, disúria e disquesia.

[0032] A presente invenção fornece os compostos da fórmula geral

(I)

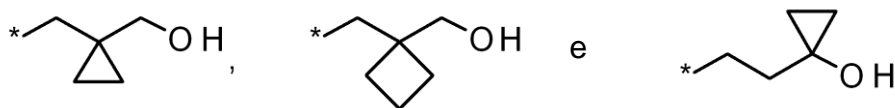


(I)

em que:

[0033] R¹ é C₁-C₆-alquil, no qual o grupo de C₁-C₆-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou

diferentemente por halogênio, hidroxil, um C₃-C₆-cicloalquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído, ou um grupo R⁶, R⁷SO₂, R⁷SO ou R⁸O, ou um grupo selecionado:



no qual * representa o local de ligação do grupo citado do restante da molécula;

[0034] R² e R³ sempre têm a mesma definição e são hidrogênio ou C₁-C₆-alquil;

[0035] R⁴ é halogênio, ciano, um C₁-C₆-alquil não substituído ou substituído de maneira única ou múltipla, idêntica ou diferente ou um C₃-C₆-cicloalquil não substituído ou substituído de maneira única ou múltipla, idêntica ou diferente, e os substituintes são selecionados a partir do grupo de halogênio e hidroxil;

[0036] R⁵ é hidrogênio, halogênio ou um C₁-C₆-alquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído;

[0037] R⁶ é um heterociclo saturado monocíclico não substituído ou mono- ou di-metil-substituído que tem 4 a 6 átomos do anel, que contém um heteroátomo ou um heterogrupo a partir do grupo de O, S, SO e SO₂;

[0038] R⁷ é C₁-C₆-alquil, no qual o grupo de C₁-C₆-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído idênticamente ou diferentemente por halogênio, hidroxil ou C₃-C₆-cicloalquil, ou R⁷ é C₃-C₆-cicloalquil;

[0039] R⁸ é C₁-C₆-alquil, no qual o grupo de C₁-C₆-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído idênticamente ou diferentemente por halogênio; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[0040] No caso de intermediários da síntese e dos exemplos funcionais da invenção descrita a seguir, qualquer composto

especificado na forma de um sal de base ou ácido correspondente é geralmente um sal de composição estequiométrica exata desconhecida, conforme obtido pelo respectivo processo de preparação e/ou purificação. A menos que seja especificado em mais detalhes, adições aos nomes e às fórmulas estruturais, como "hidrocloreto", "trifluoroacetato", "sal sódico" ou " x HCl", " x CF_3COOH ", " x Na^+ " não devem, portanto, ser entendidas de maneira estequiométrica no caso desses sais, mas têm apenas caráter descritivo em relação aos componentes de formação de sal incluídos aqui.

[0041] Isso se aplicará de modo correspondente se os intermediários da síntese ou exemplos funcionais ou seus sais forem obtidos na forma de solvatos, por exemplo, hidratos, de composição estequiométrica desconhecida (se forem de um tipo definido) pelos processos de preparação e/ou purificação descritos.

[0042] Os compostos inventivos são os compostos da fórmula (I) e os sais, solvatos e solvatos de seus sais, os compostos que são abrangidos pela fórmula (I) e fazem parte das fórmulas mencionadas abaixo e os sais, solvatos e solvatos de seus sais e os compostos que são abrangidos pela fórmula (I) e que são mencionados abaixo como representações e os sais, solvatos e solvatos de seus sais, se os compostos que são abrangidos pela fórmula (I) e são mencionados abaixo ainda não forem sais, solvatos e solvatos dos sais.

[0043] Os sais preferenciais no contexto da presente invenção são sais aceitáveis fisiologicamente dos compostos inventivos. Entretanto, a invenção também inclui sais que são inadequados para aplicações farmacêuticas, mas que podem ser usados, por exemplo, no isolamento ou purificação dos compostos inventivos.

[0044] Os sais aceitáveis fisiologicamente dos compostos inventivos incluem sais ácidos de adição de ácidos minerais, ácidos

carboxílicos e ácidos sulfônicos, por exemplo, sais de ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido naftalenodissulfônico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico e ácido benzoico.

[0045] Os sais aceitáveis fisiologicamente dos compostos inventivos também incluem sais de bases convencionais, por exemplo e preferencialmente, sais de metal alcali (por ex., sais de sódio e potássio), sais de metal terroso alcalino (por ex., sais de cálcio e magnésio) e sais de amônio derivados de amônia e aminas orgânicas, com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo e preferencialmente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildi-isopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilenodiamina e N-metilpiperidina.

[0046] Os solvatos no contexto da invenção são descritos como formas dos compostos inventivos que formam um complexo no estado sólido ou líquido pela coordenação com moléculas de solvente. Os hidratos são uma forma específica dos solvatos na qual a coordenação é feita com água.

[0047] Os compostos inventivos podem, dependendo de sua estrutura, existir em diferentes formas estereoisoméricas, ou seja, na forma de isômeros de configuração ou ainda, se apropriado, de isômeros conformativos (enantiômeros e/ou diastereômeros, incluindo aqueles no caso de atropisômeros). Portanto, a presente invenção inclui enantiômeros e diastereômeros e suas respectivas misturas. Os constituintes estereoisomericamente homogêneos podem ser isolados dessas misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros de maneira

conhecida; os processos de cromatografia são usados preferencialmente para esse propósito, especialmente cromatografia HPLC ou uma fase aquiral ou quiral.

[0048] Se os compostos inventivos puderem ocorrer nas formas tautoméricas, a presente invenção incluirá todas as formas tautoméricas.

[0049] A presente invenção também inclui todas as variáveis isotópicas adequadas dos compostos inventivos. Uma variável isotópica de um composto inventivo é compreendida aqui como um composto no qual pelo menos um átomo dentro do composto inventivo foi trocado por outro átomo com o mesmo número atômico, mas com uma massa atômica diferente da massa atômica que ocorre normalmente ou predominantemente na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em um composto inventivo incluem hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor, cloro, bromo e iodo, como 2H (deutério), 3H (trítio), 13C , 14C , 15N , 17O , 18O , 32P , 33P , 33S , 34S , 35S , 36S , 18F , 36Cl , 82Br , 123I , 124I , 129I e 131I . As variáveis isotópicas particulares de um composto inventivo, como, particularmente, aqueles nos quais um ou mais isótopos radioativos foram incorporados, podem ser benéficos, por exemplo, para exame do mecanismo de ação ou distribuição do ingrediente ativo no corpo; devido à fácil capacidade de preparação e detecção de modo comparativo, os compostos particularmente rotulados com isótopos 3H ou 14C são adequados para esta finalidade. Além disso, a incorporação de isótopos, por exemplo, de deutério pode proporcionar benefícios terapêuticos em particular como consequência de estabilidade metabólica do composto, por exemplo, uma extensão da meia vida no corpo ou uma redução na dose ativa exigida; essas modificações dos compostos inventivos podem, portanto, em alguns casos constituir também uma representação

preferencial da presente invenção. As variáveis isotópicas dos compostos inventivos podem ser preparadas pelos processos conhecidos pelos especialistas na arte, por exemplo, pelos métodos descritos posteriormente abaixo e procedimentos descritos nos exemplos funcionais, por meio do uso de modificações isotópicas correspondentes dos reagentes e/ou compostos iniciais.

[0050] A presente invenção também fornece todas as formas cristalinas e polimorfas possíveis dos compostos inventivos, nos quais os polimorfos podem estar presentes como um único polimorfo ou como uma mistura de vários polimorfos em todas as variações de concentração.

[0051] A presente invenção também inclui profármacos dos compostos inventivos. O termo "profármacos" neste contexto refere-se aos compostos que podem ser biologicamente ativos ou inativos, mas que são convertidos (por exemplo, metabolicamente ou hidroliticamente) nos compostos inventivos durante seu tempo de residência no corpo.

[0052] No contexto da presente invenção, a menos que especificado de outra forma, os substituintes têm os seguintes significados:

[0053] Alquil, no contexto da invenção, representa um grupo de alquil ramificado ou de cadeia reta tendo um número particular de átomos de carbono especificado. Os exemplos incluem metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, tert-butil, n-pentil, 1-etilpropil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, n-hexil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1-etilbutil e 2-etilbutil. A preferência é dada ao metil, etil, n-propil, n-butil, 2-metilbutil, 3-metilbutil e 2,2-dimetilpropil.

[0054] Cicloalquil, no contexto da invenção, é um grupo de alquil saturado monocíclico tendo o número de átomos de especificado em

cada caso. Os exemplos preferenciais incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e ciclohexil.

[0055] Alcóxi, no contexto da invenção, representa um grupo de alcóxi ramificado ou de cadeia reta tendo um número particular de átomos de carbono especificado. 1 a 6 átomos de carbono são preferenciais. Os exemplos incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, 1-metilpropóxi, n-butóxi, isobutóxi, tert-butóxi, n-pentóxi, isopentóxi, 1-etilpropóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi e n-hexóxi. A preferência particular é dada a um grupo de alcóxi linear ou ramificado tendo 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos que podem ser mencionados como sendo preferenciais são metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metilpropóxi, n-butóxi e isobutóxi.

[0056] Halogênio, no contexto da invenção, é flúor, cloro e bromo. A preferência é dada ao flúor.

[0057] Hidroxil no contexto da invenção é OH.

[0058] Um heterociclo saturado monocíclico é um heterociclo saturado monocíclico que tem 4 a 6 átomos do anel e contém um heteroátomo ou um heterogrupa a partir do grupo de O, S, SO e SO₂. Um heterociclo que tem um heteroátomo ou um heterogrupa a partir do grupo de O, SO e SO₂ é preferencial. Os exemplos incluem: oxetano, tetra-hidrofurano, tetra-hidro-2H-piran-4-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-3-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-2-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il, 1,1-dióxidotetra-hidrotiofen-3-il, 1,1-dióxidotetra-hidrotiofen-2-il, 1,1-dióxidotietan-2-il ou 1,1-dióxidotietan-3-il. A preferência particular é dada aqui ao oxetano e ao tetra-hidrofurano. É dada preferência muito particular ao oxetan-3-il:

[0059] Um símbolo * em uma ligação representa o local de ligação na molécula.

[0060] Quando os grupos de compostos inventivos são substituídos, os grupos podem ser mono- ou polissubstituídos, exceto

se especificado de outra forma. No contexto da presente invenção, todos os grupos que ocorrem mais de uma vez são definidos de maneira independente uns dos outros. A substituição por um, dois ou três substituintes idênticos ou diferentes é preferencial.

[0061] Uma representação preferencial de R^1 é um grupo de C_2 - C_6 -alquil substituído por 1, 2 ou 3 átomos de flúor. A preferência particular é dada a 2,2,2-trifluoroetil, 3,3,3-trifluoropropil e 4,4,4-trifluorobutil. É dada preferência muito particular a um grupo de 4,4,4-trifluorobutil.

[0062] Uma representação preferencial adicional de R^1 é um grupo de C_2 - C_6 -alquil substituído por um ou dois grupos de hidroxil ou um C_1 - C_3 -alcóxi ou um tri-flúor-substituído C_1 - C_3 -alcóxi. É dada preferência particular a um grupo de C_2 - C_5 -alquil substituído por hidroxil ou C_1 - C_3 -alcóxi ou trifluorometóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi. É dada preferência muito particular a 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-metóxiopropil, 3-hidróxiopropil, 3-trifluorometóxiopropil, 2-metóxietyl ou 2-hidróxietyl. Especialmente preferencial é o grupo de 3-hidróxi-3-metilbutil.

[0063] Mais preferencialmente, R^1 é um grupo de C_2 - C_6 -alquil substituído por um grupo de C_1 - C_6 -alquil- SO_2 . Um grupo de metil- SO_2 -substituído C_2 - C_4 -alquil é particularmente preferencial. Especialmente preferencial para R^1 são o 2-(metilsulfonil)etil ou 3-(metilsulfonil)propil. A partir do último grupo, o 2-(metilsulfonil)etil é particularmente preferencial.

[0064] Adicionalmente preferencial, o R^1 é um grupo de C_1 - C_3 -alquil substituído por oxetanil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidro-2H-piran-4-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-3-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-2-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il, 1,1-dióxidotetra-hidrotiofen-3-il, 1,1-dióxidotetra-hidrotiofen-2-il, 1,1-dióxidotietan-2-il ou 1,1-dióxidotietan-3-il. É dada preferência particular a um grupo de C_1 - C_3 -alquil substituído por um grupo de oxetano. Especialmente

preferencial para R¹ é um grupo de oxetan-3-ilmetil.

[0065] Para R² e R³, que sempre têm a mesma definição, o hidrogênio ou o metil são preferenciais. O metil é particularmente preferencial.

[0066] No caso do R⁴, a preferência é dada a um grupo de C₁-C₃-alquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído ou um grupo de C₁-C₃-alquil substituído por um grupo de hidroxil ou um grupo de C₁-C₃-alquil substituído por um grupo de hidroxil e três átomos de flúor.

[0067] Para R⁴, a preferência particular é dada aos seguintes grupos: metil, etil, trifluoro-C₁-C₃-alquil, difluoro-C₁-C₃-alquil, hidróximetil, 1-hidróxietil, 2-hidróxipropan-2-il e 2,2,2-trifluoro-1-hidróxietil. Para R⁴, a preferência particular é dada aos grupos de metil, trifluorometil e difluorometil. A preferência particular é dada aqui a um grupo de trifluorometil.

[0068] Uma representação preferencial de R⁵ é hidrogênio, flúor, cloro ou C₁-C₃-alquil. Mais preferencialmente, o R⁵ é hidrogênio, flúor ou metil. Ainda mais preferencial, o R⁵ é hidrogênio ou flúor.

[0069] A preferência particular é dada também aos compostos nos quais R⁴ é metil ou trifluorometil e R⁵ é flúor. A preferência muito particular é dada aos compostos nos quais R⁴ é metil e R⁵ é flúor, em que R⁵ está na posição orto para R⁴.

[0070] Para R⁶, as representações preferenciais incluem oxetanil, tetra-hidrofuranil, tetra-hidro-2H-piran-4-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-3-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-2-il, 1,1-dióxidotetra-hidro-2H-tiopiran-4-il, 1,1-dióxidotetra-hidrotiofen-3-il, 1,1-dióxidotetra-hidrotiofen-2-il, 1,1-dióxidotietan-2-il ou 1,1-dióxidotietan-3-il. É dada preferência particular aqui ao oxetanil. É dada preferência muito particular ao oxetan-3-il:

[0071] R⁷ é exclusivamente ligado aos grupos funcionais –SO₂- e –

SO-, ou seja, é um grupo do R⁷-substituído -SO₂- ou SO. Nessa conexão, R⁷ é preferencialmente C₁-C₄-alquil, em que o grupo de C₁-C₄-alquil é não substituído ou monossubstituído por hidroxil ou por ciclopropil ou substituído por três átomos de flúor. Adicionalmente preferencial para o R⁷ é um grupo de ciclopropil. Particularmente preferencial para o R⁷ são metil, etil ou hidróxietil. É dada preferência muito particular ao R⁷.

[0072] Isso significa que, no caso de um grupo de C₁-C₆-alquil substituído por R⁷SO₂- ou R⁷SO-, no contexto do R¹, a preferência é dada a um C₁-C₆-alquil substituído por um C₁-C₆-alquil-SO₂ ou um C₁-C₆-alquil-SO. Para R¹, a preferência é dada aqui especialmente para metilsulfoniletil e metilsulfonilpropil. É dada preferência muito particular aqui ao metilsulfoniletil:

[0073] Para R⁸, a preferência é dada a um grupo de C₁-C₄-alquil não substituído ou a um grupo de C₁-C₄-alquil tri-flúor-substituído. A preferência particular é dada a metil, etil, trifluorometil ou 2,2,2-trifluoroetil. É dada preferência muito particular ao metil, trifluorometil ou 2,2,2-trifluoroetil.

[0074] É dada a preferência aos compostos da fórmula (I) em que

[0075] R¹ é C₁-C₆-alquil, no qual o grupo de C₁-C₆-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou diferentemente por flúor, hidroxil ou um grupo de R⁶, R⁷SO₂, R⁷SO ou R⁸O;

[0076] R² e R³ sempre têm a mesma definição e são hidrogênio ou C₁-C₃-alquil;

[0077] R⁴ é halogênio, ciano ou C₁-C₃-alquil, no qual o grupo de C₁-C₃-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou diferentemente por halogênio ou hidroxil;

[0078] R⁵ é hidrogênio, flúor, cloro ou C₁-C₃-alquil;

[0079] R⁶ é oxetanil ou tetra-hidrofuranil;

[0080] R^7 é C_1 - C_4 -alquil, no qual o grupo de C_1 - C_4 -alquil é não substituído ou monossubstituído por hidroxil ou por ciclopropil ou substituído por três átomos de flúor;

[0081] R^8 é C_1 - C_4 -alquil não substituído ou C_1 - C_4 -alquil tri-flúor-substituído; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[0082] A preferência é dada adicionalmente aos compostos da fórmula (I) na qual

[0083] R^1 é C_2 - C_6 -alquil, em que C_2 - C_6 -alquil é não substituído, ou C_2 - C_6 -alquil é mono-, di- ou tri-flúor-substituído ou C_2 - C_6 -alquil é monossubstituído por hidroxil, R^6 , R^7SO_2 , ou R^8O , ou em que R^1 é um C_1 - C_3 -alquil oxetanil-substituído;

[0084] R^2 e R^3 sempre têm a mesma definição e são hidrogênio ou metil;

[0085] R^4 é um grupo de C_1 - C_3 -alquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído ou um grupo de C_1 - C_3 -alquil substituído por um grupo de hidroxil ou um C_1 - C_3 -alquil substituído por um grupo de hidroxil e três átomos de flúor;

[0086] R^5 é hidrogênio, flúor ou C_1 - C_3 -alquil,

[0087] R^7 é C_1 - C_3 -alquil;

[0088] R^8 é C_1 - C_4 -alquil, no qual o grupo de C_1 - C_4 -alquil é não substituído ou mono- ou di- ou tri-flúor-substituído; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[0089] A preferência particular também é dada aos compostos da fórmula geral (I) na qual

[0090] R^1 é um grupo de C_2 - C_5 -alquil substituído por hidroxil ou C_1 - C_3 -alcóxi ou trifluorometóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi ou trifluorometil ou é um grupo de metil- SO_2 -substituído C_2 - C_4 -alquil ou é um grupo de oxetan-3-il-substituído C_1 - C_2 -alquil;

[0091] R^2 e R^3 sempre têm a mesma definição e são hidrogênio ou metil;

[0092] R^4 é metil, etil, trifluoro- C_1 - C_3 -alquil, difluoro- C_1 - C_3 -alquil, hidróximetil, 1-hidróxi-2-etil, 2-hidróxi-2-propanil e 2,2,2-trifluoro-1-hidróxi-2-etil e

[0093] R^5 é hidrogênio, flúor ou metil; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[0094] É dada preferência muito particular aos compostos nos quais

[0095] R^1 é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxi-2-metilbutil, 3-metóxi-2-propil, 3-hidróxi-2-propil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometóxi-2-propil, 2-metóxi-2-etil, 2-hidróxi-2-etil, 2-(metilsulfonil)etil ou 3-(metilsulfonil)propil;

[0096] R^2 e R^3 são metil ou hidrogênio e

[0097] R^4 é difluorometil, trifluorometil ou metil e

[0098] R^5 é hidrogênio ou flúor; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[0099] É dada preferência muito particular também aos compostos nos quais

[00100] R^1 é 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxi-2-metilbutil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-(metilsulfonil)propil ou 2-(metilsulfonil)etil;

[00101] R^2 e R^3 são metil;

[00102] R^4 é difluorometil ou trifluorometil; e

[00103] R^5 é hidrogênio; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[00104] A preferência particular é dada adicionalmente aos compostos nos quais

[00105] R^1 é 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxi-2-metilbutil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-(metilsulfonil)propil ou 2-

(metilsulfonil)etil;

[00106] R^2 e R^3 são metil;

[00107] R^4 é metil e

[00108] R^5 é flúor, em que R^5 está na posição orto para R^4 ; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[00109] A presente invenção fornece especialmente os seguintes compostos:

1) N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(2-metóxi-etil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

2) N-[6-(Hidróxi-metil)-2-(2-metóxi-etil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

3) N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(3-metóxi-propil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

4) N-[6-(Hidróxi-metil)-2-(3-metóxi-propil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

5) N-[2-(2-Hidróxi-etil)-6-(2-hidróxi-propan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

6) N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(3-hidróxi-propil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

7) N-[2-(2-Hidróxi-etil)-6-(hidróxi-metil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

8) N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(oxetan-3-il-metil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

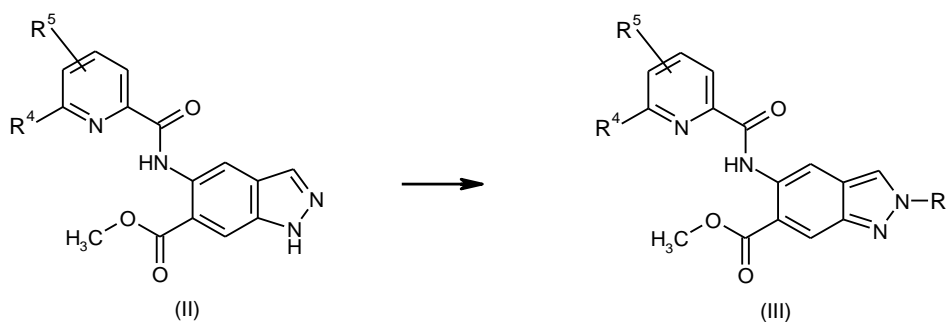
9) N-[6-(Hidróxi-metil)-2-(oxetan-3-il-metil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

10) N-{6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonil)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

11) N-[2-(3-Hidróxi-3-metil-butil)-6-(2-hidróxi-propan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

- 12) N-{6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida
- 13) 6-(Difluorometil)-N-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida
- 14) 6-(Difluorometil)-N-{6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il}piridina-2-carboxamida
- 15) 6-(Difluorometil)-N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2-(3-hidróxiopropil)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida
- 16) N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida
- 17) N-{6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-[3-(trifluorometóxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida
- 18) N-{6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida
- 19) 5-Fluoro-N-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridina-2-carboxamida
- 20) N-[2-(3-Hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridina-2-carboxamida
- 21) 6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida
- 22) N-{2-[2-(1-Hidróxiciclopropil)etil]-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida.

[00110] A invenção também fornece um processo para a preparação de compostos da fórmula geral (III) a partir dos compostos da fórmula geral (II)



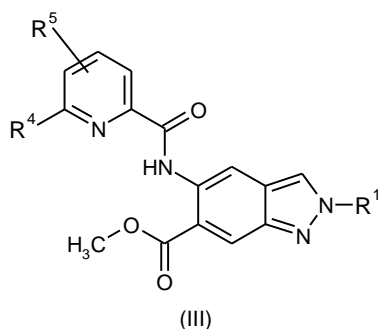
em que

[00111] R¹ é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-metóxi-propil, 3-hidróxi-propil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometóxi-propil, 2-metóxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-(metilsulfonil)etil 3-(metilsulfonil)propil ou 2-(1-hidróxiciclopropil)etil;

[00112] R⁴ é difluorometil, trifluorometil ou metil; e

[00113] R⁵ é hidrogênio ou flúor; pela reação do (II) com alquil haletos substituídos adequadamente ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos na presença de carbonato de potássio.

[00114] A invenção fornece adicionalmente compostos da fórmula geral (III)



em que

[00115] R¹ é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-metóxi-propil, 3-hidróxi-propil, 3-hidróxi-butil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometóxi-propil, 2-metóxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-(metilsulfonil)etil 3-(metilsulfonil)propil ou 2-(1-hidróxiciclopropil)etil;

[00116] R⁴ é difluorometil, trifluorometil ou metil; e

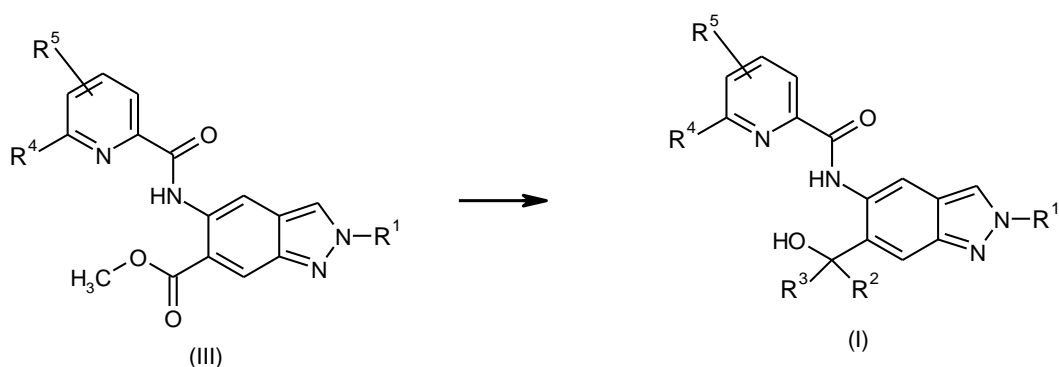
[00117] R⁵ é hidrogênio ou flúor; e os diastereômeros, enantiômeros, metabólitos, sais, solvatos ou solvatos de seus sais.

[00118] A preferência é especialmente dada aos compostos da fórmula geral (III): metil 5-{[(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbonil]amino}-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato e metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-{[(6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbonil]amino}-2H-indazol-6-carboxilato.

[00119] Os compostos da fórmula geral (III) são adequados para a preparação de uma parte dos compostos da fórmula geral (I).

[00120] Além disso, os compostos da fórmula general (III) são inibidores de quinase-4 associada ao receptor de interleucina-1 (IRAK4).

[00121] A invenção também fornece um processo para a preparação de compostos inventivos da fórmula geral (I) dos compostos da fórmula (III)



em que

[00122] R^1 é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxibutil, 3-metóxiopropil, 3-hidróxiopropil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometóxiopropil, 2-metóxietil, 2-hidróxietil, 3-(metilsulfonil)propil 2-(1-hidróxiciclopropil)etil;

[00123] R^2 e R^3 são metil;

[00124] R^4 é difluorometil, trifluorometil ou metil; e

[00125] R^5 é hidrogênio ou flúor; por uma reação de Grignard com brometo de metilmagnésio.

[00126] Os compostos inventivos agem como inibidores de quinase IRAK4 e têm um espectro útil imprevisível de atividade farmacológica.

[00127] Assim, além do assunto mencionado acima, a presente invenção também fornece o uso dos compostos inventivos para tratamento e/ou profilaxia das doenças em homens e animais.

[00128] O tratamento e/ou profilaxia de distúrbios ginecológicos, distúrbios de pele inflamatórios, distúrbios cardiovasculares, distúrbios

pulmonares, distúrbios oftalmológicos, distúrbios autoimunes, distúrbios de dor, distúrbios metabólicos, gota, distúrbios hepáticos, síndrome metabólica, resistência à insulina e cânceres com inibidores de IRAK4 inventivo é particularmente preferencial.

[00129] Os compostos inventivos são adequados para profilaxia e/ou tratamento de vários distúrbios e estados relacionados às doenças, especialmente distúrbios mediados por TLR (exceto TLR3) e/ou família de receptores IL-1 e/ou distúrbios cuja patologia é mediada diretamente pelo IRAK4. Os distúrbios associados ao IRAK4 incluem esclerose múltipla, aterosclerose, infarto no miocárdio, doença de Alzheimer, miocardite induzida por vírus, gota, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, lúpus eritematoso, psoríase, espondiloartrite e artrite.

[00130] Os compostos inventivos também podem ser usados para profilaxia e/ou tratamento de distúrbios mediados por MyD88 e TLR (exceto para TLR3). Isso inclui esclerose múltipla, artrite reumatoide, espondiloartrite (especialmente espondiloartrite psoriática e doença de Bekhterev), síndrome metabólica, incluindo resistência à insulina, diabetes melito, osteoartrite, síndrome de Sjögren, arterite de células gigantes, sepse, poli- e dermatomiosite, distúrbios de pele, como psoríase, dermatite atópica, alopecia areata, acne inversa e acne vulgar, distúrbios pulmonares, como fibrose pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), lesão pulmonar aguda (LPA), doença pulmonar intersticial (DIP), sarcoidose e hipertensão pulmonar.

[00131] Devido ao mecanismo de ação dos compostos inventivos, eles são adequados para profilaxia e/ou tratamento dos distúrbios mediados por TLR, doença de Behçet, gota, endometriose e dor associada à endometriose e outros sintomas associados à endometriose, como dismenorreia, dispareunia, disúria e disquesia.

Além disso, os compostos inventivos são adequados para profilaxia e/ou tratamento no caso de rejeição de transplante, lúpus eritematoso, doença de Still do adulto e doenças intestinais inflamatórias crônicas, como colite ulcerativa e doença de Crohn.

[00132] Além dos distúrbios já listados, o uso dos compostos inventivos também é adequado para o tratamento e/ou a prevenção dos seguintes distúrbios: distúrbios oftalmológicos, como queratite, conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite seca, degeneração macular e uveíte; distúrbios cardiovasculares, como aterosclerose, dano por reperfusão do miocárdio, infarto no miocárdio, hipertensão e distúrbios neurológicos, como doença de Alzheimer, derramen e doença de Parkinson.

[00133] O mecanismo de ação dos compostos inventivos também possibilita a profilaxia e/ou o tratamento de distúrbios hepáticos mediados por TLR e pela família de receptores IL-1, especialmente NAFLD, NASH, ASH, fibrose hepática e cirrose hepática.

[00134] A profilaxia e/ou o tratamento de prurido e dor, especialmente de dor aguda, crônica inflamatória e neuropática, também é fornecido pelos compostos inventivos.

[00135] Devido ao mecanismo de ação dos compostos inventivos, eles são adequados para profilaxia e/ou tratamento de distúrbios oncológicos, como linfoma, leucemia linfática crônica, melanoma e carcinoma de células hepáticas, câncer de mama, câncer de próstata e tumores dependentes de Ras.

[00136] Além disso, os compostos inventivos são adequados para o tratamento e/ou a prevenção de distúrbios mediados pela família de receptores IL-1. Esses distúrbios incluem CAPS (síndromes periódicas associadas à criopirina) incluindo FCAS (síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio), MWS (síndrome de Muckle-Wells), NOMID (doença multissistêmica inflamatória de início neonatal) e a síndrome

CINCA (crônica infantil neurológica cutânea e articular), FMF (febre mediterrânea familiar), SHID (síndrome de hiper-IgD), TRAPS (síndrome periódica associada ao receptor 1 de fator de necrose tumoral), artrite idiopática juvenil, doença de Still do adulto, doença de Adamantiades-Behçet, artrite reumatoide, psoríase, artrite, doença de Bekhterev, osteoartrite, ceratoconjuntivite seca e síndrome de Sjögren, esclerose múltipla, lúpus eritematoso, alopecia areata, diabetes melito tipo 1, diabetes melito tipo 2 e a seqüela do infarto no miocárdio. Os distúrbios pulmonares, como asma, DPOC, pneumonia idiopática intersticial e SARA, distúrbios ginecológicos, como endometriose e dor associada à endometriose e outros sintomas associados à endometriose, como dismenorreia, dispareunia, disúria e disquesia, doenças intestinais inflamatórias crônicas, como doença de Crohn e colite ulcerativa são associados à desregulação da família de receptores IL-1 e são adequados para uso terapêutico e/ou profilático dos compostos inventivos.

[00137] Os compostos inventivos podem também ser usados para tratamento e/ou prevenção dos distúrbios neurológicos mediados pela família de receptores IL-1, como derrame, doença de Alzheimer, trauma craniocerebral e distúrbios dermatológicos, como psoríase, dermatite atópica, acne inversa, alopecia areata e dermatite de contato alérgica.

[00138] Além disso, os compostos inventivos são adequados para tratamento e/ou profilaxia de distúrbios de dor, especialmente de dor aguda, crônica inflamatória e neuropática. Isso preferencialmente inclui hiperalgesia, alodinia, dor causada por artrite (como osteoartrite, artrite reumatoide e espondiloartrite), dor pré-menstrual, dor associada à endometriose, dor pós-operatória, dor causada por cistite intersticial, síndrome da dor regional complexa, neuralgia trigeminal, dor causada por prostatite, dor causada por lesões na medula espinhal, dor

induzida por inflamação, dor lombar, dor por câncer, dor associada à quimioterapia, neuropatia induzida pelo tratamento do HIV, dor induzida por queimadura e dor crônica.

[00139] A presente invenção também fornece um método para tratamento e/ou prevenção de doenças, especialmente as doenças mencionadas acima, com o uso de uma quantidade eficiente de pelo menos um dos compostos inventivos.

[00140] No contexto da presente invenção, o termo "tratamento" ou "tratar" inclui inibição, retardo, verificação, alívio, atenuação, restrição, redução, supressão, repelência ou cura de uma doença, uma condição, uma desordem, um ferimento ou um problema de saúde ou do desenvolvimento, curso ou progressão desses estados e/ou sintomas desses estados. O termo "terapia" é compreendido como sinônimo do termo "tratamento".

[00141] Os termos "prevenção", "profilaxia" e "impedimento" são usados como sinônimos no contexto da presente invenção e se referem à evitação ou redução do risco de contrair, sentir, sofrer de ou ter uma doença, uma condição, uma desordem, um ferimento ou um problema de saúde ou um desenvolvimento ou avanço desses estados e/ou os sintomas desses estados.

[00142] O tratamento ou a prevenção de uma doença, uma condição, uma desordem, um ferimento ou um problema de saúde pode ser parcial ou completo.

[00143] Os compostos inventivos podem ser usados isoladamente ou, se necessário, em combinação com outros ingredientes ativos. A presente invenção também fornece medicamentos que contêm pelo menos um dos compostos inventivos e um ou mais ingredientes ativos adicionais, especialmente para o tratamento e/ou a prevenção dos distúrbios mencionados anteriormente. Os exemplos preferenciais dos ingredientes ativos adequados para combinações incluem:

[00144] A menção geral pode ser feita de ingredientes ativos, como substâncias antibacterianas (por ex., penicilinas, vancomicina, ciprofloxacino), antivirais (por ex., aciclovir, oseltamivir) e antimicóticas (por ex., naftifina, nistatina) e gama globulinas, compostos imunomoduladores e imunossupressores, como ciclosporina, Methotrexat®, antagonistas de TNF (por ex., Humira®, Etanercepte, Infliximabe), inibidores de IL-1 (por ex., Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), inibidores de fosfodiesterases (por ex., Apremilast), inibidores de Jak/STAT (por ex., Tofacitinibe, Baricitinib, GLPG0634), leflunomida, ciclofosfamida, rituximabe, belimumabe, tacrolimo, rapamicina, micofenolato mofetil, interferons, corticoesteroides (por ex., prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, betametasona), ciclofosfamida, azatioprina e sulfassalazina; paracetamol, substâncias anti-inflamatórias não esteroides (NSAIDS) (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco, celecoxibe, colchicina).

[00145] O seguinte deve ser mencionado para a terapia do tumor: imunoterapia (por ex., aldesleucina, alemtuzumab, basiliximab, catumaxomab, celmoleukin, denileukin diftitox, eculizumab, edrecolomab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, imiquimod, interferon-alpha, interferon beta, interferon-gamma, ipilimumab, lenalidomide, lenograstim, mifamurtide, ofatumumab, oprelvekin, picibanil, plerixafor, polysaccharide-K, sargramostim, sipuleucel-T, tasonermin, teceleukin, tocilizumab), aldesleucina, alentuzumabe, basiliximab, catumaxomabe, celmoleucina, denileucina diftitox, eculizumab, edrecolomabe, gentuzumabe, ibritumomab tiuxetano, imiquimod, interferon-alfa, interferon beta, interferon-gama, ipilimumab, lenalidomida, lenograstim, mifamurtida, ofatumumab, oprelvecina, picibanil, plerixafor, polissacarídeo-K, sargramostim, sipuleucel-T, tasonermina, teceleucina, tocilizumabe), substâncias antiproliferativas, por exemplo, mas não exclusivamente, a ansacrina, arglabina, trióxido

de arsênio, asparaginase, bleomicina, bussulfano, dactinomicina, docetaxel, epirrubicina, peplomicina, trastuzumabe, rituximabe, obinutuzumabe, ofatumumab, tositumomabe, inibidores de aromatase (por ex., exemestano, fadrozol, formestano, letrozol, anastrozol, vorozol), antiestrógenos (por ex., clormadinona, fulvestranto, mepitiostano, tamoxifeno, toremifeno), estrógenos (por ex., estradiol, fosfato de poliestradiol, raloxifeno), gestágenos (por ex., medroxiprogesterona, megestrol), inibidores de topoisomerase I (por ex., irinotecano, topotecano), inibidores de topoisomerase II (por ex., amrubicina, daunorrubicina, eliptiniumacetato, etoposide, idarrubicina, mitoxantrona, teniposide), substâncias microtúbulo-ativas (por ex., cabazitaxel, eribulina, paclitaxel, vimblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), inibidores de telomerase (por ex., imetelstat), substâncias alquilantes e inibidores de histona deacetilase (por ex., bendamustina, carmustina, clormetina, dacarbazina, estramustina, ifosfamida, lomustina, mitobronitol, mitolactol, nimustina prednimustina, procarbazona, ranimustina, estreptozotocina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida, vorinostat, romidepsin, panobinostat); substâncias que afetam os processos de diferenciação celular, como abarelix, aminoglutetimida, bexaroteno, inibidores de MMP (peptídeo mimético, mimético não peptídeo e tetraciclinas, por exemplo, marimastate, BAY 12-9566, BMS-275291, clodronato, prinomastate, doxíciclina), inibidores de mTOR (por ex., sirolimo, everolimo, temsirolimus, zotarolimo), antimetabólitos (por ex., clofarabina, doxifluridina, metotrexato, 5-fluorouracil, cladribina, citarabina, fludarabina, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexede, raltitrexed, tegafur, tioguanina), compostos de platina (por ex., carboplatina, cisplatina, cisplatinum, eptaplatina, lobaplatina, miriplatina, nedaplatina, oxaliplatina); compostos antiangiogênicos (por ex., bevacizumabe), compostos antiandrogênicos (por ex., bevacizumabe,

enzalutamida, flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona, acetato de ciproterona), inibidores de proteassoma (por ex., bortezomibe, carfilzomib, oprozomibe, ONYX0914), agonistas e antagonistas de gonadoliberina (por ex., abarelix, buserelina, deslorelina, ganirelix, goserelina, histrelina, triptorrelina, degarelix, leuprorelin), inibidores de metionina aminopeptidase (por ex., derivados de bengamid, TNP-470, PPI-2458), inibidores de heparanase (por ex., SST0001, PI-88); inibidores contra proteína Ras geneticamente modificada (por ex., inibidores de farnesil transferase, como lonafarnib, tipifarnib), inibidores de HSP90 (por ex., derivados de geldamicina, como 17-alilaminogeldamicina, 17-demetóxicgeldamicina (17AAG), 17-DMAG, retaspimicina hidrocloreto, IPI-493, AU922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), inibidores de proteína de fuso de cinesina (por ex., SB715992, SB743921, pentamidina/clorpromazina), inibidores de MEK (quinase de proteína ativada por mitógenos) - por ex., trametinib, BAY 86-9766 (refametinib), AZD6244), inibidores de quinase (por ex.,: sorafenibe, regorafenib, lapatinib, Sutent®, dasatinibe, cetuximabe, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, erlotinibe, gefitinibe, imatinibe, nilotinibe, pazopanibe, roniciclib, sunitinibe, vandetanib, vemurafenib), inibidores de sinalização hedgehog (por ex., ciclopamina, vismodegib), inibidor de BTK (tirosina quinase de Bruton) - por ex., ibrutinibe), inibidor de JAK/pan-JAK (janus quinase) - por ex., SB-1578, baricitinib, tofacitinib, pacritinibe, momelotinibe, ruxolitinibe, VX-509, AZD-1480, TG-101348), inibidor de PI3K (por ex., BAY 1082439, BAY 80-6946 (copanlisib), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, idelalisib), inibidores de SYK (tirosina quinase do baço - por ex., fostamatinibe, Excellair, PRT-062607), terapia genética p53, bisfosfonatos (por ex., etidronato, clodronato, tiludronato, pamidronato, ácido alendrônico, ibandronato, risedronato, zoledronato). Para uma combinação, os seguintes

ingredientes ativos também devem ser mencionados como exemplo, mas não exclusivamente: rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, doxorubicina em combinação com estrona, vincristina, clorambucil, fludarabina, dexametasona, cladribina, prednisona, 131I-chTNT, abiraterona, aclarubicina, alitretinoína, bisantreno, folinato de cálcio, levofolinato de cálcio, capecitabina, carmofur, ácido clodrônico, romiplostim, crisantaspase, darbepoetina alfa, decitabina, denosumabe, cloreto de dibrospídio, eltrombopag, endostatina, epitioestanol, epoetina alfa, filgrastim, fotemustina, nitrato de gálio, gencitabina, glutoxim, di-hidrocloreto de histamina, hidróxicarbamida, improssulfano, ixabepilone, lanreotida, lentinano, levamisol, lisurida, lonidamina, masoprocol, metiltestosterona, metoxsaleno, aminolevulinato de metila, miltefosina, mitoguazona, mitomicina, mitotano, nelarabina, nimotuzumabe, nitracrina, omeprazol, palifermina, panitumumab, pegaspargase, alfaepoetina PEG (metóxi-PEG betaepoetina), pegfilgrastim, peg interferon alfa-2b, pentazocina, pentostatin, perfosfamida, pirarubicina, plicamicin, poliglusam, porfímero de sódio, pralatrexate, quinagolida, razoxana, sizofirana, sobuzoxano, sódio glicididazol, tamibaroteno, a combinação de tegafur e gimeracil e oteracil, testosterona, tetrafosmina, talidomida, timalfasina, trabectedina, tretinoína, trilostano, triptofano, ubenimex, vapreotida, microesferas de vidro de ítrio-90, zinostatina, zinostatin estimalâmer.

[00146] Também adequada à terapia do tumor é a combinação de uma terapia sem medicamento, como quimioterapia (por ex., azacitidina, belotecan, enocitabina, melfalano, valrubicina, vinflunina, zorubicina), radioterapia (por ex., sementes de I-125, sementes de paládio-103, cloreto de rádio-223) ou fototerapia (por ex., temoporfina, talaporfina) que é acompanhada por um tratamento com medicamento com os inibidores de IRAK4 inventivos ou que, após a terapia do tumor

sem medicamento, como a quimioterapia, radioterapia ou fototerapia ter terminado, são complementados por um tratamento com medicamento com os inibidores de IRAK4 inventivos.

[00147] Além dos mencionados acima, os inibidores de IRAK4 inventivos podem ser combinados com os seguintes ingredientes ativos: ingredientes ativos para a terapia de Alzheimer, por exemplo, inibidores de acetilcolinesterase (por ex., donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina), antagonistas de receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) - por ex., memantina); L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihidróxifenilalanina), inibidores de COMT (catecol-O-metiltransferase) - por ex., entacapona), agonistas de dopamina (por ex., ropinirol, pramipexol, bromocriptina), inibidores de MAO-B (monoaminaoxidase-B) - por ex., selegilina), anticolinérgicos (por ex., triexifenidil) e antagonistas de NMDA (por ex., amantadine) para tratamento de Parkinson; beta-interferon (IFN-beta) (por ex., IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® e Betaferon®), acetato de glatirâmero, imunoglobulinas, natalizumabe, fingolimod e imunossuppressores, como mitoxantrone, azatioprina e ciclofosfamida para o tratamento de esclerose múltipla; substâncias para tratamento de distúrbios pulmonares, por exemplo, beta-2-simpatomiméticos (por ex., salbutamol), anticolinérgicos (por ex., glicopirrônio), metilxantinas (por ex., teofilina), antagonistas de receptores de leucotrienos (por ex., montelucaste), inibidores de PDE-4 (fosfodiesterase tipe 4) - por ex., roflumilaste), metotrexato, anticorpos de IgE, azatioprina e ciclofosfamida, preparações que contém cortisol; substâncias para tratamento de osteoartrite, como substâncias anti-inflamatórias não esteroides (NSAIDs). Além das duas terapias mencionadas, metotrexato e elementos biológicos para terapia com células B e células T (por ex., rituximabe, abatacepte) devem ser mencionados para os distúrbios reumatóides, por exemplo, artrite reumatoide, espondiloartrite e artrite idiopática juvenil.

Substâncias neurotróficas, como inibidores de acetilcolinesterase (por ex., donepezila), inibidores de MAO (monoaminaoxidase) - por ex., selegilina), interferons e anticonvulsivos (por ex., gabapentina); ingredientes ativos para tratamento de distúrbios cardiovasculares, como betabloqueadores (por ex., metoprolol), inibidores de ACE (por ex., benazepril), bloqueadores do receptor de angiotensina (por ex., losartan, valsartan), diuréticos (por ex., hidroclorotiazida), bloqueadores de canal de cálcio (por ex., nifedipina), estatinas (por ex., sinvastatina, fluvastatina); drogas antidiabéticas, por exemplo, metformina, glinidas (por ex., nateglinida), inibidores de DPP-4 (dipeptidil peptidase-4) - por ex., linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina), inibidores de SGLT2 (cotransportador de sódio/glicose 2)/ gliflozina (por ex., dapagliflozina, empagliflozina), incretina miméticos (análogos/agonistas de peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) de hormônio e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) - por ex., exenatida, liraglutida, lixisenatida), inibidores de α -glicosidase (por ex., acarbose, miglitol, voglibose) e sulfonilureias (por ex., glibenclamida, tolbutamida), sensibilizadores de insulina (por ex., pioglitazona) e terapia de insulina (por ex., insulina NPH, insulina lispro), substâncias para tratamento de hipoglicemia, para tratamento de diabetes e síndrome metabólica. Medicamentos de redução de lipídeo, por exemplo, fibratos (por ex., bezafibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozila), derivados de ácido nicotínico (por ex., ácido nicotínico/laropirant), ezetimiba, estatinas (por ex., sinvastatina, fluvastatina), trocadores de ânion (por ex., colestiramina, colestipol, colesevelam). Ingredientes ativos como mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato, bactéria probiótica (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917),

antibióticos, por exemplo, ciprofloxacina e metronidazol, medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida ou laxantes (bisacodil) para o tratamento de doenças intestinais inflamatórias crônicas. Imunossupressores como glicocorticoides e substâncias anti-inflamatórias não esteroides (NSAIDs), cortisona, cloroquina, ciclosporina, azatioprina, belimumabe, rituximabe, ciclofosfamida para o tratamento de lúpus eritematoso. Como exemplo, mas não de maneira exclusiva, inibidores de calcineurina (por ex., tacrolimo e ciclosporina), inibidores de divisão de células (por ex., azatioprina, micofenolato mofetil, ácido micofenólico, everolimo ou sirolimo), rapamicina, basiliximab, daclizumabe, anticorpos anti-CD3, globulina anti-T-linfocitária/globulina anti-linfocitária para transplante de órgão. Análogos de Vitamina D3, por exemplo, calcipotriol, tacalcitol ou calcitriol, ácido salicílico, ureia, ciclosporina, metotrexato, efalizumabe para distúrbios dermatológicos.

[00148] Uma menção deve ser feita dos medicamentos que compreendem pelo menos um dos compostos inventivos e um ou mais ingredientes ativos adicionais, especialmente inibidores de EP4 (inibidores de prostaglandina E2 receptor 4), inibidores de P2X3 (P2X purinoceptor 3), inibidores de PTGES (inibidores de sintase prostaglandina E) ou inibidores de AKR1C3 (inibidores de aldo-ceto redutase família 1 membro C3), para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios citados anteriormente.

[00149] Os compostos inventivos podem atuar sistemicamente e/ou localmente. Para essa finalidade, eles podem ser administrados de maneira adequada, por exemplo, por via oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, retal, cutânea, transcutânea ou conjuntiva, pelo ouvido ou como implante ou stent.

[00150] Os compostos inventivos podem ser administrados nas formas de administração adequadas para essas rotas de

administração.

[00151] As formas adequadas de administração para administração oral são aquelas que funcionam de acordo com a arte antecedente e liberam os compostos inventivos rapidamente e/ou de modo modificado e que contêm os compostos inventivos na forma cristalina e/ou amorfa e/ou dissolvida, por exemplo, tabletes (tabletes não revestidos ou revestidos, por exemplo, com revestimentos resistentes ao suco gástrico ou de dissolução retardada ou insolúveis que controlam a liberação do composto inventivo), tabletes ou películas/oblatos que se desintegram rapidamente na cavidade oral, películas/liofilizados, cápsulas (por exemplo, cápsulas gelatinosas rígidas ou maleáveis), tabletes revestidos com açúcar, grânulos, péletes, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções.

[00152] A administração parenteral pode ser realizada evitando-se uma etapa de resorção (por exemplo, por via intravenosa, intra-arterial, intracardíaca, intraespinal ou intralombal) ou com inclusão de uma resorção (por exemplo, por via intramuscular, subcutânea, intracutânea, percutânea ou intraperitoneal). As formas de administração adequadas para a administração parenteral incluem preparações para injeção e infusão na forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós esterilizados.

[00153] Para outras vias de administração, exemplos adequados são as formas de medicamentos inaláveis (incluindo inaladores de pó, nebulizadores), gotas nasais, soluções ou sprays; tabletes, películas/oblatos ou cápsulas para administração lingual, sublingual ou bucal, supositórios, preparações para ouvidos ou olhos, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, misturas para agitação), suspensões lipofílicas, pomadas, cremes, sistemas terapêuticos transdérmicos (por ex., adesivos), leite, pastas, espumas, pós para borrifar, implantes ou stents.

[00154] A preferência é dada à administração oral ou parenteral, especialmente à administração oral.

[00155] Os compostos inventivos podem ser convertidos nas formas de administração citadas. Isso pode ser realizado de maneira conhecida misturando-se com excipientes inertes, não tóxicos e farmacologicamente adequados. Esses excipientes incluem portadores (por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (por ex., polietileno glicóis líquidos, emulsificantes e dispersantes ou agentes umectantes (por exemplo, dodecilssulfato de sódio, oleato polióxissorbitano), ligadores (por exemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos e naturais (por exemplo, albumina), estabilizantes (por ex., antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (por ex., pigmentos inorgânicos, por exemplo, óxidos de ferro) e corretivos de sabores e/ou odores.

[00156] A presente invenção também fornece medicamentos que compreendem pelo menos um composto inventivo, geralmente juntos com um ou mais excipientes inertes não tóxicos e farmacologicamente adequados e uso nas finalidades citadas anteriormente.

[00157] De modo geral, tem se provado vantajoso, no caso de administração parenteral, administrar quantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferencialmente aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg, de peso corporal para alcançar resultados eficientes. No caso da administração oral, a dosagem é de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferencialmente aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg e mais preferencialmente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

[00158] No entanto, pode ser necessário, em alguns casos, desviar das quantidades determinadas, especificamente em função do peso corporal, via de administração, resposta individual ao ingrediente ativo, natureza da preparação e tempo ou intervalo no qual a administração

ocorre. Portanto, em alguns casos, pode ser suficiente administrar com menos do que a quantidade mínima mencionada anteriormente, enquanto que, em outros casos, o limite máximo mencionado deve ser excedido. No caso da administração de maiores quantidades, pode ser recomendável dividi-las em várias doses individuais ao longo do dia.

[00159] Os exemplos funcionais a seguir ilustram a invenção. A invenção não está restrita aos exemplos.

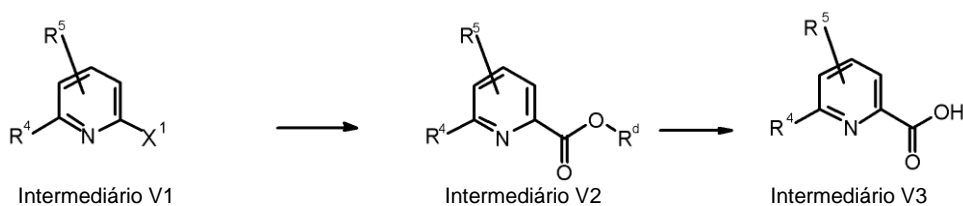
[00160] Exceto se definido de outra forma, as porcentagens nos testes e exemplos a seguir são porcentagens por peso; partes por peso. As proporções de solvente, as proporções de diluição e os dados de concentração para as soluções de líquido/líquido em cada caso são baseadas no volume.

[00161] Preparação dos compostos inventivos

[00162] A preparação dos compostos inventivos é ilustrada pelos esquemas de síntese a seguir.

[00163] Os materiais iniciais usados para a sínteses dos compostos inventivos são ácidos carboxílicos (Intermediário V3), que são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por vias conhecidas na literatura ou, de maneira semelhante, para vias conhecidas na literatura (consulte, por exemplo, *European Journal of Organic Chemistry* 2003, 8, 1559 – 1568, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1990, 38, 9, 2446 – 2458, *Synthetic Communications* 2012, 42, 658 – 666, *Tetrahedron*, 2004, 60, 51, 11869 - 11874) (consulte, por exemplo, Esquema de Síntese 1). Alguns ácidos carboxílicos V3 podem ser preparados procedentes de ésteres carboxílicos (Intermediário V2) por hidrólise (cf., por exemplo, a reação de etil 6-(hidróximetil)piridina-2-carboxilato com solução aquosa de hidróxido de sódio em metanol, WO200411328) ou – no caso de um a *tert*-butil éster – pela reação com um ácido, por exemplo, cloreto de hidrogênio ou ácido trifluoroacético (cf., por exemplo, Dalton

Transactions, 2014, 43, 19, 7176 – 7190). Os ácidos carboxílicos V3 também podem ser usados na forma de seus sais de metal alcali. Os Intermediários V2 podem opcionalmente ser preparados a partir dos Intermediários V1 que carregam cloro, bromo ou iodo como substituinte X¹ por reação em uma atmosfera de monóxido de carbono, opcionalmente sob pressão elevada, na presença de um ligando de fosfina, por exemplo, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, um composto de paládio, por exemplo, paládio(II) acetato, e uma base, por exemplo, trietilamina, com adição de etanol ou metanol em um solvente, por exemplo, dimetil sulfóxido (para os métodos de preparação, consulte, por exemplo, WO2012112743, WO 2005082866, Chemical Communications (Cambridge, England), 2003, 15, 1948 – 1949, WO200661715). Os Intermediários V1 são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelas vias conhecidas na literatura. Os métodos de preparação ilustrativos são detalhados em WO 2012061926, European Journal of Organic Chemistry, 2002, 2, 327 – 330, Synthesis, 2004, 10, 1619 – 1624, Journal of the American Chemical Society, 2013, 135, 32, 12122 – 12134, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24, 16, 4039 – 4043, US2007185058, WO2009117421.



Esquema de síntese 1

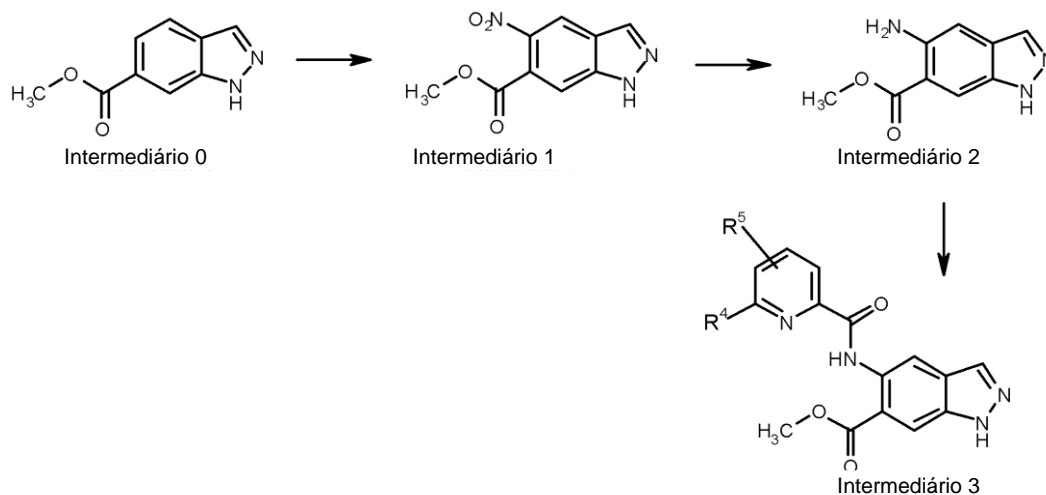
[00164] X¹ é cloro, bromo ou iodo.

[00165] R^d é metil, etil, benzil ou *tert*-butil.

[00166] R⁴ e R⁵ são como definidos para a fórmula geral (I).

[00167] Metil 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 2) podem ser obtidos a partir do metil 1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 0), de acordo com o Esquema de Síntese 2 por nitração

e redução do grupo de nitro do Intermediário 1 com o hidrogênio na presença de paládio e carvão vegetal semelhante ao WO 2008/001883. Para a preparação dos Intermediários 3 a partir do Intermediário 2, é possível usar vários reagentes de acoplamento conhecidos na literatura (Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Vol.3 – Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, Chapter 12 - Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606). Por exemplo, é possível usar 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto em combinação com 1-hidróxi-1H-benzotriazol hidrato (HOBt, WO2012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093), (1H-benzotriazol-1-ilóxi)(dimetilamino)-N,N-dimetilmetanamina tetrafluoroborato (TBTU, CAS 125700-67-6), (dimetilamina)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilóxi)metanamina hexafluorofosfato (HATU, CAS 148893-10-1), anidrido propanofosfônico (como solução em acetato de etila ou DMF, CAS68957-94-8) ou di-1H-imidazol-1-ilmetanona (CDI) como reagentes de acoplamento, com adição de uma base como trietilamina ou N-etil-N-isopropilpropan-2-amina em cada caso para a mistura da reação. A preferência é dada ao uso de TBTU e N-etil-N-isopropilpropan-2-amine em THF.



Esquema de síntese 2

[00168] Os substituintes R⁴ e R⁵ são como definidos na fórmula geral (I).

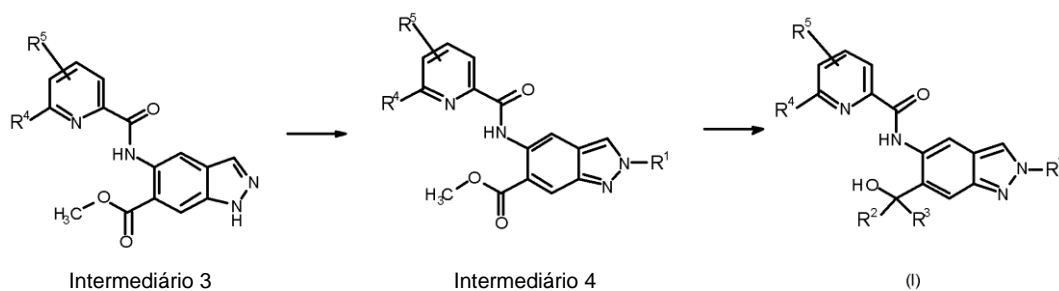
[00169] A partir dos Intermediários 3, é possível preparar derivados de indazol 2-substituído (Intermediário 4) (consulte o esquema de síntese 3). As reações úteis para este propósito incluem aquelas com alquil cloretos, alquil brometos, alquil iodetos ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos opcionalmente substituídos. Os alquil haletos ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos usados são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de maneira semelhante para as vias conhecidas na literatura (para a preparação dos alquil 4-metilbenzenosulfonatos, um exemplo é a reação de um álcool apropriado com 4-metilbenzenosulfonil cloreto na presença de trietilamina ou piridina; consulte, por exemplo, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 12 4277 – 4294). Opcionalmente, no caso de uso dos alquil cloretos ou alquil brometos, também é possível adicionar um iodeto de metal alcalino, como iodeto de potássio ou iodeto de sódio. As bases usadas podem, por exemplo, ser carbonato de potássio, carbonato de cézio ou hidrato de sódio. No caso dos alquil haletos reativos, é possível também, em alguns casos, usar N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina. Os solventes úteis incluem, por exemplo, 1-metilpirrolidin-2-ona, DMF, DMSO ou THF. Opcionalmente, os alquil haletos ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos usados podem ter grupos funcionais que opcionalmente foram protegidos com um grupo de proteção antecipadamente (consulte também P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edição, ISBN: 9780471697541). Se, por exemplo, os alquil haletos ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos tiverem um ou mais grupos de hidroxil usados, esses grupos de hidroxil podem opcionalmente ser protegidos por um grupo de *tert*-butil(dimetil)silil ou um grupo de proteção similar que contém silicone familiar aos especialistas na arte. De maneira

alternativa, os grupos de hidroxil podem também ser protegidos pelo grupo de tetra-hidro-2H-piran (THP) ou pelo grupo de acetil ou benzoil. Os grupos de proteção usados podem ser liberados subsequentemente à síntese do Intermediário 4 ou ainda após a sínteses de (I). Se, por exemplo, um grupo de *tert*-butil(dimetilsilil) for usado como grupo de proteção, ele poderá ser liberado com o uso de tetrabutylamônio fluoreto em um solvente como o THF, por exemplo. Um grupo de proteção de THP pode ser liberado, por exemplo, usando o ácido 4-metilbenzenosulfônico (opcionalmente na forma de monohidrato). Os grupos de acetil ou grupos de benzoil podem ser liberados pelo tratamento com a solução aquosa de hidróxido de sódio.

[00170] Opcionalmente, os alquil haletos ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos usados podem conter grupos funcionais que podem ser convertidos por reações de oxidação ou redução conhecidas pelos especialistas na arte (consulte, por exemplo, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag). Se, por exemplo, o grupo funcional for um grupo de sulfeto, ele poderá ser oxidado pelos métodos conhecidos na literatura para um grupo de sulfóxido ou sulfona. No caso de um grupo de sulfóxido, ele pode, da mesma maneira, ser oxidado para um grupo de sulfona. Para essas etapas de oxidação, é possível usar, por exemplo, 3-ácido cloroperbenzoico (CAS 937-14-4) (em relação a isso, consulte também, por exemplo, US201094000 para a oxidação de um derivado de 2-(metilsulfanil)etil-1H-pirazole para um derivado de 2-(metilsulfinil)etil-1H-pirazole e a oxidação de um derivado adicional de 2-(metilsulfanil)etil-1H-pirazole para um derivado de 2-(metilsulfonil)etil-1H-pirazole). Se os alquil haletos ou tosilatos usados contiverem um grupo de ceto, este pode ser reduzido pelos métodos de redução conhecidos pelos especialistas na arte para um grupo de álcool (consulte, por exemplo, *Chemische Berichte*, 1980, 113, 1907 – 1920 para o uso do borohidreto de sódio).

Essas etapas de oxidação ou redução podem ser efetuadas subsequentemente à síntese do Intermediário 4 ou ainda após a síntese dos compostos inventivos da fórmula geral (I). De maneira alternativa, o Intermediário 4 pode ser preparado por meio da reação de Mitsunobu (consulte, por exemplo, K. C. K. Swamy et. al. Chem. Rev. 2009, 109, 2551 – 2651) do Intermediário 3 com alquil alcoóis substituídos opcionalmente. É possível utilizar várias fosfinas, como trifenilfosfina, tributilfosfina ou 1,2-difenilfosfinoetano em combinação com diisopropil azodicarboxilato (CAS 2446-83-5) ou ainda os derivados de diazeno mencionados na literatura (K. C. K. Swamy et. al. Chem. Rev. 2009, 109, 2551 – 2651). A preferência é dada ao uso de trifenilfosfina e diisopropil azodicarboxilato. Se o alquil álcool carrega um grupo funcional, é possível – como no caso das reações citadas anteriormente com os alquil haletos – para as estratégias do grupo de proteção conhecido (indicadores adicionais podem ser encontrados em P. G. M. Wuts, T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edição, ISBN: 9780471697541) e – como no caso das reações citadas anteriormente com os alquil haletos – para as etapas de oxidação ou redução a serem realizadas de maneira correspondente à síntese do Intermediário 4 ou ainda após a síntese dos compostos inventivos da fórmula geral (I). A partir do Intermediário 4, os compostos inventivos da fórmula geral (I) em que R^2 e R^3 são definidos como C_1 - C_6 -alquil (em que R^2 e R^3 têm a mesma definição) podem ser obtidos por uma reação de Grignard (cf., por exemplo, a reação de um derivado de metil 1H-indazol-6-carboxilato com brometo de metilmagnésio em EP 2489663). Para a reação de Grignard, é possível usar haletos de alquilmagnésio. A preferência particular é dada ao cloreto de metilmagnésio ou brometo de metilmagnésio em THF ou dietil éter ou ainda em misturas de THF e dietil éter. De maneira alternativa, a partir do Intermediário 4, os

compostos inventivos da fórmula geral (I) em que R^2 e R^3 são definidos como C_1 - C_6 -alquil (em que R^2 e R^3 têm a mesma definição) podem ser obtidos por uma reação com um reagente alquilíto (cf., por exemplo, a reação de um derivado de metil 2-amino-4-cloro-1-metil-1H-benzimidazole-7-carboxilato com isopropilítio ou tert-butil-lítio em WO2006116412). A partir do Intermediário 4, é possível preparar compostos inventivos da fórmula geral (I) em que R^2 e R^3 são definidos como H pela redução com hidreto de lítio alumínio em THF, borohidreto de lítio em THF ou borohidreto de sódio em THF, opcionalmente com adição de metanol ou misturas de borohidreto de lítio e borohidreto de sódio.



Esquema de síntese 3

[00171] Cada um dos substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 é definido como na fórmula geral (I).

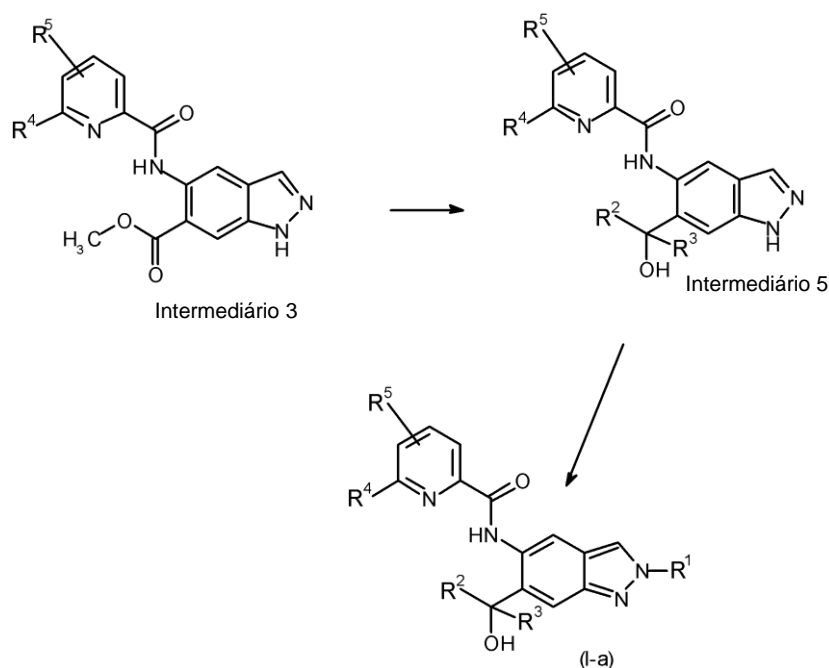
[00172] A partir do Intermediário 3, o Intermediário 5 em que R^2 e R^3 são definidos como C_1 - C_6 -alquil (em que R^2 e R^3 têm a mesma definição) pode ser obtido por uma reação de Grignard (cf., por exemplo, Esquema de Síntese 4). Para essa finalidade, é possível usar haletos de alquilmagnésio adequados, por exemplo, cloreto de metilmagnésio ou brometo de metilmagnésio em THF ou em dietil éter ou ainda em misturas de THF e dietil éter.

[00173] A partir do Intermediário 5, é possível então preparar uma parte (I-a) dos compostos inventivos (I) em que R^2 e R^3 são definidos como C_1 - C_6 -alquil (em que R^2 e R^3 têm a mesma definição). Para essa finalidade, semelhantemente ao Esquema de Síntese 3 (preparação

do Intermediário 3), as reações úteis são aquelas do Intermediário 5 com alquil cloretos opcionalmente substituídos, alquil brometos, alquil iodetos ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos. É possível usar estratégias do grupo de proteção de maneira semelhante àquelas descritas no Esquema de Síntese 3.

[00174] De maneira alternativa, para a preparação de uma parte (I-a) dos compostos inventivos (I) em que R^2 e R^3 são definidos como C_1 - C_6 -alquil (em que R^2 e R^3 têm a mesma definição), é possível usar a reação de Mitsunobu do Intermediário 5 com alquil alcoóis opcionalmente substituídos (semelhantemente ao Esquema de Síntese 3).

[00175] Se R^1 nos compostos da fórmula (I-a) incluir um grupo funcional adequado, é opcionalmente possível, de maneira subsequente, em analogia ao Esquema de Síntese 3, usar as reações de oxidação ou redução para a preparação de compostos inventivos adicionais.



Esquema de síntese 4

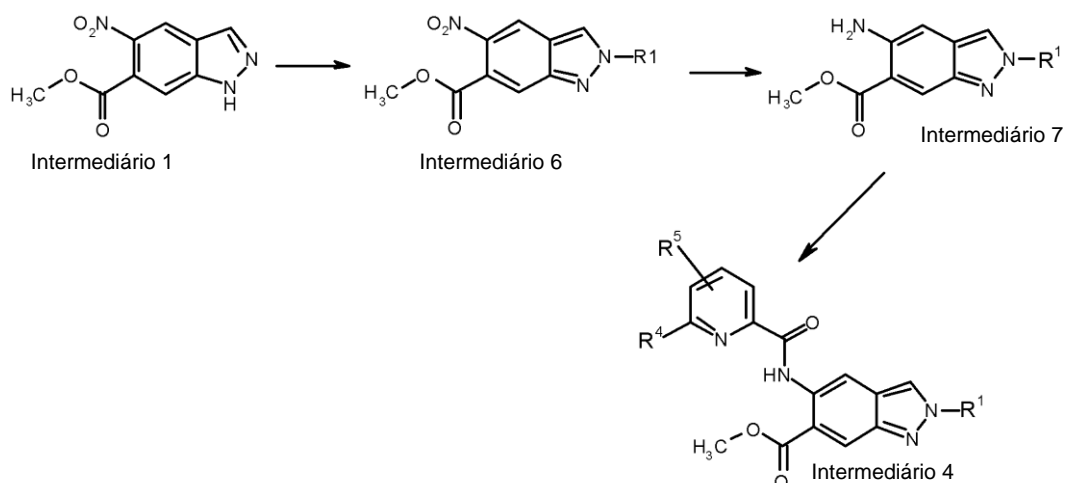
[00176] Cada um dos substituintes R^1 , R^4 , R^5 é como definido na fórmula geral (I). R^2 e R^3 sempre têm a mesma definição e são C_1 - C_6 -

alquil.

[00177] A partir do Intermediário 1, é possível preparar o Intermediário 4 de uma maneira alternativa (consulte o Esquema de Síntese 5). Primeiramente, o Intermediário 1 é convertido em Intermediário 6 pelos métodos conforme o Esquema de Síntese 3 (preparação do Intermediário 4 a partir do Intermediário 3).

[00178] O Intermediário 6 pode então ser convertido em Intermediário 7 pela redução do grupo de nitro. Por exemplo, o grupo de nitro pode ser reduzido com paládio em carbono sob uma atmosfera de hidrogênio (cf., por exemplo, WO2013174744 para a redução de 6-isopropóxi-5-nitro-1H-indazol para 6-isopropóxi-1H-indazol-5-amina) ou pelo uso de cloreto de ferro e de amônio em água e etanol (consulte, por exemplo, também o Journal of the Chemical Society, 1955, 2412-2419) ou pelo uso de cloreto de estanho(II) (CAS 7772-99-8). O uso de cloreto de ferro e de amônio em água e etanol é preferencial. A preparação de Intermediário 4 a partir do Intermediário 7 pode ser realizada de maneira semelhante ao Esquema de Síntese 2 (preparação de Intermediário 3 do Intermediário 2).

[00179] Conforme descrito para o Esquema de Síntese 3, é opcionalmente possível usar as estratégias do grupo de proteção no caso do Esquema de Síntese 5 também. Opcionalmente, é possível, de maneira adicional, a partir do Intermediário 6 ou do Intermediário 7, conforme descrito para o Esquema de Síntese 3, conduzir as reações de oxidação ou redução conhecidas pelos especialistas na arte (cf., por exemplo, *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag).



Esquema de síntese 5

[00180] Cada um dos substituintes R¹, R⁴, R⁵ é como definido na fórmula geral (I).

Síntese dos compostos de exemplo

Abreviações e esclarecimentos

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
THF	tetra-hidrofurano
RT	temperatura ambiente
HPLC	cromatografia líquida de alta eficiência
h	hora(s)
HCOOH	ácido fórmico
MeCN	acetonitrila
min	minuto(s)
UPLC	cromatografia líquida de altíssima eficiência
DAD	detector de matriz de diodos
ELSD	detector de difusão da luz evaporativa
ESI	ionização por electrospray
SQD	detector quadrupolo único
CPG	vidro de precisão de atração de núcleo
NH ₃	amônia

[00181] O termo *solução de cloreto de sódio* sempre significa uma

solução aquosa saturada de cloreto de sódio.

[00182] Os nomes químicos dos intermediários e exemplos foram gerados com o uso do software ACD / LABS (Batch Versão 12.01.).

Métodos

[00183] Em alguns casos, os compostos inventivos e seus precursores e/ou intermediários foram analisados pelo LC-MS.

Método A1: UPLC (MeCN-HCOOH):

[00184] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm; eluente A: água + 0,1% por vol. de ácido fórmico (99%), eluente B: acetonitrila; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; taxa de vazão 0,8 mL/min; temperatura: 60°C; injeção: 2 µl; varredura DAD: 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, alcance de varredura 160-1000 m/z; ELSD.

Método A2: UPLC (MeCN-NH₃):

[00185] Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm; eluente A: água + 0,2% por vol. de amônia (32%), eluente B: acetonitrila; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; taxa de vazão 0,8 mL/min; temperatura: 60°C; injeção: 2 µl; varredura DAD: 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, alcance de varredura 160-1000 m/z; ELSD.

Método A3: (LC-MS)

[00186] Instrumento: Agilent 1290 Infinity LC; coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm; eluente A: água + 0,05% por vol. de ácido fórmico, eluente B: acetonitrila; + 0,05% por vol. de ácido fórmico; gradiente: 0-1,7 min 2-90% B, 1,7-2,0 min 90% B; taxa de vazão 1,2 mL/min; temperatura: 60°C; injeção: 2 µl; varredura DAD: 190-390 nm; MS: Agilent TOF 6230.

Método A4: (LC-MS)

[00187] Instrumento: Waters Acquity; coluna: Kinetex (Phenomenex), 50 x 2 mm; eluente A: água + 0,05% por vol. de ácido

fórmico, eluente B: acetonitrila; + 0,05% por vol. de ácido fórmico; gradiente: 0-1,9 min 1-99% B, 1,9-2,1 min 99% B; taxa de vazão 1,5 mL/min; temperatura: 60°C; injeção: 0,5 µl; varredura DAD: 200-400 nm.

[00188] Em alguns casos, os compostos inventivos e seus precursores e/ou intermediários foram purificados pelos seguintes métodos preparatórios HPLC ilustrativos:

[00189] Método P1: sistema: Sistema de Autopurificação Waters: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD; coluna: XBridge C18 5 µm 100 x 30 mm; eluente A: água + 0,1% por vol. de ácido fórmico, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0-8 min 10-100% B, 8-10 min 100% B; fluxo: 50 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; solução: máx. 250 mg / máx. 2.5 mL DMSO ou DMF; injeção: 1 x 2,5 mL; detecção: Alcance de varredura DAD 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, alcance de varredura 160-1000 m/z.

[00190] Método P2: sistema: Sistema de Autopurificação Waters: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100; coluna: XBridge C18 5 µm 10 x 30 mm; eluente A: água + 0,2% por vol. de amônia (32%), eluente B: metanol; gradiente: 0-8 min 30-70% B; fluxo: 50 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; detecção: Alcance de varredura DAD 210-400 nm; MS ESI+, ESI-, alcance de varredura 160-1000 m/z; ELSD.

[00191] Método P3: sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, coletor de fração: LABOCOL Vario-4000, detector de UV: Knauer UVD 2.1S; coluna: XBridge C18 5 µm 100x30 mm; eluente A: água + 0,2% por vol. de amônia (25%), eluente B: acetonitrila; gradiente: 0-1 min 15% B, 1-6,3 min 15-55% B, 6,3-6,4 min 55-100% B, 6,4-7,4 min 100% B; fluxo: 60 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; solução: máx. 250 mg / 2 mL DMSO; injeção: 2 x 2 mL; detecção: UV 218 nm; Software: SCPA PrepCon5.

[00192] Método P4: sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, coletor de fração: LABOCOL Vario-4000, detector de UV: Knauer UVD 2.1S; coluna: Chromatorex RP C18 10 µm 125 x 30 mm; eluente A: água + 0,1% por vol. de ácido fórmico, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0-15 min 65 – 100% B; fluxo: 60 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; solução: máx. 250 mg / 2 mL DMSO; injeção: 2 x 2 mL; detecção: UV 254 nm; Software: SCPA PrepCon5.

[00193] Método P5: sistema: Sepiatec: Prep SFC100, coluna: Chiralpak IA 5 µm 250x20 mm; eluente A: dióxido de carbono, eluente B: etanol; gradiente: isocrático 20% B; fluxo: 80 mL/min; temperatura: 40°C; solução: máx. 250 mg / 2 mL DMSO; injeção: 5 x 0,4 mL; detecção: UV 254 nm.

[00194] Método P6: sistema: Agilent: Prep 1200, 2 x prep pump, DLA, MWD, Gilson: Manipulador de Líquido 215; coluna: Chiralcel OJ-H 5 µm 250 x 20 mm; eluente A: hexano, eluente B: etanol; gradiente: isocrático 30% B; fluxo: 25 mL/min; temperatura: 25°C; solução: 187 mg / 8 mL etanol/metanol; injeção: 8 x 1,0 mL; detecção: UV 280 nm.

[00195] Método P7: sistema: Labomatic, bomba: HD-5000, coletor de fração: LABOCOL Vario-4000, detector de UV: Knauer UVD 2.1S; coluna: XBridge C18 5 µm 100 x 30 mm; eluente A: água + 0,1% por vol. de ácido fórmico, eluente B: acetonitrila; gradiente: 0-3 min: 65% B isocrático, 3-13 min: 65-100% B; fluxo: 60 mL/min; temperatura: temperatura ambiente; solução: máx. 250 mg / 2 mL DMSO; injeção: 2 x 2 mL; detecção: UV 254 nm.

[00196] Método P8: sistema: Agilent: Prep 1200, 2 x prep pump, DLA, MWD, Gilson: Manipulador de Líquido 215; coluna: Chiralpak IF 5 µm 250 x 20 mm; eluente A: ethanol, eluente B: metanol; gradiente: isocrático 50% B; fluxo: 25 mL/min; temperatura: 25°C; solução: 600 mg / 7 mL N,N-dimetilformamida; injeção: 10 x 0,7 mL; detecção: UV 254 nm.

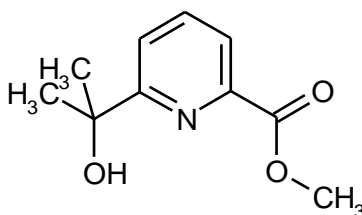
[00197] Em alguns casos, as misturas da substância foram purificadas por cromatografia em coluna em sílica gel.

[00198] Para a preparação de alguns dos compostos inventivos e seus precursores e/ou intermediários, uma purificação por cromatografia em coluna ("cromatografia flash") foi conduzida em sílica gel usando os dispositivos Isolera[®] da Biotage. Isso foi feito com o uso de cartuchos da Biotage, por exemplo, o "Cartucho SNAP, KP_SIL" cartuchos de diferentes tamanhos e cartuchos de "coluna flash Interchim Puriflash Silica HP 15UM" da Interchim de diferentes tamanhos.

Materiais iniciais

Intermediário V2-1

Metil 6-(2-hidróxiopropan-2-il)piridina-2-carboxilato



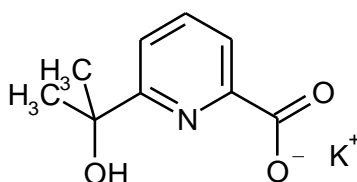
[00199] 2,00 g (9,26 mmol) de 2-(6-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (CAS 638218-78-7) foram dissolvidos em 20 mL de metanol e 20 mL de DMSO. Subsequentemente, 250 mg de 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 130 mg de paládio(II) acetato e 3 mL de trietilamina foram adicionados. A mistura da reação foi purificada três vezes com monóxido de carbono em temperatura ambiente e agitada em uma atmosfera de 13 bar de monóxido de carbono por 30 min. A atmosfera de monóxido de carbono foi removida pela aplicação de um vácuo e a mistura foi agitada em uma atmosfera de 14 bar de monóxido de carbono a 100°C por 24 h. O autoclave foi descompactado, a água foi adicionada à mistura da reação e a mistura da reação foi extraída três vezes com acetato de etila, lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução

de cloreto de sódio, filtrada através de um filtro hidrofóbico e concentrada. Isso produziu 1,60 g de produto cru.

UPLC-MS (Método A1): $R_t = 0,76$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 195,00.

Intermediário V2-1

Potássio 6-(2-hidróxiopropan-2-il)piridina-2-carboxilato

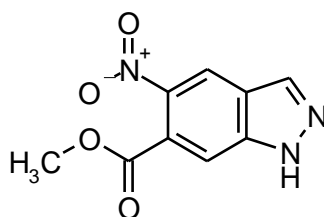


[00200] 1,60 g de produto cru do Intermediário 0-1 foram inicialmente carregados em 15 mL de metanol, 0,74 g de hidróxido de potássio foi adicionado e a mistura foi agitada a 50°C por 16,5 h. Após a concentração, isso produziu 2,1 g de um resíduo que foi usado sem purificação adicional.

[00201] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 0,47$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 181,00.

Intermediário 1-1

Metil 5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato



[00202] 4,60 g (26.1 mmol) de metil 1H-indazol-6-carboxilato (CAS No: 170487-40-8) foram dissolvidos em 120 mL of ácido sulfúrico (96%) e resfriados a -15°C em um frasco de três gargalos contendo um misturador CPG, um funil de gotejamento e um termômetro interno. Durante um período de 15 min, o ácido nítrico (10 mL de 96% de ácido sulfúrico em 5 mL de 65% de ácido nítrico), que foi preparado e resfriado antecipadamente, foi adicionado em gotas para essa solução. Após a adição em gotas ter sido finalizada, a mistura foi

agitada por mais 1 h (temperatura interna de -13°C). A mistura da reação foi adicionada ao gelo e o precipitado foi filtrado com sucção, lavado com água e secado em uma cabine de secagem a 50°C sob pressão reduzida. Foram obtidos 5,49 g do composto titular.

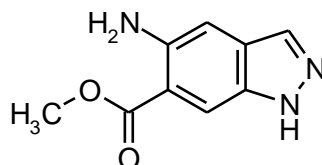
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 0,75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 222(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,87$ (s, 3 H), 7,96 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 13,98 (br. s., 1 H).

Intermediário 2-1

Metil 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato

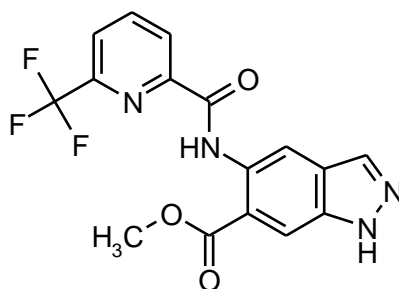


[00203] 4,40 g (19,8 mmol) de metil 5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 1-1) foram dissolvidos em 236 mL de metanol e hidrogenado com 1,06 g (0,99 mmol) de paládio em carbono ativado sob pressão de hidrogênio padrão a 25°C por 3 h. A mistura da reação foi filtrada através de Celite, o filtro foi lavado com metanol e o filtrado foi concentrado. Foram obtidos 3,53 g do composto titular.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,85$ (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 12,84 (br. s., 1 H).

Intermediário 3-1

Metil 5-({[6-(trifluorometil)piridina-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato



[00204] 4,95 g (25,9 mmol) de 6-(trifluorometil)piridina-2-ácido

carboxílico foram inicialmente carregados em 45 mL de THF. 9,07 g (28,2 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato e 4,92 mL (28,2 mmol) mL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 30 min. Subsequentemente, 4,50 g (23,5 mmol) de metil 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 2-1) foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 24 h. A mistura da reação foi filtrada com sucção através de um filtro de membrana e os sólidos foram lavados com THF e com água e secados em uma cabine de secagem durante a noite. Foram obtidos 7,60 g do composto titular.

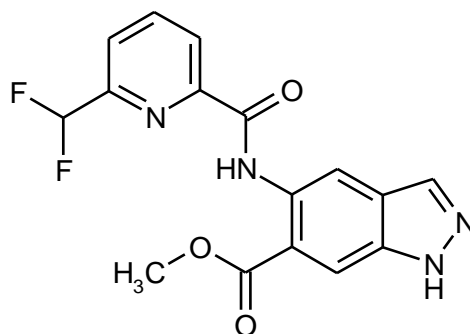
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,16$ min

MS (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,97$ (s, 3 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,33 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 13,44 (s, 1 H).

Intermediário 3-2

Metil 5-({[6-(difluorometil)piridina-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato



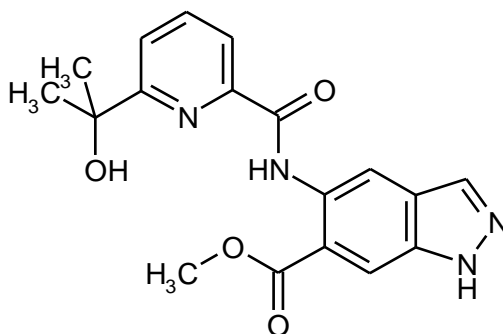
[00205] 2,85 g (23,5 mmol) de 6-(difluorometil)piridina-2-ácido carboxílico foram inicialmente carregados em 30 mL de THF. 6,05 g (18,8 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato e 3,3 mL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 10 minutos. Subsequentemente, 3,00 g (15,7 mmol) de metil 5-amino-1H-

indazol-6-carboxilato foram adicionados, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi misturada com água e o precipitado foi filtrado com sucção e lavado repetidamente com água e diclorometano. Isso produziu 1,53 g (27% de possibilidade) do composto titular. As fases do filtrado foram separadas, a fase orgânica foi concentrada, misturada com uma quantidade pequena de diclorometano e suspensa em um banho de ultrassom e o precipitado foi filtrado com sucção. Isso produziu 1,03 g adicionais do composto titular.

¹H-NMR (primeira fração de produto, 300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,99 (s, 3H), 7,09 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,21 - 8,40 (m, 4H), 9,14 (s, 1H), 12,53 (s, 1H), 13,44 (s, 1H).

Intermediário 3-3

Metil 5-({[6-(2-hidróxiopropan-2-il)piridina-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato



[00206] 2,10 g de potássio 6-(2-hidróxiopropan-2-il)piridina-2-carboxilato (Intermediário V3-1) foram inicialmente carregados em 15 mL de THF. 3,69 g (11,5 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato e 2,00 mL de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. Subsequentemente, 1,83 g (9,58 mmol) de metil 5-amino-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 2-1) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 19 h. A mistura foi misturada com água e acetato de etila, os

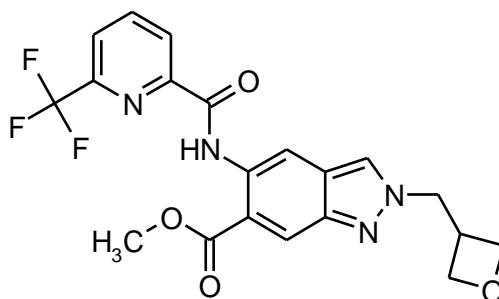
sólidos não dissolvidos foram filtrados, as fases do filtrado foram separadas, e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio, filtrada através de um filtro hidrofóbico, concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Após os solventes terem sido removidos, 1,56 g do composto titular foram obtidos como uma espuma amarela.

[00207] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,00$ min (detector de UV: TIC Smooth), massa constatada 354,00.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6): $\delta = 1,63$ (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 5,37(s, 1H), 7,90 - 7,95 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,23(s, 1H),8,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 12,79 (s, 1H), 13,41 (br.s., 1H).

Intermediário 4-1

Metil 2-(oxetan-3-ilmetil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato



[00208] 1,00 g (2,66 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1) foi dissolvido em 10 mL de DMF e, após a adição de 1,10 g (7,99 mmol) de carbonato de potássio e 221 mg (1,33 mmol) de iodato de potássio, a mistura foi agitada a 25°C por 30 min. 603 mg (3,99 mmol) de 3-bromometiloxetano foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 24 h. A mistura da reação foi particionada entre água e acetato de etila. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em

sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 260 mg do composto titular.

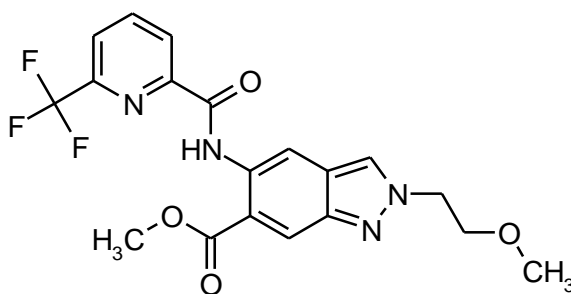
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,24$ min

MS (ESIpos): $m/z = 435(M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,49 - 3,64$ (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,49 (t, 2 H), 4,68 (dd, 2 H), 4,81 (d, 2 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 1 H), 8,43 - 8,49 (m, 2 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

Intermediário 4-2

Metil 2-(2-metóxiel)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato



[00209] 1,00 g (2,75 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1) foi dissolvido em 5 mL de DMF e 387 μ l (4,12 mmol) de 2-bromoetil metil éter, 1,14 g (8,23 mmol) de carbonato de potássio e 228 mg (1,37 mmol) de iodeto de potássio foram adicionados durante a agitação. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 24 h, diluída em água e extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 12 mg do composto titular.

UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,24$ min

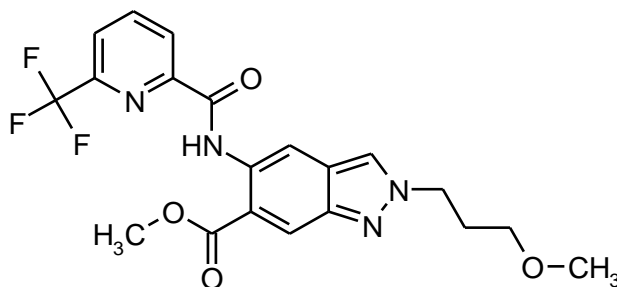
MS (ESIpos): $m/z = 423 (M+H)^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,24$ (s, 3 H), 3,86 (t, 2 H), 3,96 (s,

3 H), 4,65 (t, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,43 - 8,51 (m, 2 H), 8,52 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

Intermediário 4-3

Metil 2-(3-metóxiopropil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato



[00210] 1,00 g (2,75 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1) foi dissolvido em 5 mL de DMF e 460 μ l (4,12 mmol) de bromo-3-metóxiopropano, 1,14 g (8,23 mmol) de carbonato de potássio e 228 mg (1,37 mmol) de iodeto de potássio foram adicionados durante a agitação. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 72 h, diluída em água e extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 28 mg do composto titular.

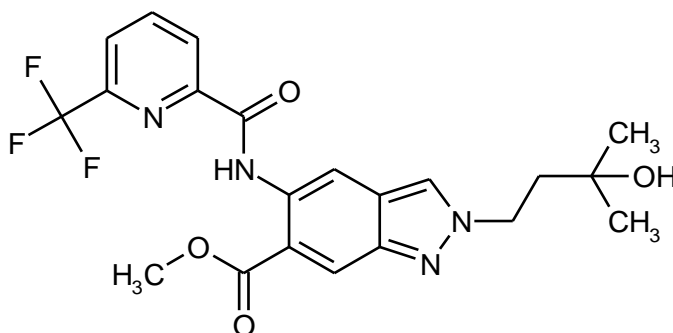
UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,29$ min

MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,17$ (quin, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,33 - 3,36 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,53 (t, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,45 - 8,49 (m, 2 H), 8,54 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 12,54 (s, 1 H).

Intermediário 4-4

Metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato.

Método de preparação 1

[00211] 930 mg (2,55 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1), 1,06 g de carbonato de potássio e 212 mg de iodeto de potássio foram inicialmente carregados em 9 mL de DMF e a mistura foi agitada por 15 min. Em seguida, 0,62 mL de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol foi adicionado e a mistura foi agitada a 60°C por 16 h. A mistura foi misturada com água e extraída duas vezes com acetato de etila, e o extrato foi lavado três vezes com solução saturada de cloreto de sódio, filtrada e concentrada. A purificação da cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila) produziu 424 mg do composto titular.

[00212] UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,21$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 450,00.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,16 (s, 6 H) 2,02 - 2,11 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,51 - 4,60 (m, 3 H) 8,20 (dd, $J=7,83, 1,01$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,45 (s, 2 H) 8,55 (d, $J=0,76$ Hz, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 12,52 (s, 1 H)

Método de preparação 2

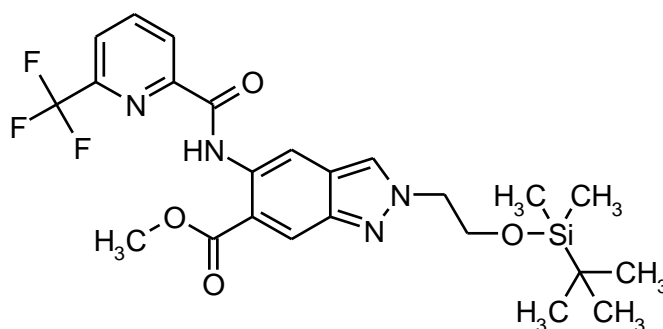
[00213] 1,95 g (7,03 mmol) de metil 5-amino-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 7-1) foram inicialmente carregados em 30 mL de THF. 1,48 g (7,73 mmol) de 6-(trifluorometil)piridina-2-ácido carboxílico, 2,71 g (8,44 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato e 1,47

mL (8,44 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 20,5 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila e os extratos foram lavados com uma solução de cloreto de sódio, filtrados através de um filtro hidrofóbico e concentrados. O resíduo foi separado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/gradiente de acetato de etila). Foram obtidos 2,79 g do composto titular.

[00214] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,23$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 450,00.

Intermediário 4-5

Metil 2-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato



[00215] 1,00 g (2,66 mmol, 97%) de metil 5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1) foi inicialmente carregado em 50 mL de DMF, 1,10 g (7,99 mmol) de carbonato de potássio e 221 mg (1,33 mmol) de iodeto de potássio foram adicionados durante a agitação, e a mistura foi agitada a 25°C por 30 min. Subsequentemente, 857 µl (3,99 mmol) de (2-bromoetóxi)(tert-butil)dimetilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 24 h. A mistura da reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 400 mg do composto titular.

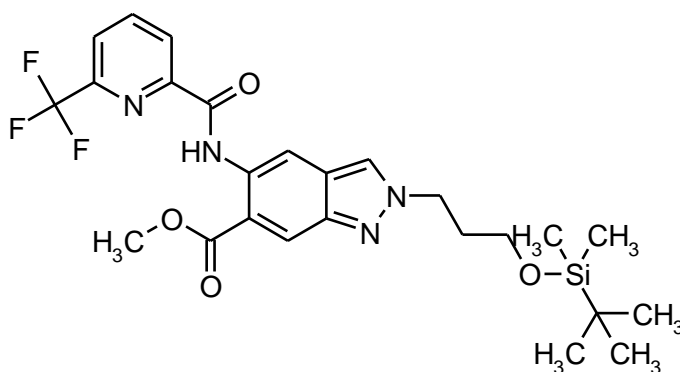
UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,58$ min

MS (ESIpos): $m/z = 523(M+H)^+$

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -0,18 - -0,13$ (m, 6 H), 0,74 (s, 9 H), 3,96 (s, 3 H), 4,08 (t, 2 H), 4,57 (t, 2 H), 8,15 - 8,25 (m, 1 H), 8,32 - 8,43 (m, 1 H), 8,43 - 8,52 (m, 3 H), 9,07 (s, 1 H), 12,53 (s, 1 H).

Intermediário 4-6

Metil 2-(3-{{tert-butil(dimetil)silil}oxi}propil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato



[00216] De maneira semelhante ao Intermediário 4-5, 1,00 g (2,75 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1) foi dissolvido em 10 mL de DMF, 1,14 g (8,24 mmol) de carbonato de potássio e 228 mg (1,37 mmol) de iodeto de potássio foram adicionados durante a agitação, e a mistura foi agitada a 25°C por 30 min. Subsequentemente, 1,04 g (4,12 mmol) de (3-bromopropóxi)(tert-butil)dimetilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 24 h. A mistura da reação foi filtrada e o bolo de filtro foi lavado com acetato de etila. A mistura da reação foi particionada entre água e acetato de etila e a fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. A purificação do resíduo pelo HPLC preparatório produziu 428 mg do composto titular.

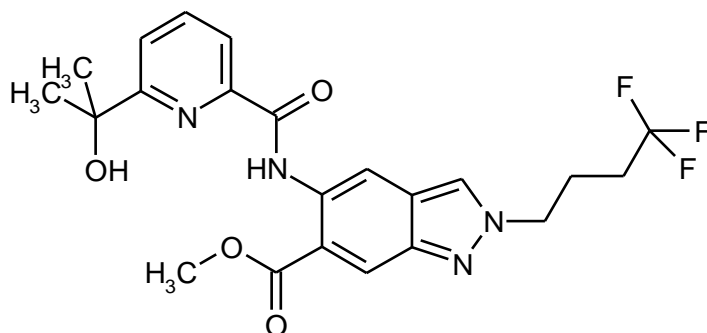
UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,63$ min

MS (ESIpos): $m/z = 537(M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = -0,02 - 0,06 (m, 6 H), 0,87 (s, 9 H), 2,14 (quin, 2 H), 3,62 (t, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 4,54 (t, 2 H), 8,20 (d, 1 H), 8,35 - 8,42 (m, 1 H), 8,43 - 8,48 (m, 3 H), 8,49 - 8,53 (m, 1 H), 9,06 (s, 1 H).

Intermediário 4-7

Metil 5-([6-(2-hidróxipropan-2-il)piridina-2-il]carbonil)amino)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-6-carboxilato

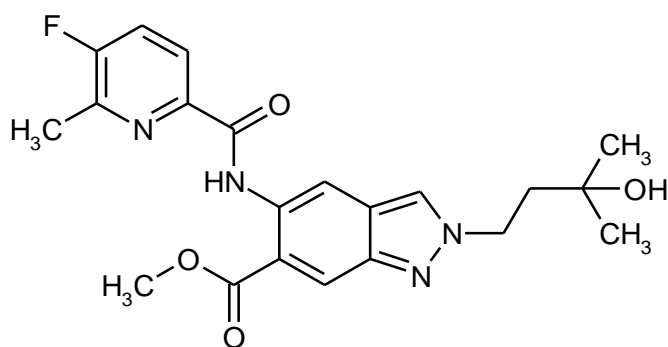


[00217] 300 mg (0,80 mmol) de metil 5-([6-(2-hidróxipropan-2-il)piridin-2-il]carbonil)amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-3) foram inicialmente carregados em 4.5 mL de DMF. 287 mg (1,21 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodobutano e 333 mg de carbonato de potássio foram adicionados e a mistura foi agitada a 100°C por 23 h. A água foi adicionada e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. A mistura foi concentrada e o produto foi purificado pelo HPLC preparatório. Isso produziu 72 mg do composto titular.

[00218] UPLC-MS (Método A1): R_t = 1,26 min (detector de UV: TIC), massa constatada 464,17.

Intermediário 4-8

Metil 5-([5-fluoro-6-metilpiridin-2-il]carbonil)amino)-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato

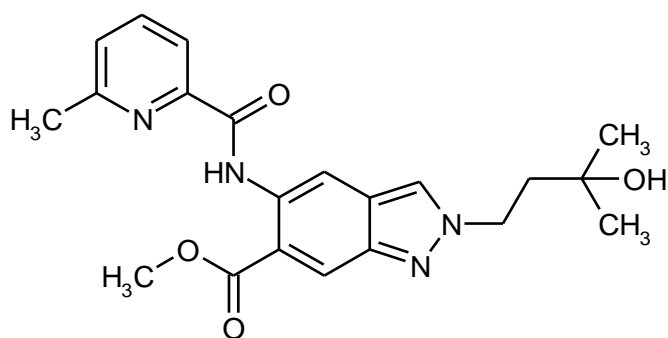


[00219] 195 mg (0,46 mmol) de metil 5-amino-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 7-1) reagiram com 78 mg (0,50 mmol) de 5-fluoro-6-metilpiridina-2-ácido carboxílico semelhante ao Intermediário 4-4 (Método de Preparação 2) em 19,5 h. 228 mg de um produto cru foram obtidos após elaboração aquosa semelhante.

[00220] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,20$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 414,00.

Intermediário 4-9

Metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino}-2H-indazol-6-carboxilato



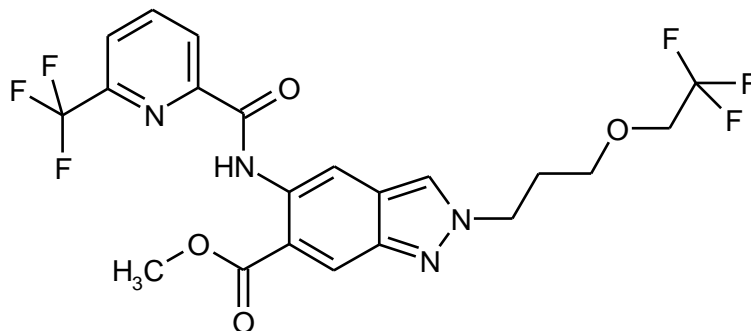
[00221] 195 mg (0,45 mmol) de metil 5-amino-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 7-1) reagiram com 70 mg (0,50 mmol) de 6-metilpiridina-2-ácido carboxílico semelhantemente à preparação do Intermediário 4-4 (Método de Preparação 2) em 19,5 h. 278 mg do composto titular como produto cru foram obtidos após elaboração aquosa semelhante.

[00222] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,14$ min (detector de UV:

TIC), massa constatada 396,00.

Intermediário 4-10

Metil 2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)propil]-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato.

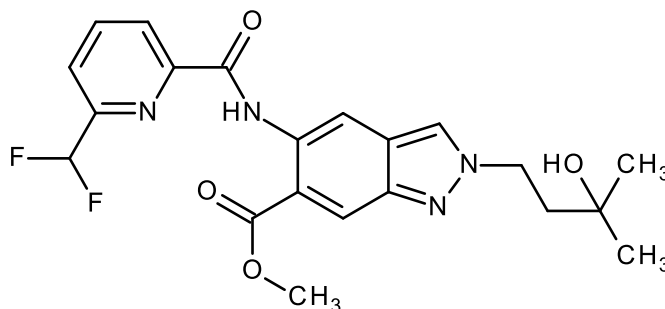


[00223] A mistura de 250 mg (0,58 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1), 193 mg (0,88 mmol) de 3-bromopropil 2,2,2-trifluoroetil éter, 242 mg de carbonato de potássio e 145 mg de iodeto de potássio em 3 mL de DMF foi agitada a 100°C por 20 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato foi lavado com uma solução de cloreto de sódio e concentrado. A purificação pelo HPLC preparatório produziu 52 mg do composto titular.

[00224] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,39$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 504,12.

Intermediário 4-11

Metil 5-({[6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato



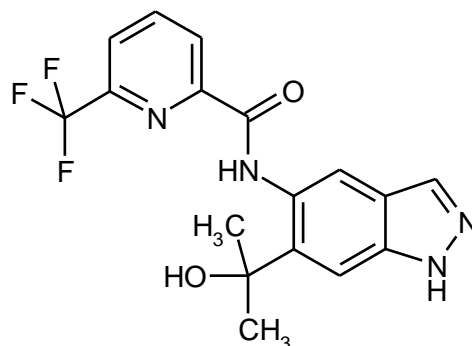
[00225] 2,00 g de metil 5-amino-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 7-1) foram inicialmente carregados em 40 mL de THF. 1,50 g de 6-(difluorometil)piridina-2-ácido carboxílico, 2,78 g de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametilurônio tetrafluoroborato (TBTU, CAS Nº 125700-67-6) e 1,5 mL de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina foram adicionados e a mistura foi agitada em RT por 24 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio e filtradas através de um filtro hidrofóbico. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Isso produziu 3,05 g do composto titular como um sólido amarelo.

[00226] UPLC-MS (Método A1): Rt = 1,15 min (detector de UV TIC), massa constatada 432,00.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,17 (s, 6H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 4,52 - 4,60 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 8,44 – 8,47 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Intermediário 5-1

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



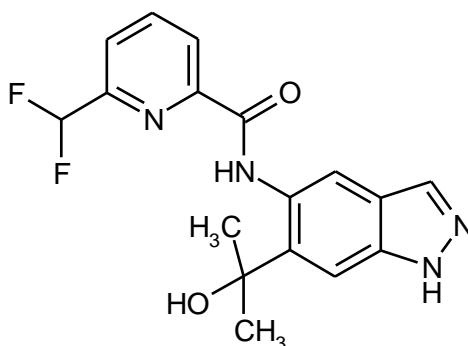
[00227] Para uma solução, resfriada em banho de água gelada, de 1,50 g (4,12 mmol) de metil 5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-1) em 20

mL de THF foram cuidadosamente adicionados 6,9 mL (5 equivalentes) de uma solução 3M de brometo de metilmagnésio em dietil éter. A mistura foi agitada durante o resfriamento com um banho gelado por 1 h e em temperatura ambiente por 19,5 h. Outros 2 equivalentes da solução de brometo de metilmagnésio foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por mais 24 h. A solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e a mistura foi agitada e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 763 mg do composto titular.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,32 (s, 1H), 12,97 (s, 1H).

Intermediário 5-2

6-(Difluorometil)-N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida

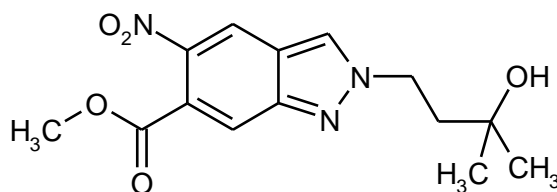


[00228] De maneira semelhante à preparação do Intermediário 5-1, 2,40 g (6,93 mmol) de metil 5-({[6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 3-2) em 10 mL de THF reagiram com três partes de solução 3M de brometo de metilmagnésio em dietil éter (6,9 mL, em seguida, foram agitados em

temperatura ambiente por 45 min; 11,6 mL, em seguida, foram agitados em temperatura ambiente por 2 h; 6,9 mL, em seguida, foram agitados em temperatura ambiente por 2 h). Após a elaboração quanto ao Intermediário 5-1, 2,39 g de um produto cru foram obtidos, os quais foram usados sem purificação adicional.

Intermediário 6-1

Metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato



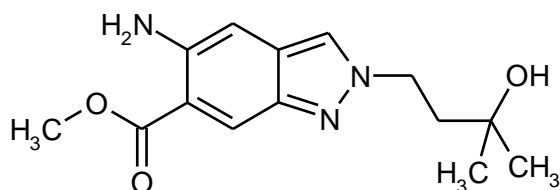
[00229] 5,00 g (22,6 mmol) de metil 5-nitro-1H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 1-1) foram inicialmente carregados em 40 mL de DMF. 5,65 g (33,9 mmol) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol, 9,37 g (67,8 mmol) de carbonato de potássio e 5,63 g (33,9 mmol) de iodeto de potássio foram adicionados e a mistura foi agitada a 100°C por 20 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila e os extratos foram lavados com uma solução de cloreto de sódio, filtrados através de um filtro hidrofóbico e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Os sólidos obtidos foram agitados com dietil éter, filtrados com sucção, lavados com dietil éter e secados. Foram obtidos 2,49 g do composto titular.

[00230] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 0,93$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 307,00.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 2,02 - 2,11 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,58 - 4,65 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

Intermediário 7-1

Metil 5-amino-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato



[00231] 4,53 g de ferro e 217 mg de cloreto de amônio foram adicionados a 2,49 g (8,10 mmol) de metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 6-1) em 30 mL de etanol e 10 mL de água, e a mistura foi agitada a 90°C por 21,5 h. A mistura foi filtrada através de Celite e lavada com etanol três vezes, e o filtrado foi concentrado e o resíduo foi misturado com água. A extração foi realizada três vezes com acetato de etila (para melhorar a separação de fase, uma solução de cloreto de sódio foi adicionada). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. Isso produziu 1,95 g (85% de possibilidade) do composto titular.

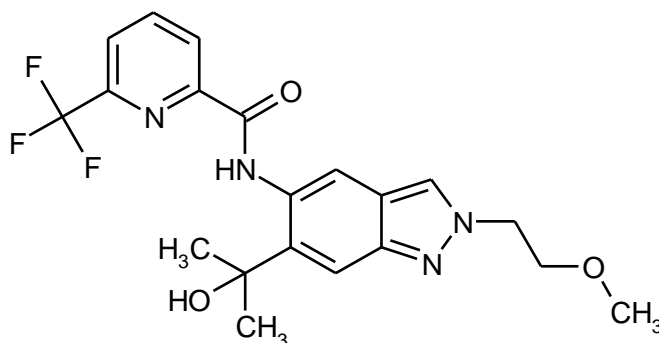
[00232] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 0,67$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 277,00.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,14 (s, 6H), 1,96 - 2,08 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,39 - 4,51 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H).

Exemplos de processamento

Exemplo 1

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(2-metóxietil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00233] 75 mg (0,18 mmol) de metil 2-(2-metóxi-etil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-2) foram dissolvidos em 500 µl de THF e misturados com 887 µl (0,89 mmol) de uma solução 1 M de brometo de metilmagnésio em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 60 min. Subsequentemente, 1 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionado cuidadosamente e a mistura foi filtrada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e as fases orgânicas foram combinadas, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi dissolvido em 3 mL de DMSO e purificado pelo HPLC preparatório. As frações que contêm o produto foram secadas por liofilização. Foram obtidos 20 mg do composto titular.

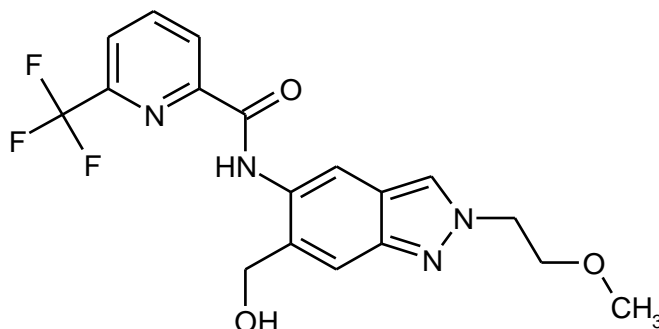
UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,08$ min

MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,62$ (s, 6 H), 3,22 (s, 3 H), 3,82 (t, 2 H), 4,55 (t, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d1 H), 8,29 - 8,42 (m, 2 H), 8,42 - 8,50 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H)

Exemplo 2

N-[6-(Hidróximetil)-2-(2-metóxi-etil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00234] 13 mg (0,36 mmol) de hidreto de lítio alumínio foram suspensos em 1 mL de THF e a mistura foi resfriada a 0°C. 75 mg (0,17 mmol) de metil 2-(2-metóxi-etil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-

il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-2) dissolvidos em 500 µl de THF foram adicionados em gotas e a mistura foi agitada a 25°C por 60 min. A mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico, concentradas e secadas sob pressão reduzida. Isso produziu 13 mg do composto titular.

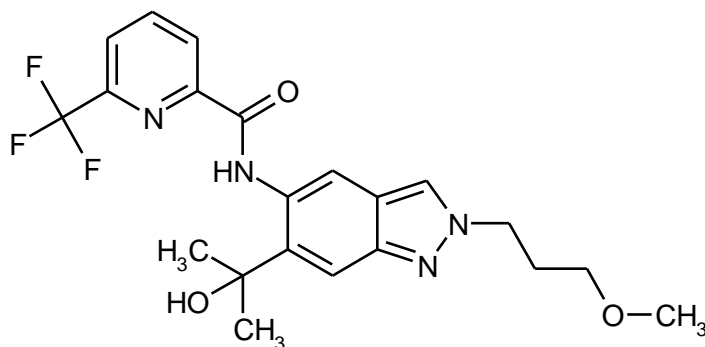
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 0,99$ min

MS (ESIpos): $m/z = 394$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,23$ (s, 3 H), 3,83 (t, 2 H), 4,56 (t, 2 H), 4,69 (d, 2 H), 5,77 (t, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,33 - 8,41 (m, 2 H), 8,43 - 8,47 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H)

Exemplo 3

N-[6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-(3-metóxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00235] 75 mg (0,17 mmol) de metil 2-(3-metóxiopropil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-3) foram dissolvidos em 500 µl de THF e misturados com 859 µl (0,86 mmol) de uma solução 1 M de brometo de metilmagnésio em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 60 min. Subsequentemente, 1 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio foi adicionado cuidadosamente e a mistura foi filtrada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e as fases orgânicas foram combinadas, filtradas através de um filtro hidrofóbico

e concentradas. O resíduo foi dissolvido em 3 mL de DMSO e purificado pelo HPLC preparatório. As frações que contêm o produto foram secadas por liofilização. Foram obtidos 25 mg do composto titular.

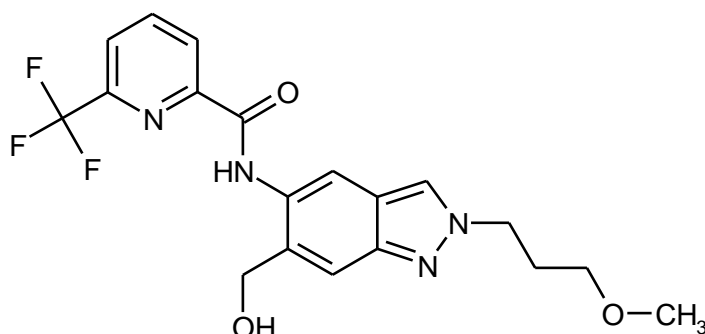
UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,13$ min

MS (ESIpos): $m/z = 437$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,62$ (s, 6 H), 2,14 (quin, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,31 - 8,40 (m, 2 H), 8,43 - 8,48 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H).

Exemplo 4

N-[6-(Hidróximetil)-2-(3-metóxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00236] 13 mg de hidreto de lítio alumínio foram suspensos em THF e a mistura foi resfriada a 0°C. 75 mg (0,17 mmol) de metil 2-(3-metóxiopropil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-3) em THF foram adicionados em gotas e a mistura atingiu a temperatura ambiente em 30 min. A mistura foi diluída com água e filtradas, o resíduo foi lavado com acetato de etila e o filtrado foi extraído com acetato de etila. As fases de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,14$ (quin, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,29

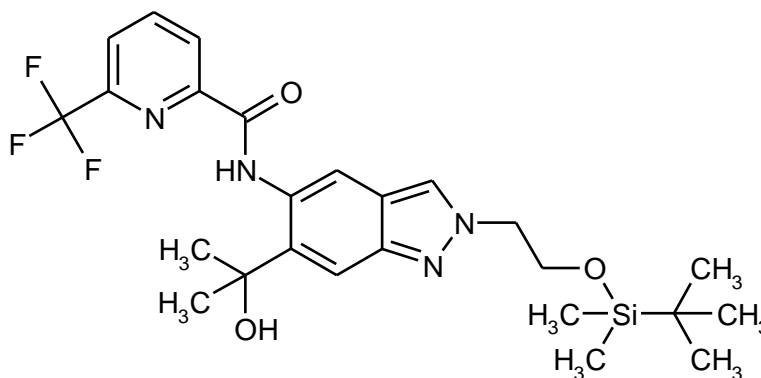
(t, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 4,68 (d, 2 H), 5,77 (t, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,32 - 8,48 (m, 3 H), 8,51 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

Exemplo 5

N-[2-(2-Hidróxi)etil]-6-(2-hidróxi)propan-2-il]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

Estágio A:

Preparação de N-[2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]óxi]etil)-6-(2-hidróxi)propan-2-il]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



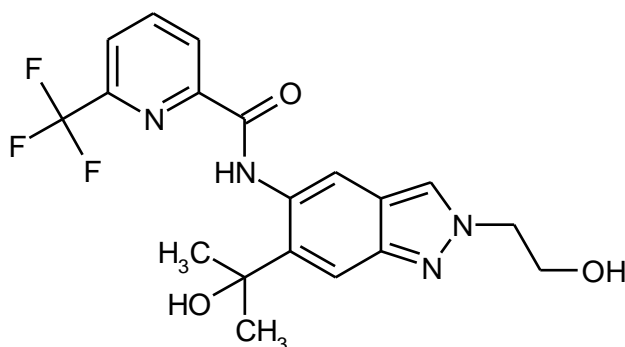
[00237] 100 mg (0,19 mmol) de metil 2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-([[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-5) foram dissolvidos em 1 mL de THF e misturados com 669 μ l (0,67 mmol) de uma solução 1 M de brometo de metilmagnésio em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 60 min. Outros 287 μ l (0,29 mmol) de uma solução 1 M de brometo de metilmagnésio em THF foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 3 h. Subsequentemente, 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio foram cuidadosamente adicionados e a mistura foi filtrada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio, filtradas e secadas sob pressão reduzida. Isso produziu 50 mg de N-[2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]óxi]etil)-6-(2-hidróxi)propan-2-il]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida.

UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,51$ min

MS (ESIpos): $m/z = 523(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -0,17 - -0,09$ (m, 6 H), 0,78 (s, 9 H), 1,62 (s, 6 H), 4,04 (t, 2 H), 4,47 (t, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 12,38 (s, 1 H).

Estágio B:



[00238] 50 mg (96 μmol) de N-[2-(2-{{tert-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-6-(hidróximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida foram dissolvidos em 1,0 mL de THF e misturados com 144 μl (0,14 mmol) de uma solução 1 M de tetrabutílamônio fluoreto em THF. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. Isso produziu 36 mg de N-[2-(2-hidróxi)etil]-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Exemplo 5).

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,62$ (s, 6H), 3,86 (q, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,95 (t, 1H), 5,94 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

[00239] UPLC-MS (Método A2): $R_t = 0,97$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 408,00.

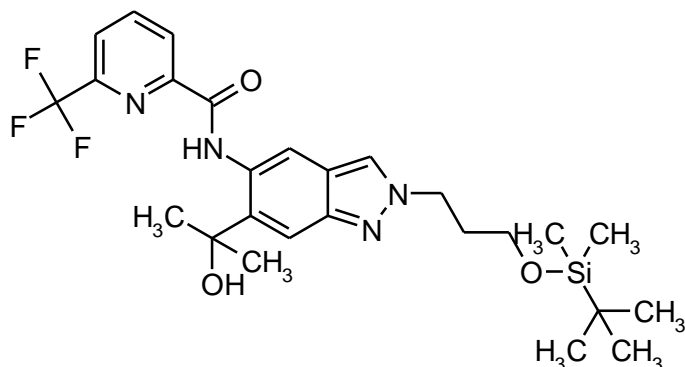
Exemplo 6

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(3-hidróxi)propil]-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

Estágio A:

Preparação de N-[2-(3-{{tert-butil(dimetil)silil}}óxi)propil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



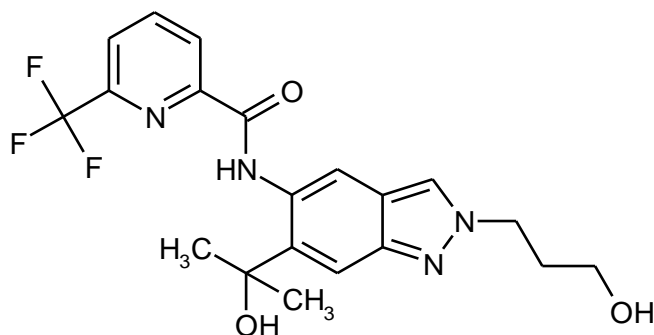
[00240] 50 mg (0,09 mmol) de metil 2-(3-{{tert-butil(dimetil)silil}}óxi)propil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-6) foram dissolvidos em 500 μ l de THF e misturados com 326 μ l (0,33 mmol) de uma solução 1 M de brometo de metilmagnésio em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 60 min. Subsequentemente, 20 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio foram adicionados cuidadosamente e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram filtradas através de um filtro hidrofóbico, concentradas e secadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório. 40 mg de N-[2-(3-{{tert-butil(dimetil)silil}}óxi)propil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida foram obtidos.

UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,58$ min

MS (ESIpos): $m/z = 537(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,02 - 0,05$ (m, 6 H), 0,84 - 0,91 (m, 9 H), 1,62 (s, 6 H), 2,02 - 2,18 (m, 2 H), 3,55 - 3,62 (m, 2 H), 4,45 (t, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,33 - 8,42 (m, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Estágio B:



[00241] 37 mg (0,07 mmol) de N-[2-(3-[[tert-butil(dimetil)silil]óxi}propil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida foram dissolvidos em 500 µl de THF e misturados com 207 µl (0,21 mmol) de uma solução 1 M de tetrabutilamônio fluoreto em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, filtradas e concentradas. Após a purificação pelo HPLC preparatório, 10 mg de N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2-(3-hidróxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Exemplo 6, componente secundário contido) foram obtidos.

UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,00$ min

MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

Sinais selecionados de ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,61 (s), 2,00 - 2,12 (m), 3,38 (t, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 4,62 (br. s., 1 H), 5,93 (br. s., 1 H), 7,55 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,27 - 8,38 (m, 2 H), 8,43 (d, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 12,30 (br. s., 1 H).

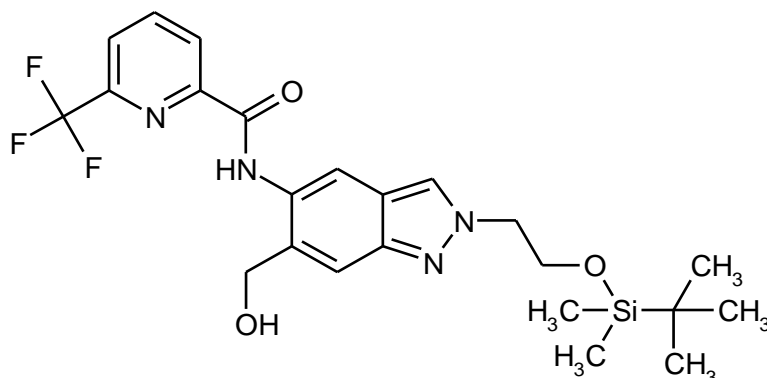
Exemplo 7

N-[2-(2-Hidróxi-etil)-6-(hidróxi-metil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

Estágio A:

N-[2-(2-{{tert-Butil(dimetil)silil}óxi}etil)-6-(hidróxi-metil)-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



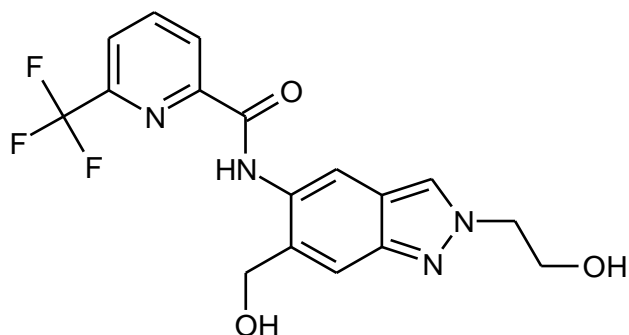
[00242] 100 mg (0,19 mmol) de metil 2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]óxi]etil)-5-([[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil]amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-5) foram dissolvidos em 1 mL de THF e misturados com 191 µl (0,38 mmol) de uma solução 2 M de borohidreto de lítio. A mistura foi deixada para agitação a 25°C por 24 h. 14 mg (0,38 mmol) de borohidreto de sódio e 500 µl de metanol foram adicionados, e a mistura foi agitada a 25°C por 4 h. Outros 14 mg (0,38 mmol) de borohidreto de sódio foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C por 24 h. A água foi adicionada cuidadosamente à mistura da reação e a fase orgânica foi removida. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi misturado em 2 mL de DMSO e purificado pelo HPLC preparatório. Isso produziu 30 mg de N-[2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]óxi]etil)-6-(hidróximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida.

UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,44$ min

MS (ESIpos): $m/z = 495(M+H)^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -0,16 - -0,12$ (m, 6 H), 0,75 - 0,79 (m, 9 H), 4,05 (t, 2 H), 4,48 (t, 2 H), 4,69 (d, 2 H), 5,75 - 5,77 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,30 - 8,33 (m, 1 H), 8,38 (t, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H).

Estágio B:



[00243] 33 mg (0,07 mmol) de N-[2-(2-{{[tert-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-6-(hidróximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida foram dissolvidos em 1 mL de THF e misturados com 100 µl (0,10 mmol) de uma solução 1 M de tetrabutlamônio fluoreto em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 1 h. A mistura foi diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico, concentradas e secadas sob pressão reduzida. 25 mg de N-[2-(2-hidróxietil)-6-(hidróximetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Exemplo 7) foram obtidos.

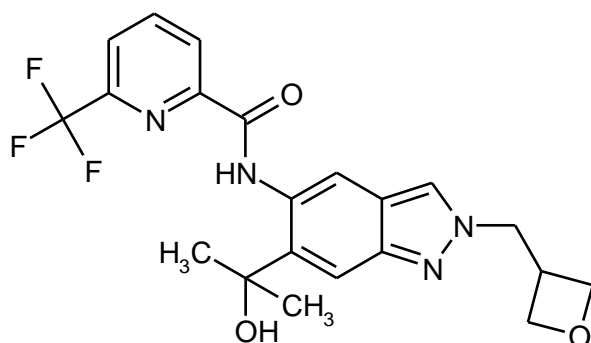
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 0,87$ min

MS (ESIpos): $m/z = 381$ (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,87$ (q, 2 H), 4,44 (t, 2 H), 4,69 (d, 2 H), 4,98 (t, 1 H), 5,70 - 5,81 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,11 - 8,23 (m, 1 H), 8,31 - 8,42 (m, 2 H), 8,43 - 8,49 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H).

Exemplo 8

N-[6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00244] 50 mg (0,12 mmol) de metil 2-(oxetan-3-ilmetil)-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-1) foram dissolvidos em 500 µl de THF e misturados com 576 µl (0,58 mmol) de uma solução 1 M de brometo de metilmagnésio em THF. A mistura da reação foi agitada a 25°C por 60 min. Subsequentemente, 20 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foram adicionados cuidadosamente e a mistura foi concentrada. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em 2,0 mL de DMSO e purificado pelo HPLC preparatório. As frações que contêm o produto foram secadas por liofilização. Foram obtidos 30 mg do composto titular.

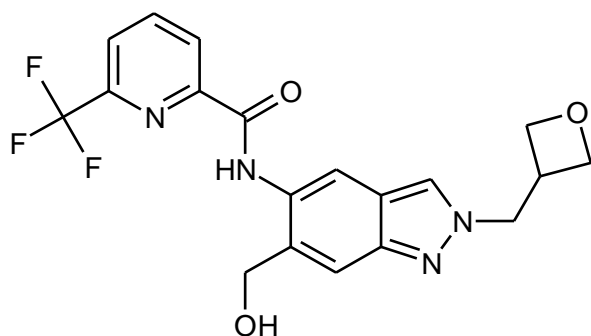
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,03$ min

MS (ESIpos): $m/z = 435$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1,62$ (s, 6 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 4,48 (t, 2 H), 4,66 (dd, 2 H), 4,72 (d, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,33 - 8,42 (m, 2 H), 8,42 - 8,47 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,36 (s, 1 H).

Exemplo 9

N-[6-(Hidróximetil)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00245] 75 mg (0,17 mmol) de metil 2-(oxetan-3-ilmetil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-1) foram dissolvidos em 1 mL de uma mistura de THF/metanol (1:1), e 8 mg (0,21 mmol) de borohidreto de sódio foram adicionados. A mistura foi deixada para agitação a 25°C por 60 min. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo foi misturado com água. A suspensão foi agitada vigorosamente por 15 minutos e os sólidos foram filtrados com sucção, lavados duas vezes com água e duas vezes com dietil éter e secados sob pressão reduzida. Foram obtidos 48 mg do composto titular.

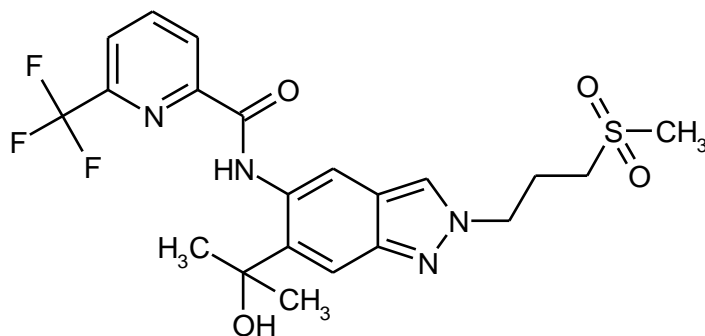
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 0,94$ min

MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H)⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3,55$ (s, 1 H), 4,48 (t, 2 H), 4,61 - 4,77 (m, 6 H), 7,57 (s, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 8,33 - 8,49 (m, 3 H), 8,51 (s, 1 H), 11,21 (s, 1 H).

Exemplo 10

N-{6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-[3-(metilsulfonil)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00246] Uma mistura de 500 mg (1,32 mmol) de N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-1), 569 mg de carbonato de potássio e 114 mg de iodeto de potássio em 5,0 mL de DMF foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. 414 mg de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A água foi adicionada, a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila e os extratos foram lavados com solução de cloreto de sódio e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano/metanol = gradiente). A fração do produto foi agitada com dietil éter, filtrada e secada. Foram obtidos 59 mg do composto titular.

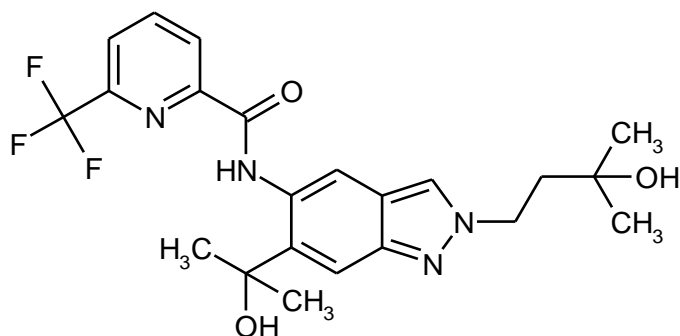
UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,02$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 2,26 - 2,42 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,06 - 3,16 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,33 - 8,48 (m, 3H), 8,73 (s, 1H), 12,37 (s, 1H).

Exemplo 11

N-[2-(3-Hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



Método de preparação 1

[00247] 705 mg (1,57 mmol) de metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-4) foram inicialmente carregados em 10 mL de THF e

resfriados em um banho em água gelada. 2,6 mL (5,0 equivalentes) de solução 3M de brometo de metilmagnésio (em dietil éter) foram adicionados e a mistura foi deixada para agitação durante o resfriamento com um banho gelado por 1 h e em temperatura ambiente por 4,5 h. Outro 1 equivalente da solução de brometo de metilmagnésio foi adicionado e a mistura foi deixada para agitação em temperatura ambiente por 20,5 h. Outro 1 equivalente novamente da solução de brometo de metilmagnésio foi adicionado e a mistura foi deixada para agitação em temperatura ambiente por 22 h. A mistura da reação foi misturada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, agitada e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. Isso produziu 790 mg de um resíduo que foi purificado por meio HPLC preparatório. Isso produziu 234 mg do composto titular e 164 mg de uma fração do produto que foi agitada com dietil éter. Após a filtração com sucção seguida por secagem, outros 146 mg do composto titular foram obtidos.

[00248] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,10$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 450,00.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,14 (s, 6H), 1,61 (s, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 4,42 - 4,55 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,32 - 8,39 (m, 2H), 8,41 - 8,47 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

Método de preparação 2

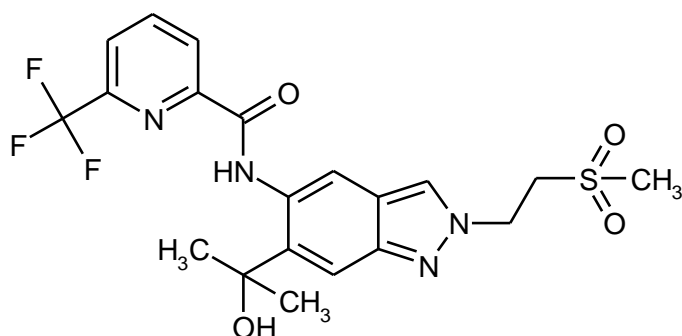
[00249] A mistura de 500 mg (1,37 mmol) de N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-1), 569 mg de carbonato de potássio e 114 mg de iodeto de potássio em 5 mL de DMF foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. 344 mg (1,5 equivalentes) de 4-bromo-2-

metilbutan-2-ol foram adicionados e a mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. Outro 0,5 equivalente de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. A mistura foi misturada com água e extraída duas vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por purificação por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Isso produziu 100 mg de uma fração do produto que foi agitada com dietil éter. O sólido foi filtrado e secado. Foram obtidos 60 mg do composto titular.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,14 (s, 6 H), 1,61 (s, 6H), 1,99 - 2,07 (m, 2 H), 4,43 - 4,52 (m, 3 H) 5,94 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,15 (dd, 1H) 8,33 - 8,40 (m, 2 H), 8,42 - 8,48 (m, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 12,35 (s, 1 H)

Exemplo 12

N-{6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00250] 160 mg (0,44 mmol) de N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-1) foram suspensos com 182 mg de carbonato de potássio e 36 mg de iodeto de potássio em 1,0 mL de DMF e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. Em seguida, 123 mg de 2-bromoetil metil sulfona (0,66 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada em

temperatura ambiente durante a noite. A água foi adicionada, a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila e os extratos foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, filtrados através de um filtro hidrofóbico e concentrados. A purificação do resíduo pelo HPLC preparatório produziu 20 mg do composto titular.

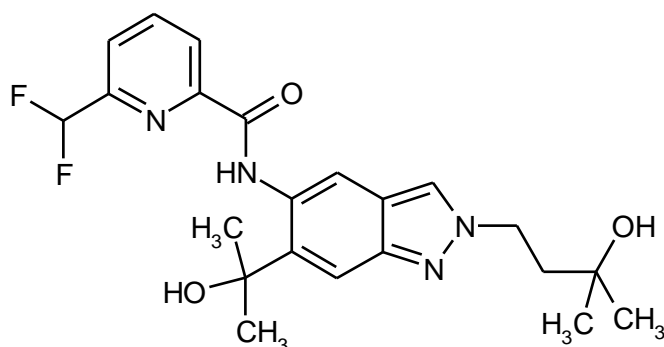
UPLC (Método A2): $R_t = 1,01$ min;

MS (ESIpos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Exemplo 13

6-(Difluorometil)-N-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida



Método de preparação 1

[00251] A mistura de 250 mg de 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida (produto cru do Intermediário 5-2), 144 mg de iodeto de potássio e 239 mg de carbonato de potássio em 2,5 mL de DMF foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. 145 mg (0,87 mmol) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol foram adicionados, a mistura foi agitada a 110°C por 3 h, outros 96 mg de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol foram adicionados e a mistura foi agitada a 110°C por 4 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila e o extrato foi lavado com solução aquosa semissaturada de cloreto de sódio, filtrado através de um filtro

hidrofóbico e concentrado. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 61 mg do composto titular.

[00252] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,00$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 432,00.

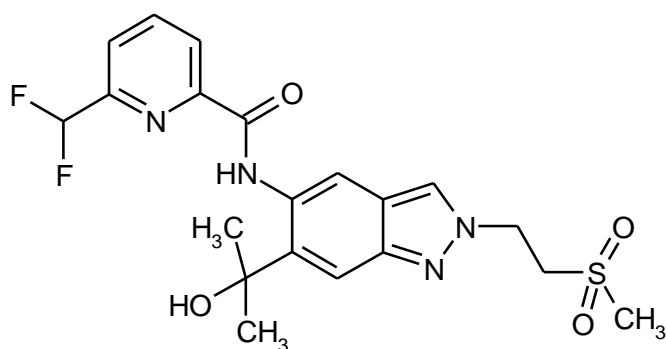
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,14 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,97 - 2,08 (m, 2H), 4,41 - 4,55 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,24 - 8,38 (m, 3H), 8,71 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Método de preparação 2

[00253] De maneira semelhante à preparação de Exemplo 11 (Método de Preparação 1), 3,00 g de metil 5-({[6-(difluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino)-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-11) reagiram com uma solução 3M de brometo de metilmagnésio (em dietil éter). Após a purificação do produto cru por agitação com dietil éter, com a filtragem seguida pelo HPLC preparatório, 1,7 g do composto titular foram obtidos.

Exemplo 14

6-(Difluorometil)-N-{6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2-[2-(metilsulfonil)etil]-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida



[00254] A mistura de 250 mg de 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida (produto cru do Intermediário 5-2), 144 mg de iodeto de potássio e 239 mg de carbonato de potássio em 2,5 mL de DMF foi agitada em temperatura

ambiente por 15 min. 162 mg de 2-bromoetil metil sulfona (0,87 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada a 110°C por 3 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila e o extrato foi lavado com solução aquosa semissaturada de cloreto de sódio, filtrado através de um filtro hidrofóbico e concentrado. O resíduo foi purificado pelo HPLC preparatório e as frações do produto foram adicionalmente purificadas pela purificação por cromatografia em coluna em sílica gel (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 40 mg do composto titular.

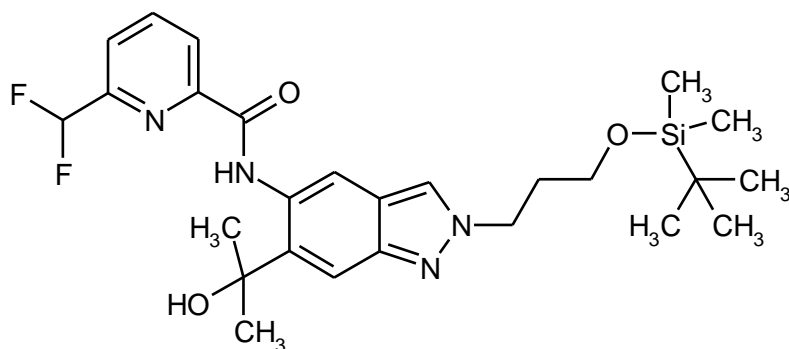
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,65 (s, 6H), 2,90 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,85 (t, 2H), 6,03 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,25 - 8,36 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Exemplo 15

6-(Difluorometil)-N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-2-(3-hidróxipropil)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida

Estágio A:

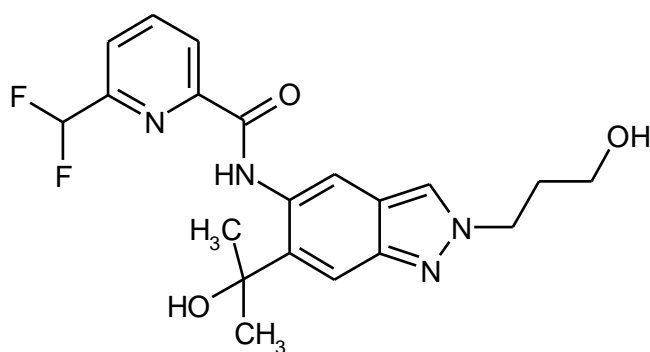
Preparação de N-[2-(3-{{tert-butil(dimetil)silil}}óxi)propil)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(difluorometil)piridina-2-carboxamida



[00255] A mistura de 250 mg de 6-(difluorometil)-N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-1H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-2), 48 mg de iodeto de potássio e 239 mg de carbonato de potássio em 2,5 mL de DMF foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. 219 mg (0,87 mmol, 1,5 equivalentes) de (3-

bromopropóxi)(tert-butil)dimetilsilano foram adicionados e a mistura foi agitada a 110°C por 3 h. Outro 1 mg equivalente de (3-bromopropóxi)(tert-butil)dimetilsilano foi adicionado e a mistura foi agitada a 100°C por 4 h. A água foi adicionada, a mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato foi lavado com solução aquosa de cloreto de sódio, filtrado através de um filtro hidrofóbico e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila). Foram obtidos 92 mg do composto titular.

Estágio B:



[00256] De maneira semelhante à preparação de Exemplo 6, Estágio B, 92 mg de N-[2-(3-{{tert-butil(dimetil)silil}óxi}propil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(difluorometil)piridina-2-carboxamida reagiram com 0,53 mL de uma solução 1 M de tetrabutilamônio fluoreto em THF em 1 h. A elaboração aquosa como no Exemplo 6 e a purificação pelo HPLC preparatório produziu 46 mg do composto titular.

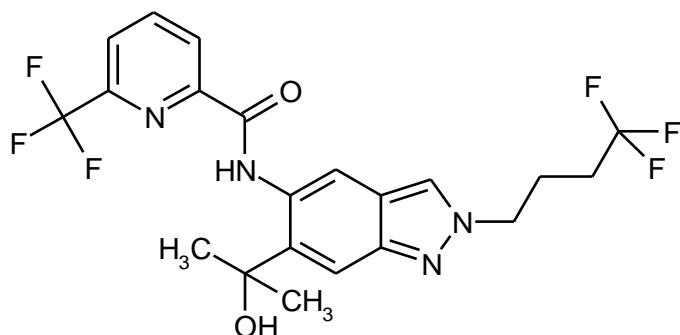
[00257] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 0,92$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 404,00.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,64 (s, 6H), 2,05 (quin, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,64 (t, 1H), 5,99 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,95 – 7,99 (m, 1H), 8,25 - 8,36 (m, 3H), 8,73 (s, 1H), 12,50 (s, 1H).

Exemplo 16

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



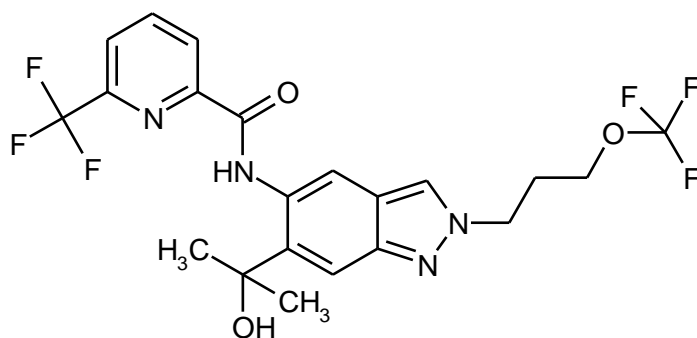
[00258] A mistura de 210 mg (0,58 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-1) em 3 mL de DMF foi misturada com 0,11 mL (0,87 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4-iodobutano e 239 mg de carbonato de potássio, e a mistura foi agitada a 80°C por 6 h. Após a adição de água, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O produto cru foi purificado por HPLC preparatório. Foram obtidos 19 mg do composto titular.

[00259] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,27$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 474,15.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,62 (s, 6H), 2,10 - 2,33 (m), 4,49 (t, 2H), 5,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,13 - 8,18 (m, 1H), 8,32 - 8,41 (m, 2H), 8,41 - 8,47 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

Exemplo 17

N-{6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(trifluorometóxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



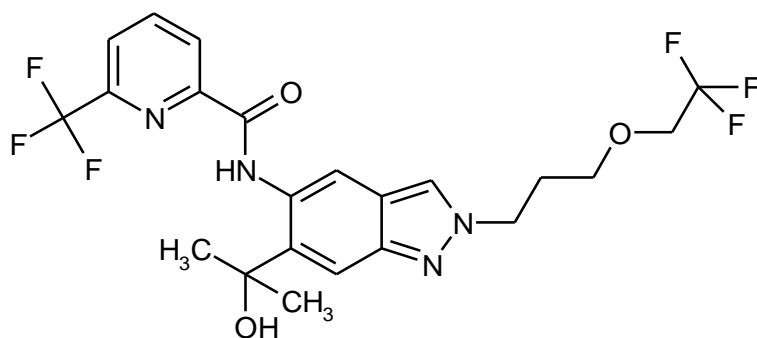
[00260] 150 mg (0,33 mmol) de N-[6-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-1) foram inicialmente carregados em 2 mL de THF. 58 mg (0,40 mmol) de 3-(trifluorometóxi)propan-1-ol, 131 mg de trifenilfosfina e 71 µl de diisopropil azodicarboxilato (DIAD, CAS 2446-83-5) foram adicionados e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 19 h. 0,83 mL de uma solução de hidróxido de sódio (2M) foi adicionada e a mistura foi agitada a 40°C por 5 h. A mistura foi diluída com água e extraída três vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram concentradas e purificadas pelo HPLC preparatório. Foram obtidos 16 mg do composto titular como um produto cru.

[00261] UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,26$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 490,14.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , sinais selecionados): δ [ppm]= 1,61 (s, 6H), 1,84 (d, 1H), 2,32 (quint., 2H), 4,08 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 – 8,39 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

Exemplo 18

N-{6-(2-Hidroxiopropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)propil]-2H-indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



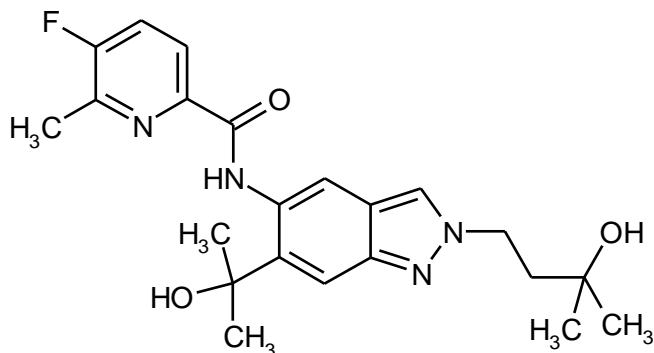
[00262] De maneira semelhante à preparação de Exemplo 11 (Método de Preparação 1), 52 mg (0,10 mmol) de metil 2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)propil]-5-([6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil)amino)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-10) em 3 mL de THF reagiram com 2 x 171 µl de uma solução 3M de brometo de magnésio em dietil éter. A purificação pelo HPLC preparatório produziu 12 mg do composto titular.

[00263] UPLC-MS (Método A1): $R_t = 1,25$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 504,16.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,63$ (s, 6H), 2,20(quin, 2H), 3,58(t, 2H), 4,05(q, 2H), 4,47(t, 2H), 5,94(s, 1H), 7,58 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,45(d, 1H), 8,73 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

Exemplo 19

5-Fluoro-N-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridina-2-carboxamida



[00264] 228 mg (0,31 mmol) de metil 5-[[5-fluoro-6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino)-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-8) foram inicialmente carregados em 4,5 mL de THF e

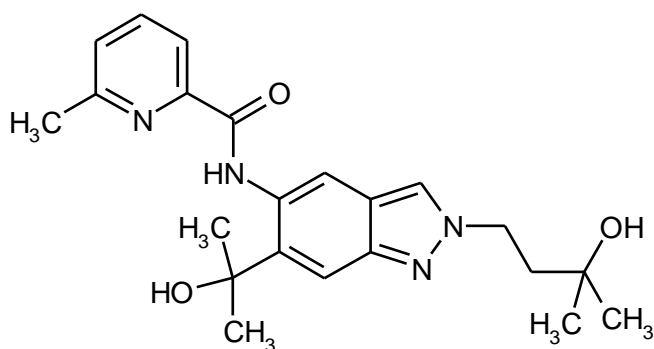
resfriados com um banho gelado. 0,63 mL de uma solução 3M de brometo de metilmagnésio (em dietil éter) foi adicionado e a mistura foi deixada para agitação durante o resfriamento com banho gelado por 2 h e em temperatura ambiente por 21 h. A mistura da reação foi misturada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório. Foram obtidos 82 mg do composto titular.

[00265] UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,03$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 414,21.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (s, 6H), 1,63 (s, 6H), 1,99 - 2,05 (m, 2H), 2,55 - 2,59 (m, 3H), 4,42 - 4,50 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 12,33 (s, 1H).

Exemplo 20

N-[2-(3-Hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-metilpiridina-2-carboxamida



[00266] 278 mg (0,48 mmol) de metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-[[6-metilpiridin-2-il]carbonil]amino}-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-9) foram inicialmente carregados em 5,0 mL de THF e resfriados com um banho gelado. 0,97 mL de uma solução 3M de brometo de metilmagnésio (em dietil éter) foi adicionado e a mistura foi deixada para agitação durante o resfriamento com um banho gelado por 2 h e em temperatura ambiente por 20,5 h. Outro 0,48 mL da solução 3 M

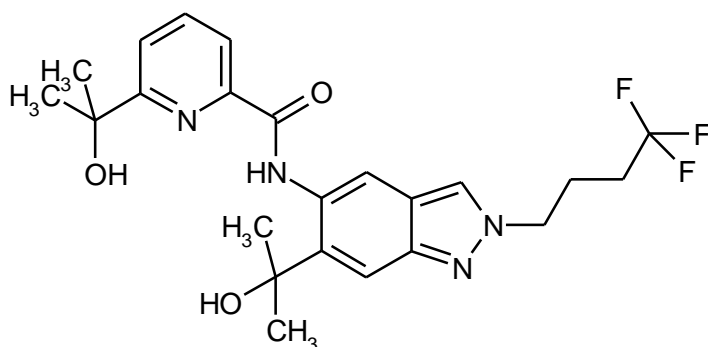
de brometo de metilmagnésio foi adicionado e a mistura foi deixada para agitação em temperatura ambiente por 67 h. A mistura foi misturada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída três vezes com acetato de etila, e os extratos foram lavados com uma solução de cloreto de sódio, filtrados através de um filtro hidrofóbico e concentrados. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório. Foram obtidos 111 mg do composto titular.

[00267] UPLC-MS (Método A2): $R_t = 0,97$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 396,22.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2,00 - 2,08 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 4,41 - 4,59 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

Exemplo 21

6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-N-[6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida



[00268] Uma solução de 72 mg (0,16 mmol) de metil 5-({[6-(2-hidróxiopropan-2-il)piridin-2-il]carbonil}amino)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-6-carboxilato (Intermediário 4-7) em 10 mL de THF foi resfriada em um banho em água gelada. 0,26 mL de uma solução 3M de brometo de metilmagnésio em dietil éter foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h e em seguida em temperatura ambiente por 20,5 h. Outro 1 equivalente da solução 3 M de brometo de metilmagnésio foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 24 h.

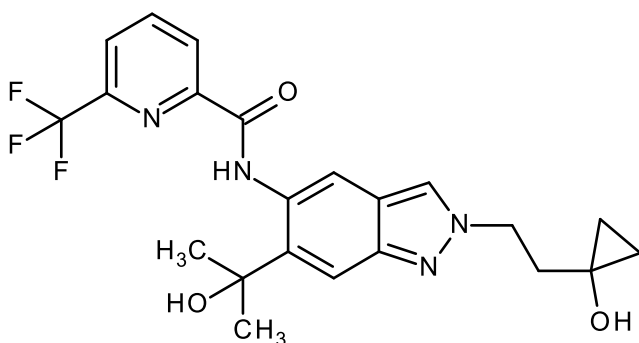
A solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada, a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila e os extratos foram lavados com uma solução de cloreto de sódio e concentrados. O HPLC preparatório produziu 22 mg (31% de possibilidade) do composto titular.

[00269] UPLC-MS (Método A2): $R_t = 1,15$ min (detector de UV: TIC), massa constatada 464,20.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,56 (s, 6H), 1,64 (s, 6H), 2,07 - 2,34 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 5,32 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,99 - 8,05 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

Exemplo 22

N-{2-[2-(1-Hidróxiciclopropil)etil]-6-(2-hidróxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



[00270] 250 mg (0,69 mmol) de N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-1H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (Intermediário 5-1) foram inicialmente carregados em 5 mL de DMSO. 159 mg (0,96 mmol) de 1-(2-bromoetil)ciclopropanol, 285 mg carbonato de potássio e 171 mg de iodeto de potássio foram adicionados e a mistura foi agitada a 100°C por 5 h. A água foi adicionada e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio, filtradas através de um filtro hidrofóbico e concentradas. O resíduo foi purificado por HPLC preparatório (coluna: Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm; eluente A: água + 0,1% por volume de ácido fórmico (99%), eluente B:

acetonitrila): A secagem por liofilização produziu 45 mg do composto titular.

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,18 - 0,22 (m, 2H), 0,48 - 0,52 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 2,08 (t, 2H), 4,54 - 4,60 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 12,36 (s, 1H).

Avaliação de eficácia fisiológica

Ensaio de quinase IRAK4

[00271] A atividade inibitória de IRAK4 das substâncias inventivas que foi medida no ensaio de IRAK4 TR-FRET (TR-FRET = Transferência de Energia por Ressonância de Fluorescência Determinada pelo Tempo) será descrita a seguir.

[00272] A proteína de fusão recombinante de GST N-terminal (glutathione S-transferase) e IRAK4 humano, expressada em células de inseto infectadas com baculovírus (Hi5, BTI-TN-5B1-4, linhagem da célula adquirida da Invitrogen, catálogo N° B855-02) e purificada por meio de cromatografia de afinidade foi usada como enzima. O substrato usado para a reação da quinase foi o peptídeo biotín-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG biotínilado (C-terminus na forma de amida) pode ser adquirido, por exemplo, da Biosyntan GmbH (Berlin-Buch).

[00273] Para o ensaio, 11 concentrações diferentes no intervalo de 20 μM a 0,073 nM foram preparadas a partir de uma solução 2 mM de DMSO da substância de teste. 50 nl da respectiva solução foram pipetados em um placa de microtitulação de 384 poços de baixo volume preta (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemanha), 2 μl de uma solução de IRAK4 no tampão de ensaio [50 mM HEPES pH 7,5, 5 mM MgCl_2 , 1,0 mM ditioneitol, 30 μM ortovanadato de sódio ativado, 0,1% (w/v) de gama globulina bovina (BGG) 0,04% (v/v) nonidet-P40 (Sigma)] foram adicionados e a mistura foi incubada por 15 min para

possibilita a pré-ligação das substâncias à enzima anterior à reação da quinase. A reação da quinase foi então iniciada pela adição de 3 µl de uma solução de adenosina trifosfato (ATP, 1,67 mM = concentração final em 5 µl do volume do ensaio: 1 mM) e o substrato do peptídeo (0,83 µM = concentração final em 5 µl do volume do ensaio: 0,5 µM) no tampão de ensaio, e a mistura resultante foi incubada a 22°C pelo tempo de reação de 45 min. A concentração do IRAK4 foi ajustada conforme a respectiva atividade da enzima e definida de maneira que o ensaio foi executado na variação linear. As concentrações típicas ficaram na ordem de cerca de 0,2 nM. A reação foi interrompida pela adição de 5 µl de uma solução de reagentes de detecção TR-FRET [0,1 µM streptavidin-XL665 (Cisbio Bioassays; França, catálogo N° 610SAXLG)] e 1,5 nM anticorpo antifosfoerina [Merck Millipore, "Anticorpo STK", catálogo N° 35-002] e 0,6 nM LANCE EU-W1024-anticorpo anti-mouse IgG marcado (Perkin-Elmer, produto N° AD0077; de maneira alternativa, é possível usar um anticorpo anti-mouse IgG marcado terbium-criptato da Cisbio Bioassays) em solução aquosa de EDTA de (100 mM EDTA, 0,4 % albumina de soro bovino em 25 mM HEPES pH 7,5).

[00274] A mistura resultante foi incubada a 22°C por 1 h para permitir a formação de um complexo do substrato fosforilado biotilado e os reagentes de detecção. A quantidade de substrato fosforilado foi então avaliada pela medição da transferência de energia de ressonância do anticorpo anti-mouse-IgG marcado com európio quelado para streptavidin-XL665. Para esse fim, as emissões de fluorescência em 620 nm e 665 nm foram medidas após excitação em 350 nm em um instrumento de medição TR-FRET, por exemplo, um Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemanha) ou um Viewlux (Perkin-Elmer). A proporção das emissões a 665 nm e a 622 nm foi obtida como a medida da quantidade de substrato fosforilado.

Os dados foram normalizados (reação da enzima sem substância de teste = 0% de inibição, todos os outros componentes do ensaio, mas nenhuma enzima = 100% de inibição). Geralmente as substâncias de teste eram testadas nas mesmas placas de microtitulação em 11 diferentes concentrações no intervalo de 20 μM a 0,073 nM (20 μM , 5,7 μM , 1,6 μM , 0,47 μM , 0,13 μM , 38 nM, 11 nM, 3,1 nM, 0,89 nM, 0,25 nM e 0,073 nM). As séries de diluição foram preparadas anteriormente ao ensaio (2 mM a 7,3 nM em 100% DMSO) por diluições em série. Os valores de IC_{50} foram calculados por um ajuste de 4 parâmetros.

Tabela 1: Valores de IC_{50} dos compostos de exemplo no ensaio de quinase de IRAK4

Exemplo	IC_{50} [nM]
1	30,6
2	135,6
3	7,2
4	52,7
5	264,5
6	35,7
7	867,3
8	15,0
9	103,8
10	18,5
11	3,4
12	10,7
13	1,3
14	10,8
15	12,3
16	21,5

Exemplo	IC ₅₀ [nM]
17	36,0
18	47,5
19	8,9
20	13,3
21	117,2
22	3,7

[00275] A atividade inibitória das substâncias inventivas da fórmula geral (III) com relação ao IRAK4 foi, da mesma forma, medida no ensaio de IRAK4 TR-FRET descrito acima. Os itens a seguir são mencionados como exemplo: composto Intermediário 4-2 com um IC₅₀ = 21,7 nM, Intermediário 4-3 com um IC₅₀ = 13,0 nM e o Intermediário 4-4 com um IC₅₀ = 6,2 nM.

Secreção de TNF- α em células THP-1

[00276] Este teste é adequado para testar substâncias quanto à sua capacidade de inibir a secreção de TNF- α (fator de necrose de tumor alfa) em células THP-1 (linhagem de células de leucemia monocítica aguda humana). O TNF- α é uma citocina envolvida nos processos inflamatórios. Neste teste, a secreção de TNF- α é acionada pela incubação com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS).

[00277] As células THP-1 foram mantidas em contínua cultura de célula de suspensão [meio RPMI 1460 com L-Glutamax (Gibco, Cat. Nº 61870-044) complementada com soro de bezerro fetal (FCS) 10% (Invitrogen, Cat. Nº 10082-147), 1% penicilina/estreptomicina (Gibco BRL, Cat. Nº 15140-114)] e não deve exceder uma concentração de células de 1×10^6 células/mL. O ensaio foi realizado no meio de cultura celular (meio RPMI 1460 com L-Glutamax complementado com FCS 10%).

[00278] Em cada caso, 2-2,5 μ l da suspensão de célula

(corresponde a 4000 células) por poço foram dispensados em uma placa de teste de 384 poços (Greiner, Cat. Nº 784076), em cada um dos quais 40-50 nl de substância foi dissolvida em 100% de DMSO. Isso foi feito com o uso de 10 concentrações diferentes no intervalo de 20 µM a 0,073 nM para cada substância. As células foram incubadas em temperatura ambiente por 15 min. 2-2,5 µl de 0,1 µg/mL de LPS (Sigma, *Escherichia coli* 055:B5, Cat. Nº L5418) dissolvidos em meio de cultura celular (concentração final de 0,05 µg/mL) foram então dispensados em cada poço. Conforme o controle neutro, as células foram tratadas com 0,05 µg/mL de LPS e 1% de DMSO e, como controle inibidor, apenas com 1% de DMSO.

[00279] As placas foram centrifugadas em 80 g por 30 s e incubadas a 37°C, 5% CO₂ e 95% de umidade atmosférica por 17 h. A quantidade de TNF-α foi determinada com o uso do Kit de Detecção HTRF de TNF-alpha (Cisbio, Cat. Nº 62TNFPEB/C). Para esse fim, 2 µl de solução de detecção em cada caso, consistindo em um conjugado anti-TNF-α-XL665 e um conjugado anti-TNF-α-criptato dissolvido no tampão de reconstituição de acordo com as instruções do fabricante, foram adicionados para o teste de HTRF (Fluorescência Homogênea Resolvida no Tempo). Após a adição, a mistura foi incubada em temperatura ambiente por 3 h ou em 4°C durante a noite. Os sinais foram lidos em 620/665 nm com o uso de um instrumento de medição ativado por HTRF, como o BMG PheraStar.

[00280] A atividade das substâncias é expressada como a proporção entre o controle neutro e inibidor em porcentagem. Os valores de IC₅₀ foram calculados com o uso de um ajuste de 4 parâmetros.

Tabela 2: Valores de IC₅₀ dos compostos de exemplo relacionados à secreção de TNF-α nas células THP-1

Exemplo	IC ₅₀ [μM]
1	1,0
2	15,1
3	0,7
4	5,6
5	5,4
6	0,9
7	16,4
8	1,0
9	6,5
10	1,0
11	0,2
12	0,3
13	0,1
14	0,2
15	0,2
16	0,2
17	0,5
18	0,3
19	0,1
20	0,2
21	1,8

[00281] Produção *in vitro* de citocina induzida por LPS (lipopolissacarídeo) em PBMCs (células mononucleares de sangue periférico) humanos

[00282] O efeito dos compostos inventivos da fórmula geral (I) na produção de citocina induzida em PBMCs humanos foi examinado. A produção de citocina foi induzida aqui pelo LPS, um ligando de TLR4, que leva à ativação da via de sinalização mediada por IRAK4.

[00283] Os PBMCs humanos foram obtidos a partir de todo o sangue humano anticoagulado. Para essa finalidade, 15 mL de Ficoll-Paque (Biochrom, Cat. N° L6115) foram inicialmente pipetados em tubos Leucosep e 20 mL de sangue humano foram adicionados. Após a centrifugação do sangue em 800 g por 15 min em temperatura ambiente, o plasma, que inclui as plaquetas, foi removido e descartado. Os PBMCs foram transferidos para tubos de centrifugação e feitos com PBS (solução salina tamponada de fosfato) (Gibco, Cat. N° 14190). A suspensão de célula foi centrifugada em temperatura ambiente em 250 g de 10 min e o sobrenadante foi descartado. Os PBMCs foram suspensos novamente no meio completo (RPMI 1640, sem L-glutamina (PAA, Cat. N° E15-039), 10% FCS; 50 U/mL penicilina, 50 µg/mL estreptomicina (PAA, Cat. N° P11-010) e 1% L-glutamina (Sigma, Cat. N° G7513)).

[00284] O ensaio também foi executado no meio completo. Os PBMCs foram semeados em placas de 96 poços em uma densidade celular de $2,5 \times 10^5$ células/poço. Os compostos inventivos foram submetidos à diluição serial em um volume constante de 100% de DMSO e usados no ensaio em 8 concentrações diferentes no intervalo de 10 µM a 3 nM, de maneira que a concentração final de DMSO era 0,4% de DMSO. Antes do estímulo real, as células foram então pré-incubadas por 30 min. Para induzir a secreção da citocina, as células foram estimuladas com 0,1 µg/mL LPS (Sigma, *Escherichia coli* 0128:B12, Cat. N° L2887) por 24 horas. A viabilidade da célula foi determinada com o uso do ensaio luminescente CellTiter-Glo (Promega, Cat. N° G7571 (G755/G756A)) de acordo com as instruções do fabricante. A quantidade de TNF-α secretado no sobrenadante da cultura celular foi determinada com o uso do Kit de Cultura de Tecido Humano 9-Plex Pró-inflamatório (MSD, Cat. N° K15007B) de acordo com as instruções do fabricante. Como exemplo, o Composto de

Exemplo 11 e o Composto de Exemplo 12 têm atividade $\leq 1 \mu\text{M}$.

Secreção *in vitro* de células dendríticas humanas (DCs) de interleucina (IL)-23 induzida por TLR-4/TLR-7

[00285] O efeito dos compostos inventivos da fórmula geral (I) na produção induzida da citocina IL-23 pró-inflamatória que tem uma função essencial para a geração de células TH-17 foi examinado em DCs humanos. Afirma-se que as células TH-17 têm uma função crucial na patogênese de distúrbios como artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Bekhterev (espondilite anquilosante) ou ainda esclerose múltipla (Lubberts, Nat. Rev. Rheumatol., 2015; Marinoni et al., Auto. Immun. Highlights, 2014; Isailovic et al., J. Autoimmun., 2015; Staschke et al., J Immunol., 2009). Para detectar o efeito dos compostos inventivos na produção de IL-23, os monócitos primários humanos (isolados a partir de PBMCs humanos com o uso da separação magnética [Miltenyi Biotech, Monocyte Isolation Kit, Cat. Nº 130-091-153] e pela adição dos fatores de crescimento (GM-CSF humano recombinante [PeproTech, Cat. Nº 300-03] e IL-4 [PeproTech, Cat. Nº 200-04]) em meio completo (VLE (endotoxina muito baixa) RPMI 1640 [Biochrom AG, Cat. Nº FG1415], 10% Soro Bovino Fetal (FBS) [Gibco, Cat -Nº 10493-106]; 50 μM β -mercaptoetanol (Gibco, Cat. Nº 31350], 50 U/mL de penicilina e estreptomicina [Gibco, Cat. Nº 15140-114]) foram diferenciados na cultura durante 6 dias para DCs. Após os DCs terem sido cultivados, eles foram suspensos novamente no meio completo e semeados em uma densidade celular de 2×10^5 células/poço em uma placa de 96 poços (Costar, Cat. Nº 3599). Os compostos inventivos foram submetidos à diluição serial em um volume constante de 100% de DMSO e usados no ensaio em 9 concentrações diferentes no intervalo de 10 μM a 1 nM. Foi garantido aqui que a concentração de DMSO presente foi sempre 0,1% de DMSO para cada uma das 9 concentrações usadas. Houve uma pré-

incubação de 30 minutos dos DCs com os compostos inventivos. Assim, os DCs foram estimulados a produzir o IL-23 pela adição de 10 ng/mL de LPS (Sigma, serótipo *Escherichia coli* 0127:B8, Cat. N° L3129) (ligando TLR4) e 2,5 µg/mL de TLR-7/8 ligando R848 (Invivogen, Cat. N° tlr-r848-5), ativam a via de sinalização mediada por IRAK4, em uma incubadora (37°C, 95%rH, 5% CO₂) por 24 horas. Após o tempo de incubação de 24 horas, os sobrenadantes foram cultivados e analisados com o uso de um hIL-23 ELISA comercialmente disponível (eBiosciences, Cat. N° 88-7237-88), que foi conduzido de acordo com as instruções do fabricante. Os resultados da inibição de IL-23 nos DCs humanos são mostrados como exemplo pelo Composto de Exemplo 12 na Figura 1.

Produção de células dendríticas plasmacitoides humanas (pDCs) *in vitro* de IFN α induzida por TLR-7/8- ou TLR-9

[00286] Com a ajuda desse teste, o efeito dos compostos inventivos da fórmula geral (I) na produção de IFN α (interferon-alfa) em pDCs humanos, uma citocina fundamental na patogênese do lúpus eritematoso sistêmico (Mathian et al., *Arthritis Rheum*, 2009; Crow M.K., *Rheum Dis Clin N Am*, 2010), pode ser estudado. Para essa finalidade, os PBMCs humanos foram isolados de todo o sangue conforme descrito acima e os DCs (pDCs) plasmacitoides foram isolados a partir do kit de separação de células comercialmente disponível (Miltenyi Biotech, Kit de Isolamento de Células Dendríticas Plasmacitoides II, Cat. N° 130-097-415). Os pDCs obtidos foram suspensos novamente em meio completo (RPMI 1640 + GlutaMax [Gibco, Cat. N° 61870-010] complementado com 10% de FBS [Gibco, Cat. N° 10493-106] e 50 U de penicilina/estreptomicina [Gibco, Cat. N° 15140-114]) e semeados em uma densidade celular de 5x10⁴ células/poço em uma placa de microtitulação de 96 poços (Costar, Cat. N° 3599). Os compostos inventivos foram submetidos à diluição

serial em um volume constante de 100% de DMSO e usados no ensaio em 9 concentrações diferentes no intervalo de 10 μ M a 1 nM. Foi garantido que a concentração de DMSO presente foi sempre 0,1% de DMSO para cada uma das 9 concentrações testadas. Houve uma pré-incubação de 30 minutos dos pDCs com os compostos inventivos. Os pDCs foram estimulados com um ligando TLR7/8 (imiquimod, R837, Invivogen, Cat. N^o tlr1-imq) ou com um ligando TLR-9 (CPG-A, ODN2216, Invivogen, Cat. N^o tlr1-2216-1) e isso levou à ativação das vias de sinalização mediadas por IRAK4. Após a incubação por 24 horas, os sobrenadantes de cultura celular foram removidos e analisados com o uso de um IFN α ELISA humano comercialmente disponível (IFNalpha Multi-Subtype ELISA Kit, pbl Assay Science, Cat. N^o41105-1). Os resultados da inibição de IFN α em DCs plasmacitoides humanos são mostrados como exemplo pelo Composto de Exemplo 12 na Figura 2.

Modelo *in vivo* de inflamação mediada por TLR

[00287] Os compostos inventivos da fórmula geral (I) foram examinados por sua eficácia *in vivo* em um modelo de inflamação mediada por TLR *in vivo*. Esse modelo de mecanismo particularmente mostra o efeito potencial dos compostos inventivos nos distúrbios mediados por TLR4, uma vez que um modelo de inflamação mediada por LPS foi usado. Neste modelo, fêmeas de camundongo Balb/c (cerca de 8 semanas de vida; Charles River Laboratories, Alemanha) foram divididas em grupos de 5 animais cada. O grupo de controle foi tratado com o veículo no qual a substância foi dissolvida (veículo de substância) e também com o veículo no qual o LPS foi dissolvido. Os grupos de tratamento de substância, assim como o grupo de controle positivo receberam 0,2 mg LPS/kg de peso corporal (Sigma, Cat. N^o L4391) (lipopolissacarídeos do *E. coli* 0111:B4) intraperitoneal (i.p.). Além disso, o grupo de controle positivo foi tratado com o veículo de

substância descrito acima. A substância foi administrada oralmente 16 horas antes da indução da inflamação com a administração de LPS. Para examinar o efeito dos compostos inventivos na inflamação, as amostras de sangue foram levadas dos animais após 1,5 horas. A concentração de citocinas específicas no plasma foi determinada com o uso do Kit de Cultura de Tecido 7-Plex Pró-inflamatório de Rato (MSD, Cat. Nº K15012B) de acordo com as instruções do fabricante. Os inibidores de IRAK4 são eficientes no modelo de inflamação mediado por TLR. A Figura 3 mostra a quantidade de TNF- α no plasma, que é reduzida de uma maneira dependente da dose pela administração do Composto de Exemplo 11 em comparação com a concentração induzida por LPS.

Modelo *in vivo* de inflamação mediada por IL-1 β

[00288] Para avaliar a eficácia potencial dos compostos inventivos da fórmula geral (I) nos distúrbios mediados por IL-1 β , o IL-1 β foi administrado i.p. em fêmeas de camundongo Balb/c (cerca de 8 semanas de vida, Charles River Laboratories, Alemanha) e o efeito dos compostos inventivos na secreção de citocina mediada por IL-1 β foi examinado. Havia 5 animais em cada grupo. O grupo de controle foi tratado com os veículos usados para dissolver a substância e o IL-1 β . Os grupos de tratamento de substância e o grupo de controle positivo foram administrados com 90 μ g de IL-1 β /kg de peso corporal i.p. (R&D, Cat. Nº 401-ML/CF). A substância ou seu veículo no grupo de controle positivo foi administrado 6 horas antes da administração de IL-1 β . 2 horas após a administração do IL-1 β , o TNF- α foi determinado no plasma isolado do sangue com o uso do Kit de Cultura de Tecido 7-Plex Pró-inflamatório de Rato (MSD, Cat. Nº K15012B) de acordo com as instruções do fabricante. A administração de IL-1 β levou a uma concentração elevada de plasma de TNF- α que foi inibida pelo tratamento com os compostos de Exemplo 11 e 12. Isso é ilustrado

pela Figura 4.

Modelo de artrite *in vivo* induzido por adjuvante

[00289] Para determinar a atividade anti-inflamatória dos compostos inventivos da fórmula geral (I), eles foram examinados por sua eficácia *in vivo* em um modelo de artrite. Para essa finalidade, ratos Lewis (cerca de 100 a 125 g, Charles River Laboratories, Alemanha) receberam 100 µl da solução de um adjuvante completo de Freund (CFA) (*M. tuberculosis* H37Ra [Difo Lab, Cat. Nº -231141] dissolvida em adjuvante incompleto de Freund [Difco Lab, Cat. Nº -263910]) no topo da cauda por via subcutânea no dia 0. Havia n = 8 ratos em cada grupo. Um grupo de controle saudável e um grupo de controle de doença foram incluídos no estudo. Cada grupo de controle recebeu um tratamento p.o. somente com o veículo da substância de teste. O tratamento com diferentes dosagens da substância de teste foi conduzido de uma maneira preventiva, ou seja, começando no dia 0, por administração oral. No dia 0, a condição inicial dos animais foi adicionalmente determinada em termos de pontuação da atividade da doença (classificação da gravidade da artrite com base em um sistema de pontos). Nesse momento, os pontos foram atribuídos de acordo com a extensão da inflamação nas articulações de 0 a 4 quanto à presença de um eritema, incluindo inchaço nas articulações (0 = nenhum; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = nítido; 4 = grave) para as patas traseiras e adjacências. Para determinar a eficácia anti-inflamatória dos compostos, a atividade da doença dos animais foi pontuada conforme a pontuação da atividade da doença que começou no dia 8, quando os animais exibiram os primeiros sinais de artrite e, subsequentemente, 3 vezes por semana, até o final (dia 20). A análise estatística foi realizada com o uso da análise de variação de fator único (ANOVA) e por comparação com o grupo de controle por meio da análise comparativa múltipla (teste de Dunnett).

[00290] A administração s.c. de CFA nos ratos leva à artrite aguda com inflamação nítida nas articulações em ratos. Essa artrite induzida foi inibida pelo tratamento com o Composto de Exemplo 11. Isso é ilustrado pela Figura 5.

Modelo *in vivo* de artrite induzida por anticorpos de colágeno em camundongo

[00291] O efeito anti-inflamatório dos compostos inventivos da fórmula geral (I) foi examinado em um modelo de artrite murina adicional. Para essa finalidade, as fêmeas de camundongo Balb/c (cerca de 9 semanas de vida, Charles River Laboratories, Kingston, Canadá) receberam injeção intravenosa no dia 0 de 200 µl de um coquetel de anticorpos de colágeno (10 mg/mL; ArthritoMab, MD Bioproducts) na veia da cauda (exceto para o grupo de controle saudável incluído no estudo). No dia 6, esses camundongos receberam então uma injeção intraperitoneal adicional de 200 µl de LPS. Havia n = 10 camundongos em cada grupo. Um grupo de controle saudável e um grupo de controle de doença foram incluídos no estudo. Cada grupo de controle recebeu um tratamento p.o. somente com o veículo da substância de teste. O tratamento com diferentes dosagens da substância de teste foi conduzido de uma maneira preventiva, ou seja, começando no dia 0, por administração oral. Com o andamento do experimento, a extensão da doença foi pontuada com base em um sistema de pontuação conforme os pontos da atividade da doença nas quatro patas. Nessa atribuição de pontos, nenhum ponto foi atribuído para uma pata saudável, enquanto que os pontos de 1 [inflamação moderada, por exemplo, do(s) dedo(s)] a 4 [inflamação severa, se estendendo pela pata inteira] foram atribuídos em cada caso para a extensão específica da inflamação nas articulações que surgiu desde os dedos, passando pelas articulações do metatarso, até as articulações do tornozelo, conforme explicado a

seguir:

- 0 = normal
- 1 = eritema e inchaço leve limitado ao tarso ou tornozelo ou dedos
- 2 = eritema e inchaço leve se estendendo desde o tornozelo até o metatarso (2 segmentos)
- 3 = eritema e inchaço moderado se estendendo desde o tornozelo até as articulações do metatarso
- 4 = eritema e inchaço grave abrangendo o metatarso, o pé e os dedos

[00292] Para esse parâmetro, a condição inicial foi determinada com antecipação de um dia do início do experimento (dia -1) e essa pontuação da atividade da doença foi subsequentemente atribuída três vezes por semana do dia 8 em diante. A análise estatística foi realizada com o uso da análise de variação de fator único (ANOVA) e por comparação com o grupo de controle por meio da análise comparativa múltipla (teste de Dunnett).

[00293] A administração i.v. de um coquetel de anticorpos de colágeno em camundongos, incluindo a administração i.p. subsequente de LPS, leva à artrite aguda com inflamação nítida nas articulações. Essa artrite induzida foi inibida pelo tratamento com o Composto de Exemplo 12. Isso é ilustrado pela Figura 6.

Modelo *in vivo* de rato NASH

[00294] Para induzir o NASH de maneira experimental, 200 µg de estreptozotocina (STZ; Sigma-Aldrich, USA) é injetada de forma subcutânea em 45 camundongos machos C57BL/6 de 2 dias de vida. Iniciando em 4 semanas de idade, esses animais são alimentados ad libitum com uma dieta rica em gordura (HFD; 57 cal% de gordura, #HFD32 de CLEA, Japão). Na idade de 6 semanas, os animais são separados aleatoriamente em 3 grupos (15 animais por grupo).

Enquanto um dos grupos não recebe nenhum tratamento, os outros 2 grupos são tratados diariamente, por via oral, com veículo ou substância de teste por 4 semanas. Após o tratamento de 4 semanas, todos os animais são sacrificados sem dor, sob anestesia, e os fígados são removidos e reparados para o estudo histológico na solução de Bouin (H. Denk, "Fixierung histologischer Präparate" [Fixing of Histological Preparations], em: P. Böck (ed.): "Romeis Mikroskopische Technik" [Romei's Microscopy Techniques], Urban & Schwarzenberg, Munich-Vienna-Baltimore 1989, 17ª edição, página 97, ISBN 3-541-11227-1). Depois disso, amostras do fígado são incorporadas em parafina e seções de parafina de 5 µm de espessura são produzidas. As seções histológicas de cada fígado são coloridas a) para a determinação da pontuação da atividade de NAFLD (NAS) com hematoxilina-eosina (HC) e b) para a determinação de fibrose hepática com o vermelho Picro-Sirius (Waldeck, Alemanha). A pontuação da atividade de NAFLD é determinada nas seções de hematoxilina-eosina com base nos critérios recomendados pela D.E. Kleiner et al., *Hepatology* 41 (2005), 1313-1321 (Tabela 1). Para a quantificação histológica das áreas fibróticas, 5 fotos digitais (DFC280; Leica, Alemanha) são tiradas de cada seção em ampliação microscópica de 200 vezes e a porcentagem de fibrose é determinada com o uso do Software ImageJ (National Institute of Health, EUA).

Modelo *in vivo* de camundongo db/db

[00295] 30 camundongos machos db/db de 8 semanas de vida são usados. Esse modelo é bem aceito quanto à obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (Aileen JF King; The use of animal models in diabetes research; *British Journal of Pharmacology* 166 (2012), 877–894). Durante o experimento, os animais recebem uma dieta padrão (RM1(E) 801492, SDS) e água de torneira ad libitum. Os animais são separados aleatoriamente em 3 grupo (10 animais por grupo) e

tratados oralmente com a substância de teste por 6 semanas. Durante o período de estudo, o sangue é tirado dos animais em diferentes períodos (antes do início do tratamento, 3 semanas após o início do tratamento e 2 dias antes do fim do tratamento) para determinar os parâmetros de sensibilidade à insulina (por ex., HbA1c, conteúdo de glucose, conteúdo de insulina). Além disso, um OGTT (teste oral de tolerância à glucose) como parâmetro de determinação de sensibilidade à insulina é conduzido 1 dia antes do início do tratamento e 2 dias após o fim do tratamento. Além disso, o índice de HOMA-IR (nível de insulina em jejum (mU/l) * nível de glucose em jejum (mmol/l) / 22,5) é calculado.

Modelo de xenotransplante *in vivo* associado ao linfoma em células B [00296] A atividade antitumoral dos compostos inventivos da fórmula geral (I) é estudada em modelos murinos de xenotransplante. Para essa finalidade, fêmeas de camundongos C.B-17 SCID recebem implantes por via subcutânea de linhagens de células humanas de linfoma de célula B, por ex., TMD-8. Em um tamanho médio do tumor de 20 a 30 mm², o tratamento oral monoterapêutico é iniciado com um composto inventivo ou por administração de um composto inventivo em combinação com uma terapia padrão, cada um administrado oralmente. Entretanto, os animais são separados aleatoriamente com antecipação. O tratamento é finalizado assim que o grupo de controle não tratado apresenta tumores grandes. O tamanho do tumor e o peso corporal são determinados três vezes por semana. As diminuições de peso corporal são uma avaliação da toxicidade relacionada ao tratamento (> 10% = crítico, suspensão do tratamento até a recuperação, > 20% = tóxico, encerramento). A área do tumor é detectada por um calibrador eletrônico [comprimento (mm) x largura (mm)]. Ao final do estudo, o peso do tumor também é determinado. A eficácia antitumoral define a proporção do peso do tumor do

tratamento vs. controle (T/C) [peso do tumor do grupo de tratamento no dia x/peso do tumor do grupo de controle no dia x] ou a proporção da área do tumor do tratamento vs. controle [área do tumor do grupo de tratamento no dia x/área do tumor do grupo de controle no dia x]. Um composto que possui um T/C maior do que 0,5 é definido como ativo (eficaz). A análise estatística é realizada com o uso da ANOVA de fator único e por comparação com o grupo de controle por meio da análise comparativa por pares (teste de Dunnett).

[00297] Figura 1: Inibição de IL-23 em DCs gerados por monócitos humanos por Composto de Exemplo 12. Os dados são mostrados como valores médios com desvios padrões.

[00298] Figura 2: Inibição de INF- α em (A) imiquimod (R837) ou (B) DCs plasmacitoides humanos estimulados por CpG-A por Composto de Exemplo 12. Os dados são mostrados como valores médios com desvios padrões.

[00299] Figura 3: O tratamento de uma inflamação induzida por LPS com Composto de Exemplo 11 leva a uma quantidade reduzida de TNF- α secretado. Os dados são mostrados como valores médios com desvios padrões.

[00300] Figura 4: O tratamento de uma inflamação induzida por IL-1 β com os Compostos de Exemplo 11 (à esquerda) e 12 (à direita) leva a uma redução dependente da dose da quantidade de TNF- α secretado. Os dados são mostrados como valores médios com desvios padrões.

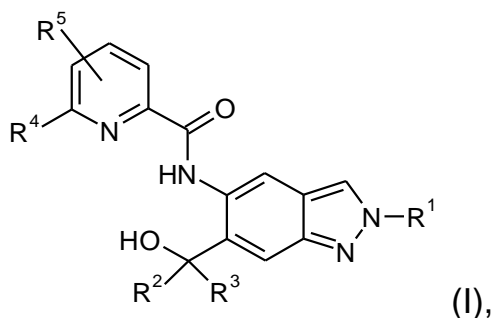
[00301] Figura 5: Efeitos anti-inflamatórios dos Compostos de Exemplo 11 em um modelo de animal com artrite reumatoide (modelo de rato induzido por adjuvante). Inibição significativa e dependente da dose de inflamação nas articulações reumáticas medidas com base na pontuação da atividade da doença. Os dados correspondem aos valores médios + desvios padrões. Análise de variação da ANOVA de

fator único com a análise comparativa múltipla subsequente com o grupo de controle CFA por meio do teste de Dunnett; *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001.

[00302] Figura 6: Efeitos anti-inflamatórios do Composto de Exemplo 12 em um modelo de animal com artrite reumatoide (modelo de camundongo induzido por anticorpos de colágeno). Inibição significativa e dependente da dose de inflamação nas articulações reumáticas medidas com base na pontuação da atividade da doença. Os dados correspondem aos valores médios + desvios padrões. Os significados estatísticos entre os grupos de controle de anticorpos de colágeno (AK) e de tratamento foram calculados por meio da análise de variação ANOVA de fator único com a análise comparativa múltipla subsequente (teste de Dunnett) (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001; ****p < 0,0001).

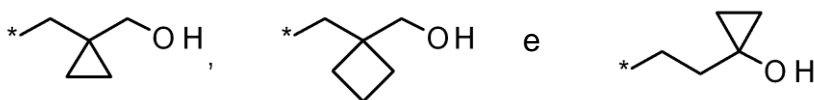
REIVINDICAÇÕES

1. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a Fórmula Geral (I)



na qual:

R^1 é C_1 - C_6 -alquil, no qual o grupo de C_1 - C_6 -alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou diferentemente por halogênio, hidroxil, um C_3 - C_6 -cicloalquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído, ou um grupo R^6 ou R^8O , ou um grupo selecionado de:



nas quais * representa o local de ligação do grupo citado do restante da molécula;

R^2 e R^3 sempre têm a mesma definição e são hidrogênio ou C_1 - C_6 -alquil;

R^4 é halogênio, ciano, um C_1 - C_6 -alquil não substituído ou substituído de maneira única ou múltipla, idêntica ou diferente ou um C_3 - C_6 -cicloalquil não substituído ou substituído de maneira única ou múltipla, idêntica ou diferente, e os substituintes são selecionados a partir do grupo de halogênio e hidroxil;

R^5 é hidrogênio, halogênio ou um C_1 - C_6 -alquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído;

R^6 é um heterociclo saturado monocíclico não substituído ou mono- ou di-metil-substituído que tem 4 a 6 átomos do anel, que contém um heteroátomo ou um heterogrupo a partir do grupo de O, S,

SO e SO₂;

R⁸ é C₁-C₆-alquil, no qual o grupo de C₁-C₆-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou diferentemente por halogênio; e os sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

R¹ é C₁-C₆-alquil, no qual o grupo de C₁-C₆-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou diferentemente por flúor, hidroxil ou um grupo de R⁶ ou R⁸O;

R² e R³ sempre apresentam a mesma definição e são hidrogênio ou C₁-C₃-alquil;

R⁴ é halogênio, ciano ou C₁-C₃-alquil, no qual o grupo de C₁-C₃-alquil é não substituído ou mono- ou polissubstituído identicamente ou diferentemente por halogênio ou hidroxil;

R⁵ é hidrogênio, flúor, cloro ou C₁-C₃-alquil;

R⁶ é oxetanil ou tetra-hidrofuranil;

R⁸ é um grupo C₁-C₄-alquil não substituído ou um grupo C₁-C₄-alquil tri-flúor-substituído.

3. Compostos, de acordo com a Reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que R⁴ é difluorometil, trifluorometil ou metil.

4. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que R⁵ é hidrogênio ou flúor.

5. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados pelo fato de que R² e R³ são hidrogênio ou metil.

6. Compostos, de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que:

R¹ é C₂-C₆-alquil, no qual o grupo de C₂-C₆-alquil é não substituído ou o grupo de C₂-C₆-alquil é mono-, di- ou tri-flúor-substituído ou o grupo de C₂-C₆-alquil é monossubstituído por hidroxil, R⁶ ou R⁸O, ou R¹ é um grupo C₁-C₃-alquil oxetanil-substituído;

R² e R³ sempre apresentam a mesma definição e são hidrogênio ou metil;

R⁴ é um grupo de C₁-C₃-alquil não substituído ou mono- ou poli-halogênio-substituído ou um grupo de C₁-C₃-alquil substituído por um grupo de hidroxil ou um C₁-C₃-alquil substituído por um grupo de hidroxil e três átomos de flúor;

R⁵ é hidrogênio, flúor ou C₁-C₃-alquil,

R⁸ é C₁-C₄-alquil, no qual o grupo de C₁-C₄-alquil é não substituído ou mono- ou di- ou tri-flúor-substituído.

7. Compostos, de acordo com a reivindicação 6, caracterizados pelo fato de que:

R¹ é um grupo de C₂-C₅-alquil substituído por hidroxil ou C₁-C₃-alcóxi ou trifluorometóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi ou trifluorometil ou é um grupo de oxetan-3-il-substituído C₁-C₂-alquil;

R² e R³ sempre apresentam a mesma definição e são hidrogênio ou metil;

R⁴ é metil, etil, trifluoro-C₁-C₃-alquil, difluoro-C₁-C₃-alquil, hidróximetil, 1-hidróxietil, 2-hidróxipropan-2-il e 2,2,2-trifluoro-1-hidróxietil;

R⁵ ser hidrogênio, flúor ou metil.

8. Compostos, de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo fato de que:

R¹ é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxibutil, 3-metóxiopropil, 3-hidróxiopropil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluoro-metóxiopropil, 2-metóxietil ou 2-hidróxietil;

R² e R³ são metil ou hidrogênio;

R⁴ é difluorometil, trifluorometil ou metil;

R⁵ é hidrogênio ou flúor.

9. Compostos de acordo com a reivindicação 8, caracterizados pelo fato de que:

R¹ é 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxibutil, 3-hidróxi-2-metilpropil ou 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil;

R² e R³ são metil;

R⁴ é difluorometil ou trifluorometil;

R⁵ é hidrogênio.

10. Compostos, de acordo com a reivindicação 8, caracterizados pelo fato de que:

R¹ é 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-hidróxibutil, 3-hidróxi-2-metilpropil ou 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil;

R² e R³ são metil;

R⁴ é metil;

R⁵ é flúor, sendo que R⁵ está na posição orto para R⁴.

11. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizados pelo fato de que são como segue:

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(2-metóxietyl)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[6-(Hidróximetil)-2-(2-metóxietyl)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(3-metóxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[6-(Hidróximetil)-2-(3-metóxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[2-(2-Hidróxietyl)-6-(2-hidróxiopropan-2-il)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[6-(2-Hidróxiopropan-2-il)-2-(3-hidróxiopropil)-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[2-(2-Hidróxietil)-6-(hidróximetil)-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[6-(Hidróximetil)-2-(oxetan-3-ilmetil)-2H-indazol-5-il]-6-

(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-[2-(3-Hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-2H-indazol-5-

il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

6-(Difluorometil)-N-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxipropan-

2-il)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida

6-(Difluorometil)-N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-2-(3-hidróxipropil)-

2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida

N-[6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-(4,4,4-trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]-

6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-{6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-[3-(trifluorometóxi)propil]-2H-

indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

N-{6-(2-Hidróxipropan-2-il)-2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)propil]-2H-

indazol-5-il}-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida

5-Fluoro-N-[2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-2H-

indazol-5-il]-6-metilpiridina-2-carboxamida

N-[2-(3-Hidróxi-3-metilbutil)-6-(2-hidróxipropan-2-il)-2H-indazol-5-

il]-6-metilpiridina-2-carboxamida

6-(2-Hidróxipropan-2-il)-N-[6-(2-hidróxipropan-2-il)-2-(4,4,4-

trifluorobutil)-2H-indazol-5-il]piridina-2-carboxamida

N-{2-[2-(1-Hidróxiciclopropil)etil-6-(2-hidróxipropan-2-il)-2H-

indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida.

12. Uso de um composto que apresenta a Fórmula Geral (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento.

13. Uso, de acordo com a Reivindicação reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o medicamento ser é usado para tratamento e/ou profilaxia de distúrbios neoplásicos, distúrbios dermatológicos, distúrbios ginecológicos, distúrbios cardiovasculares, distúrbios pulmonares, distúrbios oftalmológicos, distúrbios neurológicos, distúrbios metabólicos, distúrbios hepáticos, distúrbios inflamatórios, distúrbios autoimunes e dor.

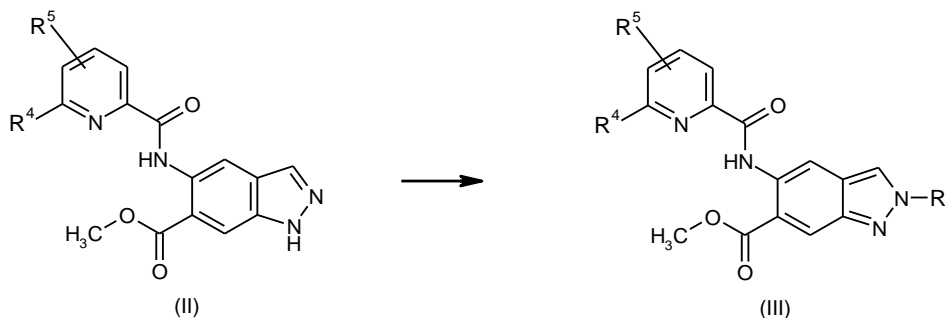
14. Uso de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que o medicamento é usado para tratamento e/ou profilaxia de linfoma, degeneração macular, psoríase, lúpus eritematoso, esclerose múltipla, DPOC, gota, NASH, fibrose hepática, resistência à insulina, síndrome metabólica, espondiloartrite e artrite reumatoide, endometriose e dor relacionada à endometriose e outros sintomas associados à endometriose, como dismenorreia, dispareunia, disúria e disquesia.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que o medicamento é usado para tratamento e/ou profilaxia de dor, incluindo dor aguda, crônica, inflamatória e neuropática, preferencialmente de hiperalgesia, alodinia, dor causada por artrite, tal como osteoartrite, artrite reumatoide e espondiloartrite, dor pré-menstrual, dor associada à endometriose, dor pós-operatória, dor causada por cistite intersticial, síndrome da dor regional complexa, neuralgia trigeminal, dor causada por prostatite, dor causada por lesões na medula espinhal, dor induzida por inflamação, dor lombar, dor por câncer, dor associada à quimioterapia, neuropatia induzida pelo tratamento do HIV, dor induzida por queimadura e dor crônica.

16. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende um composto da Fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em combinação com um excipiente

inerte, não tóxico farmacologicamente adequado.

17. Processo para a preparação de compostos da Fórmula Geral (III), caracterizado pelo fato de que é a partir dos compostos da Fórmula Geral (II)



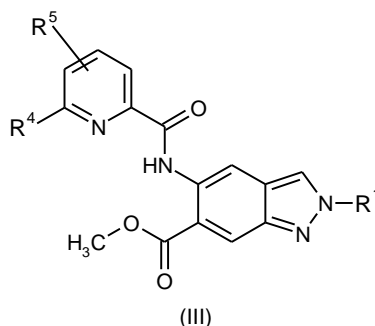
nas quais:

R^1 é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-metóxiopropil, 3-hidróxiopropil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluorometóxiopropil, 2-metóxi-etil ou 2-hidróxi-etil;

R^4 é difluorometil, trifluorometil ou metil;

R^5 é hidrogênio ou flúor; pela reação do (II) com alquil haletos substituídos adequadamente ou alquil 4-metilbenzenosulfonatos na presença de carbonato de potássio.

18. Compostos, caracterizados pelo fato de que apresentam a Fórmula Geral (III)



na qual:

R^1 é 4,4,4-trifluorobutil, 3-hidróxi-3-metilbutil, 3-metóxiopropil, 3-hidróxiopropil, 3-hidróxi-butil, 3-hidróxi-2-metilpropil, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil, 3-trifluoro-metóxiopropil, 2-metóxi-etil, 2-hidróxi-etil ou 2-(1-hidróxiciclopropil)etil;

R⁴ é difluorometil, trifluorometil ou metil; e

R⁵ é hidrogênio ou flúor; e sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos.

19. Compostos da Fórmula Geral (III), caracterizados pelo fato de que são como segue:

metil 5-{{(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbonil}amino}-2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-2H-indazol-6-carboxilato, e

metil 2-(3-hidróxi-3-metilbutil)-5-{{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]carbonil}amino}-2H-indazol-6-carboxilato.

Figura 1:

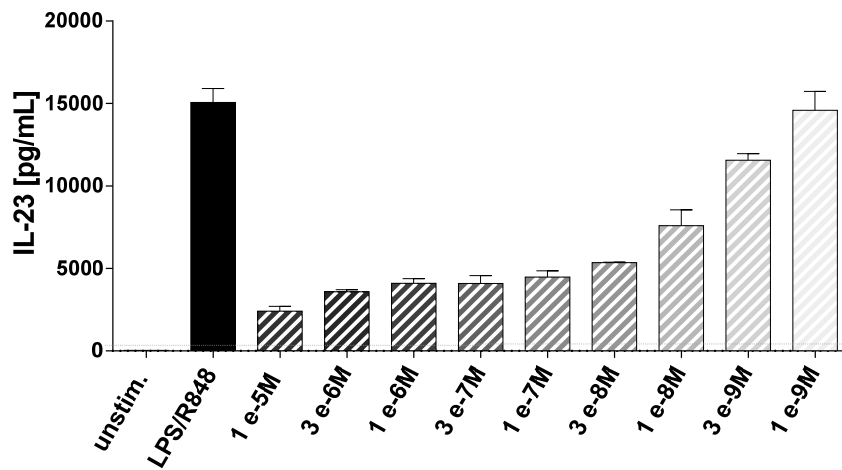
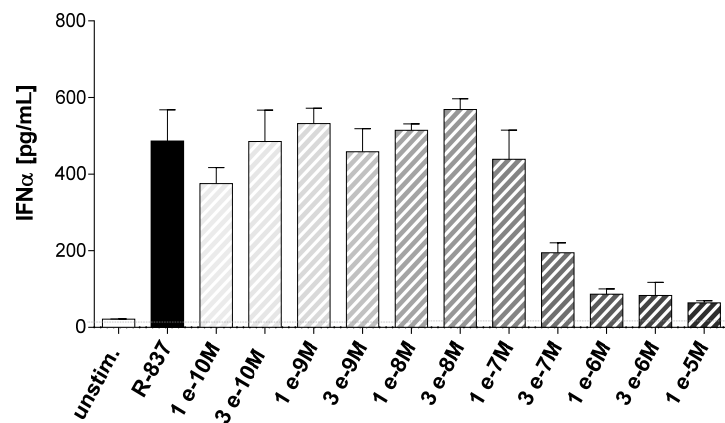


Figura 2:

A



B

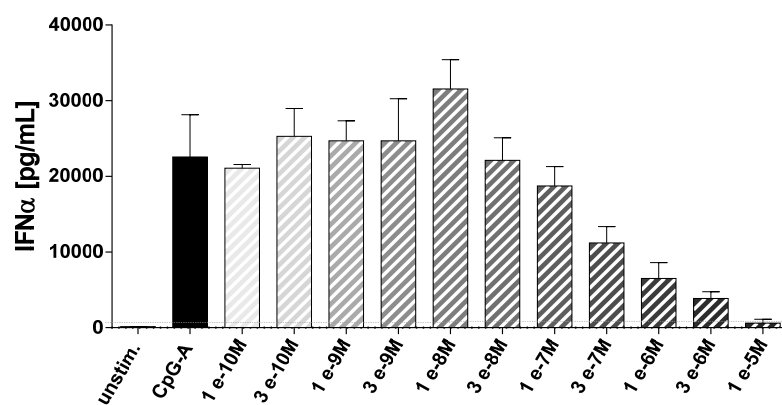


Figura 3:

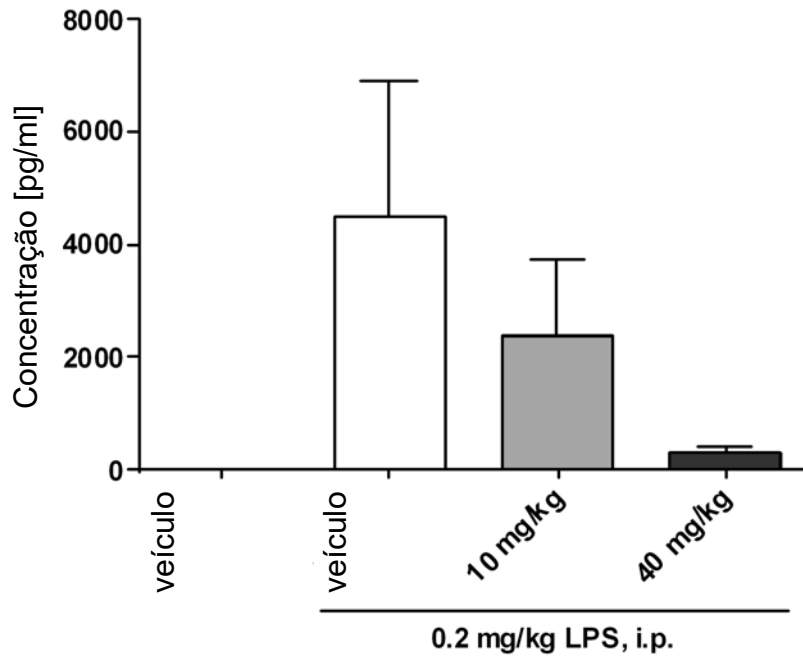


Figura 4:

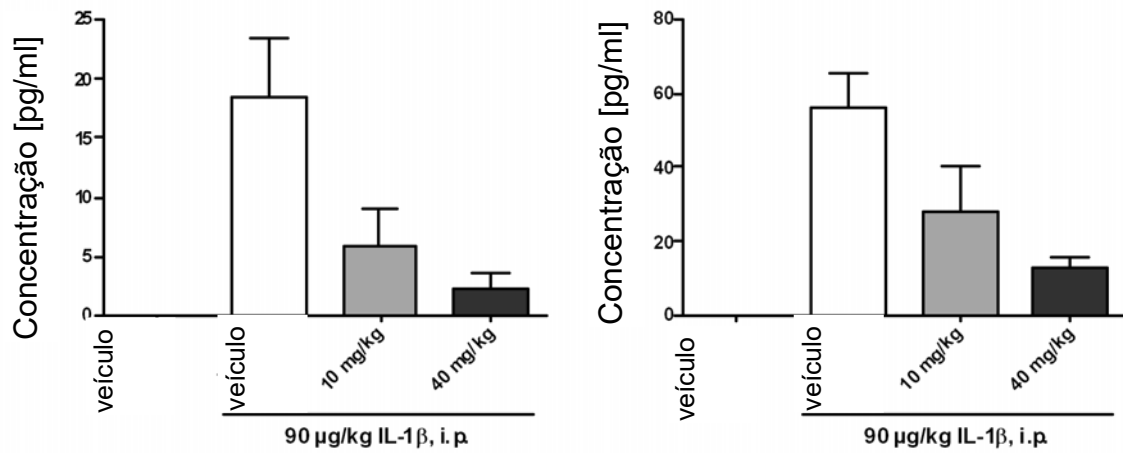


Figura 5:

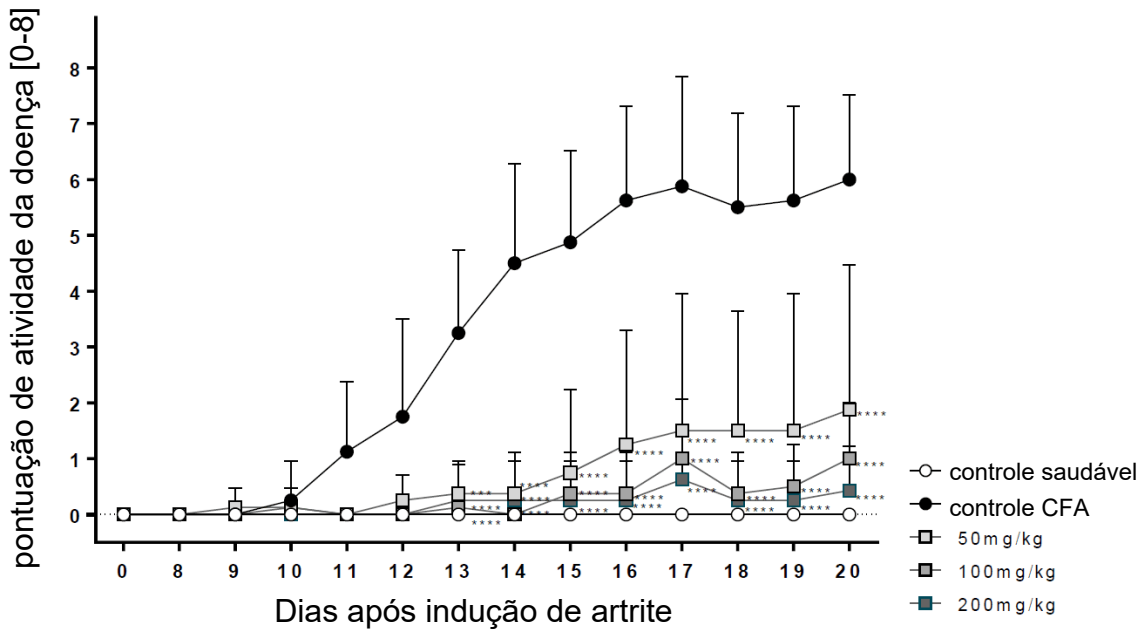


Figura 6:

