



CSA674080



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-120874

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "COMPUESTOS DE IMIDAZO [1,2-a] PIRIDINA COMO
INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA RECEPTORA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CO7D 471/04

71. SOLICITANTE ARRAY BIOFARMA INC

DOMICILIO BOULDER, COLORADO, ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

25 007 2009

(FORMA P 10)

7, No 10/10. Ecl. Ind
- 7004

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120874-00000-0000

Fecha: 2009-10-27 15:56:45 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 192

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ARRAY BIOPHARMA INC.**

Dirección: 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Colorado, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **ALLEN, Shelley; GRESCHUK, Julie, Marie; KALLAN, Nicholas, C.; MARMSÄTER, Fredrik, P.; MUNSON, Mark, C.; RIZZI, James, P.; ROBINSON, John, E.; SCHLAGTER, Stephen, T.; TOPALOV, George, T.; ZHAO, Qian y LYSSIKATOS, Joseph, P.**

Dirección: 4033 South County Road 29, Loveland, Colorado 80537; 1679 Leyner Drive, Erie, Colorado 80516; 4651 Dapple Lane, Boulder, Colorado 80301; 88 Misty Vale Court, Boulder, Colorado 80502; 562 West Willow Court, Louisville, Colorado, 80027; 7180 Longview Drive, Longmont, Colorado 80503; 10494 Ouray Street, Commerce City, Colorado 80022; 3151 11th Street, Boulder, Colorado 80304; 1697 Reliance Circle, Superior, Colorado 80027; 3919 S. Torreys Peak Drive, Superior Colorado 80027; 42 Alta Avenue, Piedmont, California 94611, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/058395

Fecha: 27/03/08

Publicación Internacional No. WO 2008/124323 A1

Fecha: 16/10/08

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA RECEPTORA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

03/04/07

(31) Número de Solicitud

60/909,857

⑨

Comprobante de Pago No. 09-66,377

Fecha: 07/09/09

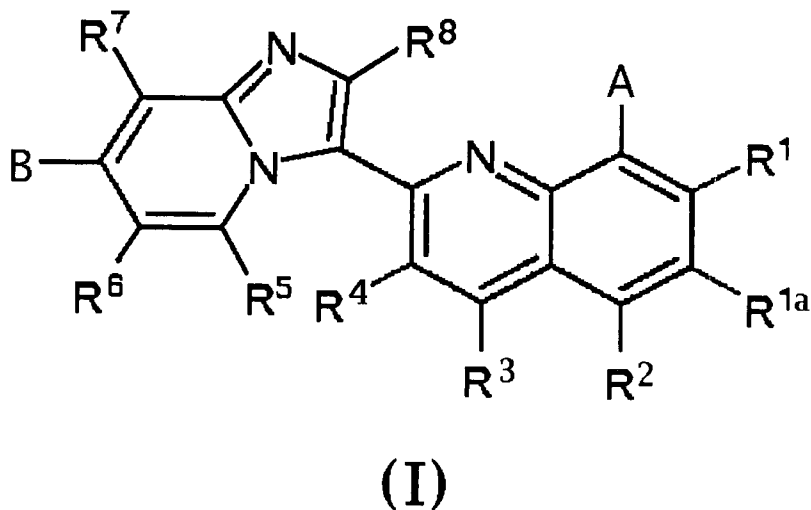
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-120874- -00000-0000

Fecha: 2009-10-27 15:56:45

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 192

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,377

FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463554	07/09/2009	19,204,360.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-05-010-302
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado en Boulder, Colorado, EUA

Firma: (ilegible)

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Mi comisión expira el 10/13/07

Jane F. Platt
Notario Público
Estado de Colorado

(Sello)

APOSTILLA

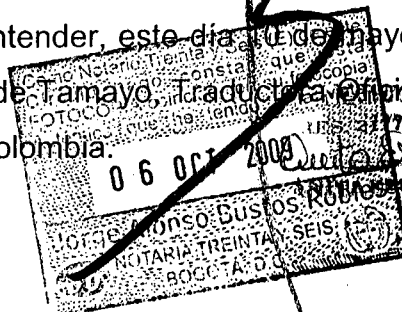
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jane F. Platt
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Jane F. Platt, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 27 de abril de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 115984
9. Sello/Estampilla
Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de mayo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2477 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

44331

Antalcsa

ACIA FIANZA A RECE DE
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

06 OCT 2009
Jorge Alonso Bustos Robles
NOTARIA PRENDA Y SEIS
BOGOTÁ D.C.

A 10:43

JEFE DE REALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by JANE F PLATT
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the JANE F PLATT, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 27th day of April, 2006
6. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
7. Certificate Number 115984.
8. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Ginette Dennis



Poder

Los abajo firmados,

ARRAY BIOPHARMA, INC.

con domicilio en

**3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado _____

Firma _____

Power of Attorney

The undersigned,

ARRAY BIOPHARMA, INC.

domiciled at

**3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Boulder, Colorado USA

Given and signed this *17 April 2006*

Signature _____



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estado de Colorado {ss
 Condado de Boulder
 Hoy 19 de Abril de 200 6 compareció
John R. Moore, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente, Asesor legal
General de Array Biopharma Inc
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware, USA,
 domiciliada en la ciudad de Boulder
 Condado de

Estado de Colorado,
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de
Delaware,
 que el declarante está autorizado por dicha
 Compañía para conferir este poder; que el sello
 estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
 representación de la expresada Compañía, es el
 sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
 confiere este instrumento está comprendido dentro
 del de la sociedad.
 El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Boulder
 Estado de Colorado, con fecha 4 Feb. 1998 y
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notario Público.

State of Colorado {ss
 County of Boulder
 On this 19th day of April, 200 6,
 personally
 came John R. Moore
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the VP,
General Counsel of Array Biopharma
Inc., the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of Delaware, USA,
 domiciled at the City of Boulder
 County of Boulder, State of
Colorado

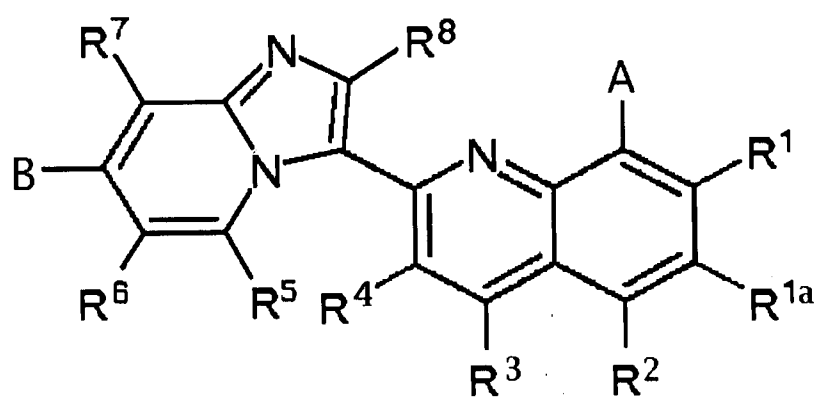
, legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; that the
 deponent is authorized by said Company to confer
 this power of attorney; that the seal affixed hereunto
 by the deponent in the name and on behalf of said
 Corporation is the corporate seal thereof; and that
 the purpose for which this instrument is granted is
 included within the corporate purposes of the
 Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
 of Incorporation of said Corporation executed at
Boulder, State of Colorado, under date of
February 4, 1998, and hereby
 certifies that under the laws of said State the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Jane F. Platt
 Notary Public.

My commission expires 10/13/07





(I)

visual y conceptual, logrando de esta manera el grado de distintividad necesario como para que estos puedan diferenciarse uno respecto del otro, y así referir un origen empresarial determinado, lo cual visto desde la perspectiva del consumidor, es suficiente como para que este los pueda diferenciar en el mercado sin confundirse, quedando de esta forma a salvo el interés de este último, y no se afecta el derecho de exclusividad que los opositores tienen sobre sus marcas. Por tanto, esta Oficina considera que los signos confrontados, como tales, analizados en conjunto y sucesivamente, no son confundibles entre sí, y pueden coexistir libremente en el mercado.

Debido a la conclusión del párrafo precedente, encontramos que no es necesario pronunciamiento alguno encaminado a demostrar la relación de productos o servicios. Pues, nada obsta para que coexistan dos marcas que identifican productos conexos o incluso idénticos, si los signos son diferentes y por ende no son susceptibles de causar riesgo de confusión o de asociación, tal como sucede en este caso.

En conclusión, esta Dirección considera procedente el registro del signo solicitado, puesto que este no se encuentra incurso en la causal de irregistrabilidad contemplada en el artículo 136, literal a), de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Declarar infundadas las oposiciones presentadas por IPSEN PHARMA S.A.S., y LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder el registro de

La marca: DUROS X (nominativa)

Para distinguir: Productos farmacéuticos y veterinarios; productos higiénicos para la medicina; sustancias dietéticas para uso médico, alimentos para bebés; emplastos, material para apósitos; material para empastar los dientes y para improntas dentales; desinfectantes; productos para la destrucción de animales dañinos; fungicidas y herbicidas; productos comprendidos en la clase 05 de la Clasificación Internacional de Niza.

Titular: JHON BARBOSA CORTES.

Dirección: Calle 16 D Bis A, No.97 - 17.

Domicilio: Bogotá D.C., Colombia.

Vigencia: Diez años contados a partir de la fecha de la presente resolución

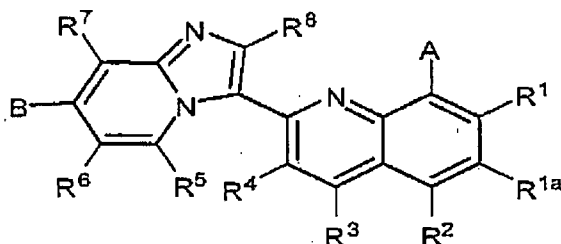
Certificado no:

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 471/04
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s):	ARRAY BIOPHARMA INC
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es):	ALLEN, Shelley; GRESCHUK, Julie, Marie; KALLAN, Nicholas, C; MARMSÄTER, Fredrik, P; MUNSON, Mark, C; RIZZI, James, P; ROBINSON, John, E; SCHLACHTER, Stephen, T; TOPALOV, George, T; ZHAO Qian y LYSSIKATOS, Joseph. P.
	60/909,857	03-04-07	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85)	Fecha límite inicio fase nacional:			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:
	Fecha de presentación de la solicitud:				16-10-08
	No. de solicitud: PCT/US2008/058395				No. publicación: WO 2008/124323 A1
(54) Título: "COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA RECEPTORA"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de general Fórmula I:



o una sal fa

I

A es -Z-(CH₂)_p-(hetCyc^{2a}), -Z-(hetCyc^{2b}), Z-R¹⁰ o Z-R¹¹;

Z es O o NH;

p es 0, 1, o 2;

hetCyc^{2a} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹;

hetCyc^{2b} es un sistema de anillo espirocíclico o heterobícíclico unido en puente de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹;

R¹⁰ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con NR'R";

R¹¹ es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono sustituido con NRR";

B es H, CN, OR^h, Ar¹, hetAr², C(O)NR'R, C(O)-hetCyc³, C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³, C(O)(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³, SR^k, SO₂N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R" o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, C(O)NRRⁿ, CH₂OH, o hetAr³;

R^{1a} es H, F, Cl o Me;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, CN o Me;

cada R⁹ es independientemente seleccionado de halógeno, CN, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR^aR^b,
-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR^aR^c, OR^a, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OR^a [opcionalmente sustituido con amino],
C(O)NR^aR^c, C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c, NHC(O)R^c, NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c, NHC(O)NR^fR^g, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr¹,
(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc¹, oxo, y C(O)₂(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada R^a es independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^b es independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CH₂hetAr⁴, (fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) -
O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

cada R^c es independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o
arilo;

cada R^e es independientemente (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada R^f y R^g es independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^h es H, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6
átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono)OH, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-S-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NRRⁿ,
hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)arilo, o (alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono)-hetAr⁵;

Rⁱ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Rⁱ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-OH;

R^k es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^m y Rⁿ son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^x y R^y son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

o R^x y R^y junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo de ciclopropilo;

Ar¹ es arilo opcionalmente sustituido con OH, O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), C(O)₂(alquilo de 1 a 6
átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NRRⁿ;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros el cual es opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6
átomos de carbono u OH;

hetCyc³ y hetCyc⁴ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con
OH o -O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

hetAr¹ y hetAr² son un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN,
CF₃, OCH₂F, OCF₃, O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), O(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), y NRRⁿ;

hetAr³ y hetAr⁴ son independientemente un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros ;

hetAr⁵ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R' y R" son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-10-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): ARRAY BIOPHARMA INC.

(72) Inventor(es) ALLEN, Shelley; GRESCHUK, Julie, Marie; KALLAN, Nicholas, C.; MARMSÄTER, Fredrik, P.; MUNSON, Mark, C.; RIZZI, James, P.; ROBINSON, John, E.; SCHLACHTER, Stephen, T.; TOPALOV, George, T.; ZHAO, Qian y LYSSIKATOS, Joseph. P.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/909,857	03-04-07	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-11-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

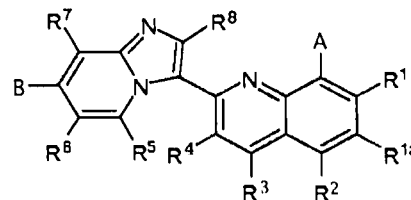
Fecha de presentación de la solicitud: 27-03-08

No. de solicitud: **PCT/US2008/058395**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 16-10-08

No. Publicación: **WO 2008 /124323 A1**

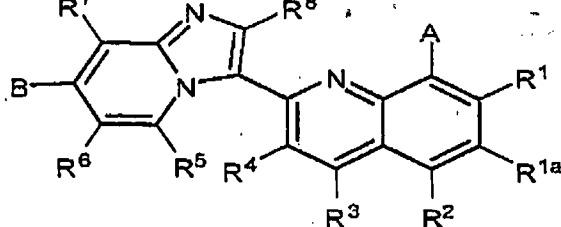


(I)

(54) Título: "COMPUESTOS DE IMIDAZO [1,2-a]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA RECEPTORA"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.



I

o una sal fa

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

Z es O o NH;

p es 0, 1, o 2;

hetCyc^{2a} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹;

hetCyc^{2b} es un sistema de anillo espirocíclico o heterobícíclico unido en puente de 7 a 12 miembros opcionalmente

sustituido con uno o más grupos R⁹;

R¹⁰ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con NR'R'';

R¹¹ es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono sustituido con NRR'';

B es H, CN, OR^h, Ar¹, hetAr², C(O)NRⁱR^j, C(O)-hetCyc³, C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³, C(O)(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³, SR^k, SO₂N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R'' o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, C(O)NRR'', CH₂OH, o hetAr³;

R^{1a} es H, F, Cl o Me;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, CN o Me;

cada R⁹ es independientemente seleccionado de halógeno, CN, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR^aR^b, -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR^aR^c, OR^a, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OR^a [opcionalmente sustituido con amino], C(O)NR^aR^c, C(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c, NHC(O)R^c, NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c, NHC(O)NRⁱR^j, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr¹, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc¹, oxo, y C(O)₂(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada R^a es independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

cada R^b es independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CH₂hetAr⁴, (fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

cada R^c es independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o arilo;

cada R^e es independientemente (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada R^f y R^g es independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^h es H, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-S-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R'', hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)arilo, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr⁵;

Rⁱ es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Rⁱ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-OH;

R^k es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^m y Rⁿ son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^x y R^y son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

o R^x y R^y junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo de ciclopropilo;

Ar¹ es arilo opcionalmente sustituido con OH, O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), C(O)₂(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR¹R²;

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros el cual es opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono u OH;

hetCyc³ y hetCyc⁴ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con OH o -O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

hetAr¹ y hetAr² son un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, CF₃, OCH₂F, OCF₃, O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), O(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), y NR¹R²;

hetAr³ y hetAr⁴ son independientemente un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros;

hetAr⁵ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

R¹ y R² son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO-DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 27-10-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA INC.**

(72) Inventor(es): ALLEN, Shelley; GRESCHUK, Julie, Marie; KALLAN, Nicholas, C.; MARMSÄTER, Fredrik, P.; MUNSON, Mark, C.; RIZZI, James, P.; ROBINSON, John, E.; SCHLACHTER, Stephen, T.; TOPALOV, George, T.; ZHAO, Qian y LYSSIKATOS, Joseph. P.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/909,857

03-04-07

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03-11-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 16-10-08

Fecha de presentación de la solicitud: 27-03-08

N° publicación: **WO 2008/124323 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2008/058395**

(54) Título: **"COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA-CINASA RECEPTORA"**

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUL 14 2008

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

VIKSINIS HARRIS & PADYS
Attn. Harris, Robert J.
7900 International Drive, Suite 870
Bloomington, MN 55425
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	09/07/2008
Applicant's or agent's file reference 02020.044WO1	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2008/058395	International filing date (day/month/year) 27/03/2008
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Emmanuel Cherqui
--	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 02020.044WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2008/058395	International filing date (day/month/year) 27/03/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/04/2007
Applicant ARRAY BIOPHARMA INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/058395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/33 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/256309 A1 (ALTENBACH ROBERT J [US] ET AL) 17 November 2005 (2005-11-17) paragraph [0241]; claims; example 3 -----	1,27-32



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 July 2008

Date of mailing of the international search report

09/07/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

van Laren, Martijn

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 30 and 31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/058395

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/058395

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005256309 A1	17-11-2005	CA 2566898 A1	01-12-2005
		EP 1751130 A2	14-02-2007
		JP 2007537253 T	20-12-2007
		WO 2005113536 A2	01-12-2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 October 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/124323 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

Superior, Colorado 80027 (US). LYSSIKATOS, Joseph, P. [US/US]; 42 Alta Avenue, Piedmont, California 94611 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2008/058395

(74) Agent: HARRIS, Robert, J.; Viksnins Harris & Padys, Customer No. 64483, 7900 International Drive, Suite 670, Bloomington, Minnesota 55425 (US).

(22) International Filing Date: 27 March 2008 (27.03.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/909,857 3 April 2007 (03.04.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ARRAY BIOPHARMA INC. [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLEN, Shelley [GB/US]; 4033 South County Road 29, Loveland, Colorado 80537 (US). GRESCHUK, Julie, Marie [US/US]; 1679 Leyner Drive, Erie, Colorado 80516 (US). KALLAN, Nicholas, C. [US/US]; 4651 Dapple Lane, Boulder, Colorado 80301 (US). MARMSÄTER, Fredrik, P. [SE/US]; 88 Misty Vale Court, Boulder, Colorado 80502 (US). MUNSON, Mark, C. [US/US]; 562 West Willow Court, Louisville, Colorado 80027 (US). RIZZI, James, P. [US/US]; 7180 Longview Drive, Longmont, Colorado 80503 (US). ROBINSON, John, E. [US/US]; 10494 Ouray Street, Commerce City, Colorado 80022 (US). SCHLACHTER, Stephen, T. [US/US]; 3151 11th Street, Boulder, Colorado 80304 (US). TOPALOV, George, T. [BG/US]; 1697 Reliance Circle, Superior, Colorado 80027 (US). ZHAO, Qian [CN/US]; 3919 S. Torreys Peak Drive,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

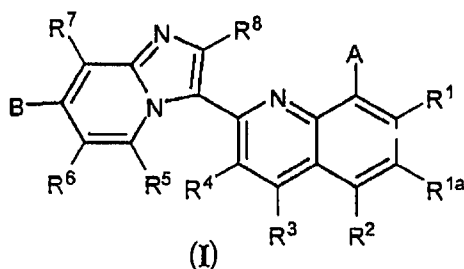
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report

(54) Title: IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE COMPOUNDS AS RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of Formula I: in which A, B, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ have the meanings given in the specification, are receptor tyrosine inhibitors useful in the treatment of diseases mediated by class 3 and class 5 receptor tyrosine kinases. Particular compounds of this invention have also been found to be inhibitors of Pim-1.

WO 2008/124323 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/058395

International filing date (day/month/year)
27.03.2008

Priority date (day/month/year)
03.04.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/33 A61P35/00

Applicant
ARRAY BIOPHARMA INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

van Laren, Martijn

Telephone No. +31 70 340-9525



21

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/058395

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/058395

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	=
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	=
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-32</u>
	No: Claims	=

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Reference is made to the following document:

D1: US 2005/256309 A1 (ALTENBACH ROBERT J [US] ET AL) 17 November 2005
(2005-11-17)

2. Claims 30 and 31 are directed to a method of treatment of the human or animal body. These methods are subject to Rule 39.1(iv) of the PCT and do not require an international search. The search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds in question.

3. The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and shows (Example 3, paragraph 241): An imidazo[1,2a]pyridine connected via the 3-position to the 2-position of a quinoline useful for the treatment of cancer..

3.1. The subject-matter of claim 1 differs from this known in D1 in that on the 8-position of the quinoline there is always an O- or N-group substituted by an alkyl, cycloalkyl or heterocycloalkyl.

The subject-matter of claim 1 is therefore new (Article 33(2) PCT).

3.2. In the absence of any special technical effect of the compounds of the present application, the problem to be solved by the present invention is: The provision of further compounds useful for the treatment of cancer or fibrosis.

3.3. The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:
The compounds of the present claim 1 are not a selection of the very general compounds

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/058395

disclosed in the generic formula of claim 1 of D1 and are also structurally significantly different than the one compound of D1 having the imidazo[1,2a]pyridine connected via the 3-position to the 2-position of a quinoline (see 3.1.).

In the light of this difference the person skilled in the art would not consider the subject-matter of the present application when confronted with the problem as posed above and starting from the closest prior art.

3.3. The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of independent claims 27-32 and dependent claims 2-26, which are therefore also novel and inventive.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

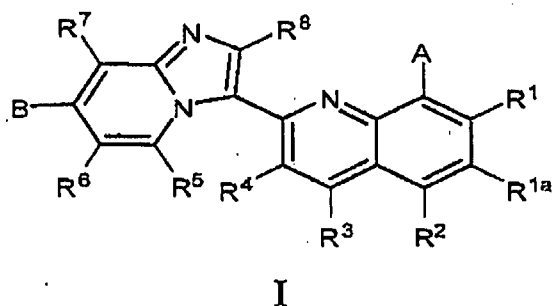
COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA
TIROSINA-CINASA RECEPTORA

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se describen los compuestos de la Fórmula I: en los
cuales A, B, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ tienen los
significados dados en la especificación, que son inhibidores
de la tirosina receptora, útiles en el tratamiento de
10 enfermedades mediadas por tirosina-cinasas receptoras de la
clase 3 y de la clase 5. Los compuestos particulares de esta
invención han sido también encontrados como inhibidores de
Pim-1.

15



COMPUESTOS DE IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA
TIROSINA-CINASA RECEPTORA

Descripción de la Invención

5

[001] La presente invención se refiere a los novedosos compuestos, a las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a un proceso para la elaboración de los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, ésta se refiere a ciertos compuestos de imidazopiridina, útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por tirosina-cinasas receptoras de la clase 3 y de la clase 5. Se ha encontrado que los compuestos particulares de esta invención son inhibidores de Pim-1.

15 [002] Las tirosina-cinasas receptoras (RTK's, por sus siglas en inglés) incluyen las tirosina-cinasas receptoras de la clase 3 (PDGF- α , PDGFR- β , MCSF-1R, c-kit, y FLT3) y las tirosina-cinasas receptoras de la clase 5 (VEGFR y KDR). Se sabe que tales cinasas son frecuentemente expresadas de
20 manera anormal en cánceres humanos comunes, tales como el cáncer de mama, cáncer gastrointestinal tal como el cáncer de colon, rectal o de estómago, leucemia, y cáncer de ovario, bronquial o pancreático, carcinoma de células renales y gliomas.

25 [003] FLT3 (tirosina-cinasa similar a fms; también

conocida como Flk-2) es un miembro de la familia de tirosina-
cinasa receptora de la clase 3 (RTK), y se presume que está
involucrada en el sistema hematopoyético (Rosnet, et al.,
1991, Genomics 9:380-385, Rosnet, et al., 1993, Blood
5 82:1110-1119). La expresión anormal del gen FLT3 ha sido
documentada en leucemias de adultos y de niños, incluyendo la
leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), AML
con mielodisplasia de tres líneas (AML/TMDS), leucemia
linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), y
10 síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés). La
activación de mutaciones del receptor FLT3 han sido
encontradas en aproximadamente 35% de los pacientes de
leucemia mieloblástica aguda (AML), y están asociados con un
pobre pronóstico. Estos tipos de mutaciones están asociados
15 con la activación constitutiva de la actividad de tirosina-
cinasa de FLT3, y dan como resultado la proliferación y las
señales de viabilidad en ausencia del ligando. Los pacientes
que expresan la forma mutante del receptor han mostrado que
tienen una probabilidad disminuida para curación. Además, de
20 las mutaciones de activación, la estimulación dependiente del
ligando (autócrino o parácrino) de FLT3 de tipo silvestre,
sobre-expresado, contribuye a AML. De este modo, existe
evidencia acumulativa de un papel para la actividad de cinasa
de FLT3 hiper-activada (mutada) en leucemias humanas y
25 síndrome mielodisplásico. Los inhibidores de FLT3 pueden ser

también útiles para tratar trastornos relacionados al sistema inmunitario y están involucrados en el proceso de la angiogénesis a través de su expresión en los pericitos.

[004] PDGFR es expresado sobre células madre tempranas, mastocitos, células mieloides, células mesenquimales, y células del músculo liso. El PDGFR- β ha estado implicado en leucemias mieloides. Recientemente, se mostró que las mutaciones de activación en el dominio de cinasa PDGFR- α están en tumores estromales gastrointestinales (GIST) (Wong et al., 2007, Histopathology 51(6): 758-762).

[005] Además, el bloqueo de la señalización de PDGF ha mostrado que reduce el desarrollo de la fibrosis en diversos modelos experimentales (Yoshiji et al., 2006, International Journal Molecular Medicine 17: 899-904).

15 [006] En consecuencia, se ha reconocido que los inhibidores de las tirosinas-cinasas del receptor son útiles como inhibidores del crecimiento de las células cancerosas de mamífero o para el tratamiento de trastornos relacionados al sistema inmunitario.

20 [007] Las cinasas Pim son una familia de tres cinasas de serina/treonina proteicas, de vertebrados (Pim-1, -2 y -3) que pertenecen al grupo relacionado a la cinasa proteica dependiente de calmodulina (CAMK, por sus siglas en inglés). La sobre-expresión de Pim-1 ha sido reportada

en diversos linfomas humanos y leucemias agudas (Amson, R. et al, Proc. Natl Acad. Sci. Estados Unidos de América, 1989, 86: 8857-8861). Además, existe evidencia de que Pim-1 es sobre-expresada en neoplasia prostática y en

5 cáncer de próstata humano (Valdman, A. et al, The Prostate, 2004, 60:367-371; Cibull, T.L. et al, J. Clin. Pathol., 2006, 59: 285-288) y puede servir como un biomacardor útil en la identificación del cáncer de próstata (Dhanasekaran, S.M. et al, Nature, 2001, 412(13):

10 822-826). Recientemente, se ha descubierto que Pim-1 es superregulada por Flt-3 y puede jugar un papel auxiliar en la supervivencia celular mediada por Flt-3 (Kim, K.T. et al Neoplasia, 2005, 105(4): 1759-1767). Ya que Flt-3 mismo está implicado en leucemias como AML, la supresión

15 adicional de Pim-1 puede ser un procedimiento útil para tratar leucemias impulsadas por Flt-3 o diversas mutaciones. En consecuencia, los inhibidores de Pim-1 pueden ser útiles como agentes terapéuticos para una variedad de cánceres tales como cánceres hematológicos.

20 [008] Los inhibidores de tirosina-cinasa son conocidos en la técnica. La Patente de los Estados Unidos No. 7,125,888 describe ciertos compuestos de imidazo[1,2-a]piridina sustituidos en la posición 3 con un grupo piridilo, tiazolilo, oxazolilo o fenilo, y en la posición

25 7 con un grupo fenilo o piridona, opcionalmente

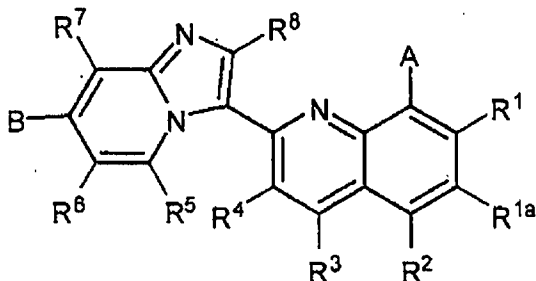
sustituido, los cuales se supone que son inhibidores de tirosina-cinasa. La publicación de Patente de los Estados Unidos 2005/0124637 describe ciertos derivados de purina como inhibidores de la tirosina-cinasas receptoras, 5 incluyendo FLT3. La publicación del PCT número WO 01/40217 y la Patente de los Estados Unidos No. 7,019,147 describen ciertos compuestos de bencimidazol que tienen actividad como inhibidores de tirosina-cinasa.

[009] Se ha encontrado ahora que ciertos compuestos de 10 imidazo[1,2-a]piridina que poseen un grupo quinolinilo en la posición 3 del anillo de imidazopiridina, son inhibidores de la tirosina-cinasas receptoras, en particular tirosina-cinasas receptoras de la clase 3 y de la clase 5, que son útiles para tratar enfermedades mediadas por tirosina-cinasas 15 receptoras de la clase 3 y de la clase 5, tales como cánceres, fibrosis, esclerosis, trastornos autoinmunitarios y esclerodermia.

[0010] En ciertas realizaciones, los compuestos de la imidazopiridina son inhibidores de la tirosina-cinasas 20 receptoras de la clase 3. En realizaciones particulares, los compuestos son inhibidores de la tirosina-cinasas receptoras de clase 3 PDGFR y FLT3.

[0011] Un subgrupo de compuestos de los compuestos de imidazopiridina descritos en la presente son también 25 inhibidores para la cinasa PIM-1.

[0012] En consecuencia, se proporciona un compuesto de la
Fórmula general I:



I

[0013] O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
donde:

[0014] A es $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$, $-Z-(hetCyc^{2b})$, $Z-R^{10}$ o $Z-R^{11}$;

[0015] Z es O o NH;

[0016] p es 0, 1, o 2;

[0017] $hetCyc^{2a}$ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6
miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

[0018] $hetCyc^{2b}$ es un sistema de anillo espirocíclico o
heterobicíclico unido en puente de 7 a 12 miembros
opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

[0019] R^{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
con $NR'R''$;

[0020] R^{11} es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono
sustituido con NRR'' ;

[0021] B es H, CN, OR^h , Ar^1 , $hetAr^2$, $C(O)NR^jR^j$, $C(O)-$

hetCyc³, C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³,
 C(O)(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³, SR^k,
 SO₂N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, (alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono)NR'R" o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

5 [0022] R¹, R^{1a}, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl,
 CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, C(O)NRR", CH₂OH, o
 hetAr³;

[0023] R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, CN
 o Me;

10 [0024] cada R⁹ es independientemente seleccionado de
 halógeno, CN, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR^aR^b,
 -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR^aR^c, OR^a, (alquilo de 1
 a 6 átomos de carbono)OR^a [opcionalmente sustituido con
 amino], C(O)NR^aR^c, C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c, NHC(O)R^c, NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c,
 15 NHC(O)NR^fR^g, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr¹,
 (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc¹, oxo, y
 C(O)₂(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

[0025] cada R^a es independientemente H o alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono;

20 [0026] cada R^b es independientemente H, alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH,
 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CH₂hetAr⁴,
 (fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o -(alquilo de 1 a
 6 átomos de carbono) -O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

[0027] cada R^c es independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o arilo;

[0028] cada R^e es independientemente (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

[0029] cada R^f y R^g es independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

[0030] R^h es H, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-S-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R'', hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)arilo, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr⁵;

[0031] R^i es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

[0032] R^j es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-OH;

[0033] R^k es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

[0034] R^m y R^n son independientemente H o (alquilo de 1 a 6

átomos de carbono);

[0035] R^x y R^y son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

[0036] R^x y R^y junto con el átomo al cual están enlazados
5 forman un anillo de ciclopropilo;

[0037] Ar^1 es arilo opcionalmente sustituido con OH, O-
(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $C(O)_2$ (alquilo de 1 a 6
átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono)NR'R";

10 [0038] $hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico de 5 a 6
miembros el cual es opcionalmente sustituido con alquilo de 1
a 6 átomos de carbono u OH;

[0039] $hetCyc^3$ y $hetCyc^4$ son independientemente un anillo
heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con
15 OH o -O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

[0040] $hetAr^1$ y $hetAr^2$ son un anillo de heteroarilo de 5 a
6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres grupos
independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos
de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
20 halógeno, CN, CF_3 , OCH_2F , OCF_3 , O(alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono), O(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), y
NR'R";

[0041] $hetAr^3$ y $hetAr^4$ son independientemente un anillo de
heteroarilo de 5 a 6 miembros ;

[0042] hetAr^5 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

[0043] R' y R'' son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0044] Los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos en donde:

[0045] A es $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-(\text{hetCyc}^{2a})$, $-\text{Z}-(\text{hetCyc}^{2b})$, $\text{Z}-\text{R}^{10}$ o $\text{Z}-\text{R}^{11}$;

10 [0046] Z es O o NH;

[0047] p es 0, 1, o 2;

[0048] hetCyc^{2a} es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

[0049] hetCyc^{2b} es un sistema de anillo espirocíclico o
15 heterobicíclico unido en puente de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

[0050] R^{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con $\text{NR}'\text{R}''$;

[0051] R^{11} es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono
20 sustituido con $\text{NR}'\text{R}''$;

[0052] B es H, CN, OR^h , Ar^1 , hetAr^2 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$, $\text{C}(\text{O})-\text{hetCyc}^3$, $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})-\text{hetCyc}^3$, SR^k , $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_2$, o $(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})\text{NR}'\text{R}''$;

[0053] R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, F, Cl, CN, Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, $C(O)NR'R''$, CH_2OH , o $hetAr^3$;

[0054] R^5 , R^6 y R^7 son independientemente H, F, Cl, CN o
5 Me;

[0055] cada R^9 es independientemente seleccionado de halógeno, CN, CF_3 , (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), NR^aR^b , $-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR^aR^c$, OR^a , (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) OR^a [opcionalmente
10 sustituido con amino], $C(O)NR^aR^c$, $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$, $NHC(O)R^e$, $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$, $NHC(O)NR^fR^g$, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)- $hetAr^1$, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $hetCyc^1$, oxo, y $C(O)O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)$;

[0056] R^h es H, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de
15 carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-
(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-S-(alquilo de 1 a 6
20 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $NR'R''$, $hetCyc^4$, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $hetCyc^4$, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)arilo, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-
 $hetAr^5$;

[0057] R^i es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

[0058] R^j es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-OH;

5 [0059] R^k es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

[0060] Ar^1 es arilo opcionalmente sustituido con OH, O-
10 (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $C(O)_2$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R";

[0061] $hetCyc^3$ y $hetCyc^4$ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con
15 OH;

[0062] $hetAr^2$ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
20 halógeno, CN, CF_3 , OCH_2F , OCF_3 , O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), O(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), y NR'R";

[0063] $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros;

[0064] hetAr^5 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

[0065] R' y R'' son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0066] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^1 es H, F, Cl, Me, Et o isopropilo.

[0067] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^1 es H, F o Cl.

10 [0068] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^1 es H, Me, Et o isopropilo.

[0069] En una realización, R^1 es H.

[0070] En ciertas realizaciones, R^{1a} es H, F, Cl, CN, Me, Et, o isopropilo.

15 [0071] En ciertas realizaciones, R^{1a} es H, F, Cl, o Me.

[0072] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^{1a} es H o F.

[0073] En una realización, R^{1a} es H.

[0074] En una realización, R^{1a} es F.

20 [0075] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R es H, F, Cl, Me, Et o isopropilo.

[0076] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^2 es H, F o Cl.

[0077] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^2 es H,

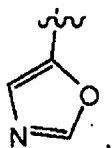
Me, Et o isopropilo.

[0078] En una realización, R^2 es H.

[0079] En una realización, R^2 es F.

[0080] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R es H,
 5 metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, o hetAr^3 . Los
 Ejemplos de hetAr^3 incluyen anillos heteroarilo de 5 miembros
 que tienen un átomo de nitrógeno y que tienen opcionalmente
 un segundo heteroátomo seleccionado de N y O. Un ejemplo es
 oxazolilo. Un valor particular para R^3 es la estructura:

10



[0081] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^3 es H,
 metilo, etilo, isopropilo, u oxazolilo.

15 [0082] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^3 es H,
 metilo, etilo, o isopropilo.

[0083] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^3 es H,
 metilo, o hetAr .

[0084] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^3 es H,
 20 metilo, u oxazolilo.

[0085] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^3 es H.

[0086] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^4 es H,
 F, Cl, Me, Et o isopropilo.

[0087] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^4 es H,

F o Cl.

[0088] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R^4 es H, Me, Et o isopropilo.

[0089] En una realización, R^4 es H.

5 [0090] En una realización, R^4 es F.

[0091] En ciertas realizaciones, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente seleccionados de H, F y Me.

[0092] En una realización, R^5 es H.

[0093] En una realización, R^6 es H.

10 [0094] En una realización, R^7 es H.

[0095] En una realización, R^8 es H.

[0096] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, cada uno de R^1 y R^4 es hidrógeno.

15 [0097] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, cada uno de R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es hidrógeno.

[0098] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, cada uno de R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es hidrógeno.

[0099] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, cada uno de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 es hidrógeno.

20 [00100] En ciertas realizaciones, A es $-Z(CH_2)_p(hetCyc^{2a})$.

[00101] En ciertas realizaciones, A es representada por la fórmula $-NH-hetCyc^{2a}$.

[00102] En ciertas realizaciones, A es representada por la fórmula $-NH-(CH_2)-hetCyc^{2a}$.

[00103] En ciertas realizaciones, A es representada por la fórmula $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-hetCyc}^{2a}$.

[00104] En ciertas realizaciones, A es representada por la fórmula -O-hetCyc^{2a} .

5 [00105] En ciertas realizaciones, A es representada por la fórmula $\text{-O-(CH}_2\text{)-hetCyc}^{2a}$.

[00106] En ciertas realizaciones, A es representada por la fórmula $\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-hetCyc}^{2a}$.

[00107] Los Ejemplos de hetCyc^{2a} incluyen anillos
10 heterocíclicos de 5 a 6 miembros que tienen uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N y O. Valores particulares de hetCyc^{2a} incluyen anillos pirrolidinilo, anillos piperidinilo y anillos morfolinilo. En ciertas realizaciones, hetCyc^{2a} está sustituido con uno o
15 más Grupos R^9 . En ciertas realizaciones, hetCyc^{2a} está no sustituido:

[00108] En ciertas realizaciones, A es Z-hetCyc^{2b} .

[00109] En ciertas realizaciones, A es $\text{-NH(hetCyc}^{2b}\text{)}$.

[00110] En otras realizaciones, A es $\text{-O-(hetCyc}^{2b}\text{)}$.

20 [00111] Los Ejemplos de hetCyc^{2b} incluyen aza- o diaza-heterociclos unidos en puente de 7 a 11 miembros. Valores particulares de hetCyc incluyen azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, diazabicyclo[2.2.1]heptano, y diazabicyclo[3.2.1]octano.

[00112] En ciertas realizaciones, hetCyc está sustituido con uno o más Grupos R^9 .

[00113] En ciertas realizaciones, hetCyc no está sustituido.

5 [00114] En ciertas realizaciones, hetCyc^{2a} y hetCyc^{2b} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR^aR^b , $-(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})NR^aR^c$, OR^a , $(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})OR^a$
 10 [opcionalmente sustituido con amino], $C(O)NR^aR^c$, $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$, $NHC(O)R^e$, $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$, $NHC(O)NR^fR^g$, $(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})-\text{hetAr}^1$, $(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})-\text{hetCyc}^1$, oxo, y $C(O)O(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$.

15 [00115] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen metilo, etilo, y propilo.

[00116] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula NR^aR^b incluyen grupos donde R^a es H o Me y R^b es H, metilo, etilo, propilo, butilo, t-butilo, $CH_2C(CH_3)_2OH$, ciclopropilo, fenilo, o $CH_2\text{hetAr}^4$. Los Ejemplos de hetAr^4 incluyen anillos heteroarilo de 6 miembros que tienen 1-2 átomos de nitrógeno, por ejemplo piridilo y pirimidilo. Valores particulares de R^9 cuando es representado por NR^aR^b incluyen NH_2 y NMe_2 .
 20

[00117] En otras realizaciones, R^9 es un grupo que tiene la fórmula NR^aR en donde R^a es H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y R^b es H, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH. Valores adicionales particulares de R^9 incluyen NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , $NHCH(CH_3)CH_2F$, $NHCH_2CH_2OMe$, $NHCH_2CH_2OH$ y $N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

[00118] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) NR^aR^c incluyen grupos donde R^a es H o Me y R^c es H, metilo, o ciclopropilo. Valores particulares de R^9 cuando es representado por (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) NR^aR^c incluyen CH_2NH_2 y $CH_2CH_2NMe_2$.

[00119] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula OR^a incluyen grupos donde R^a es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Se hace mención particular de OH. Se hace mención adicional de OMe.

[00120] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) OR^a opcionalmente sustituido con un grupo amino incluyen grupos donde R^a es H. Valores particulares de tales sustituyentes incluyen CH_2OH . Un ejemplo adicional de R^9 es $CH(NH_2)CH_2OH$.

[00121] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula $C(O)NR^aR^c$ incluyen grupos donde R^a es H o Me y R^c es alquilo

de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo. Un valor particular de R^1 es $C(O)NHMe$.

[00122] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula $C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c$ incluyen grupos en donde R^x y R^y son
 5 independientemente H o metilo, R^a es H o metilo, y R^c es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo. En otra realización más, R^x y R^y junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo de ciclopropilo. Es decir, CR^xR^y forma un anillo de ciclopropilo. Valores particulares de R^9
 10 incluyen $C(O)C(CH_3)_2NH_2$, $C(O)CH(CH_3)NH_2$, $C(O)CH_2NH_2$, $C(O)CH_2NMe_2$, y $C(O)C(ciclopropilidin)NH_2$.

[00123] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula $NHC(O)R^e$ incluyen grupos en donde R^e es metilo.

[00124] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula
 15 $NHC(O)(CR^mR^n)NR^aR^c$ incluyen grupos en donde R^m y R^n son independientemente H o metilo, R^a es H o Me, y R^c es H o Me. Valores particulares de R^9 incluyen $NHC(O)CH_2NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, y $NHC(O)C(CH_3)_2NH_2$.

[00125] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula
 20 $NHC(O)NR^fR^g$ incluyen grupos en donde R^f y R^g son independientemente H o Me. Un valor particular incluye $NHC(O)NH_2$.

[00126] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr¹ incluyen grupos

en donde hetAr^1 es heteroarilo de 6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo un grupo piridilo. Valores particulares de R^9 incluyen $\text{CH}_2(\text{pirid-2-ilo})$ y $\text{CH}_2(\text{pirid-4-ilo})$.

- 5 [00127] Los Ejemplos de grupos R^9 que tienen la fórmula (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)- hetCyc^1 incluyen grupos en donde hetCyc^1 es un anillo de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. Valores particulares de hetCyc^1 incluyen anillos de piperazinilo o pirrolidinilo
10 opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, hetCyc^1 está opcionalmente sustituido con OH o un grupo alquilo, por ejemplo metilo.

[00128] En ciertas realizaciones, R^9 es halógeno. Un ejemplo particular es fluoro.

- 15 [00129] En ciertas realizaciones, R^9 es CF_3 .

[00130] En ciertas realizaciones, R^9 es CN.

- [00131] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, A es $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ en donde hetCyc^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente
20 seleccionados de halógeno, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $\text{C(O)O}(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$ y $-\text{OR}^a$.

[00132] En ciertas realizaciones, hetCyc^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados de F, metilo, $\text{C(O)}_2\text{Me}$, OH, y

OMe.

[00133] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, A es Z-hetCyc^{2b} en donde hetCyc^{2b} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ independientemente seleccionados de
5 halógeno, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), y -OR^a.

[00134] En ciertas realizaciones, hetCyc^{2b} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R⁹ independientemente seleccionados de F, Me y OH.

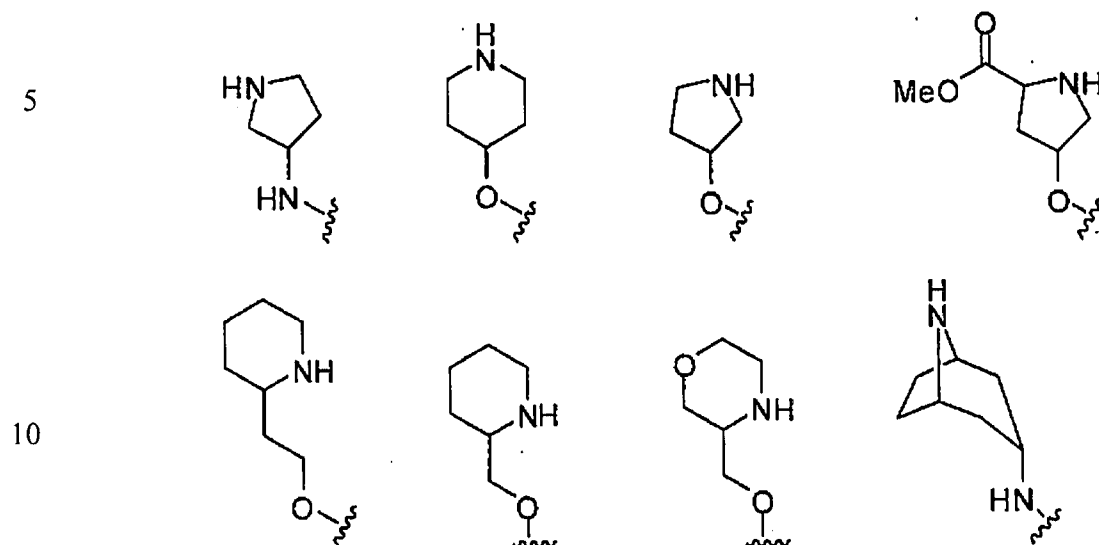
[00135] En ciertas realizaciones, hetCyc^{2b} está no
10 sustituido.

[00136] En otras realizaciones, hetCyc^{2a} y hetCyc^{2b} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁹ independientemente seleccionados de NH₂, NMe₂, Me, OH, CH₂OH, C(O)NHMe, CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂ y CO₂Me. Se hace mención
15 particular de NH₂.

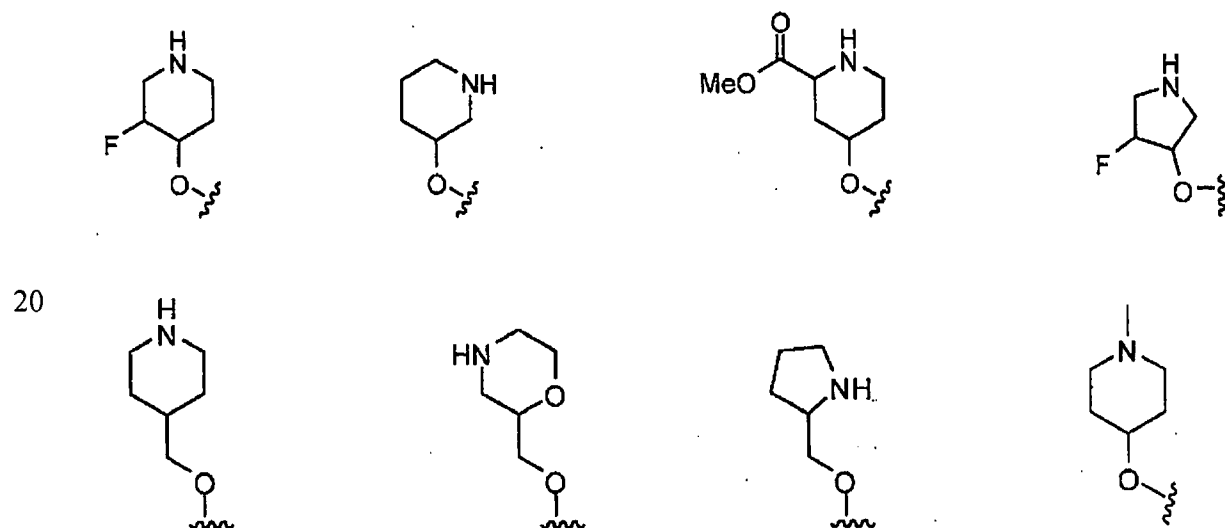
[00137] En otras realizaciones, hetCyc^{2a} y hetCyc^{2b} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R⁹ independientemente seleccionados de NH-ciclopropilo, NH(t-butilo), NHMe, NHCH₂C(CH₃)₂OH, NHCH₂(pirid-2-ilo), NHCH₂(pirid-
20 4-ilo), oxo, CH(NH₂)CH₂OH, C(O)C(CH₃)₂NH₂, C(O)CH(CH₃)NH₂, C(O)CH₂NH₂, C(O)CH₂NMe₂, C(O)C(ciclopropilidin)NH₂, CH₂CH₂NHMe, CH₂NMe₂, CH₂NH-ciclopropilo, CH₂NHMe, CH₂-(4-metilpiperazinilo), CH₂(3-hidroxi-pirrolidinilo), NHC(O)Me, NHC(O)NH₂, NHC(O)CH₂NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)C(CH₃)₂NH₂,

$\text{CH}_2(\text{pirid-2-ilo})$, y $\text{CH}_2(\text{pirid-4-ilo})$.

[00138] Valores particulares de A cuando es representado por la fórmula $-\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ o Z-hetCyc incluyen las estructuras:

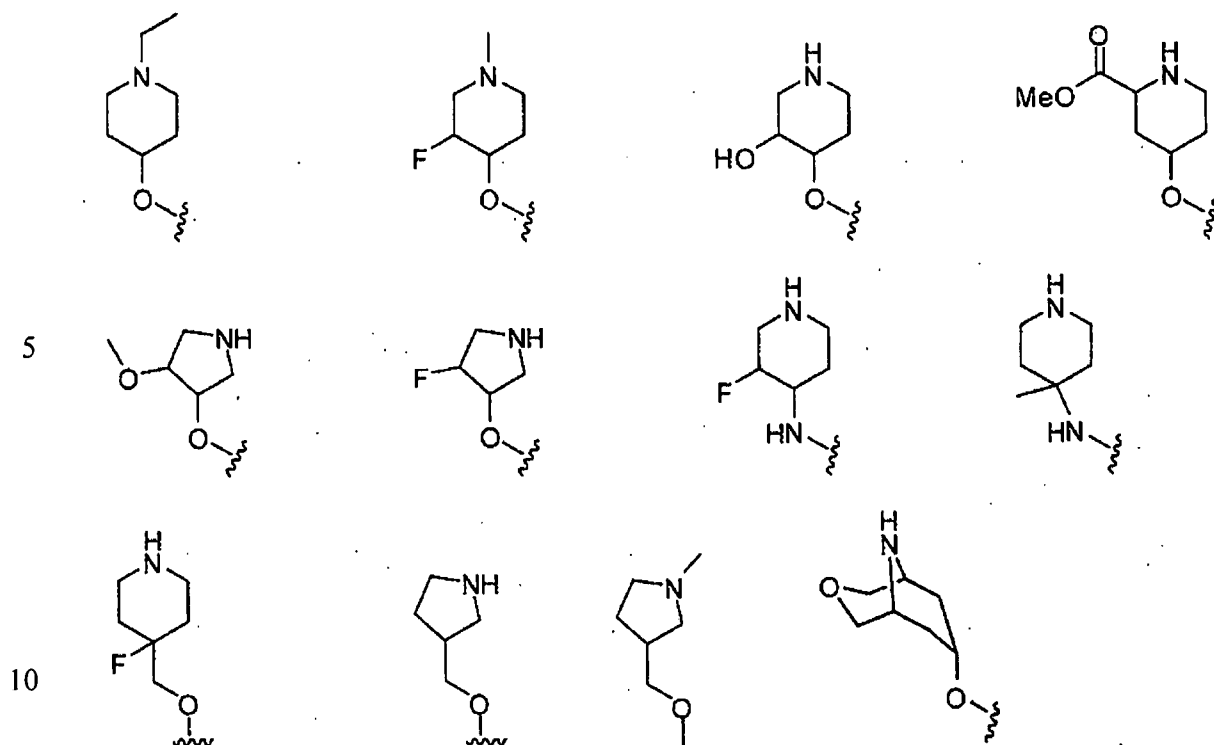


[00139] Valores adicionales para el grupo A cuando es representado por la fórmula $\text{Z}(\text{CH}_2)_p(\text{hetCyc}^{2a})$ o Z-hetCyc^{2b} incluyen las estructuras:



25

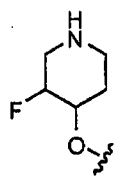
409



[00140] Los valores de A mostrados anteriormente incluyen los isómeros cis- y trans- donde sea posible.

[00141] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, A es -O-hetCyc^{2a}. En realizaciones particulares, hetCyc^{2a} está sustituido con un grupo fluoro. En realizaciones particulares, hetCyc^{2a} es un anillo piperidinilo. En realizaciones particulares, A es un grupo que tiene la fórmula:

20



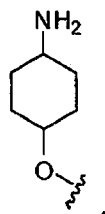
[00142] En realizaciones particulares, el grupo A está en la configuración trans.

[00143] En ciertas realizaciones, A es ZR^{10} . En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, Z es N.

[00144] Valores particulares para R^{10} incluyen grupos (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) de cadena lineal o
 5 ramificada. En ciertas realizaciones, R^{10} está sustituido con $NR'R''$. Se hace mención particular de NH_2 . Un valor particular para R^{10} es $CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$. Valores adicionales para R^{10} incluyen $CH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ y $CH_2CH_2NH_2$.

10 [00145] Valores particulares para A cuando es representado por ZR^{10} incluyen $-OMe$, $-OCH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ y $-OCH_2CH_2NH_2$.

[00146] En ciertas realizaciones, A es ZR^{11} . En ciertas realizaciones, Z es O. En ciertas realizaciones, A es N. En
 15 ciertas realizaciones, R^{11} está sustituido con $NR'R''$. En ciertas realizaciones, R' y R'' son independientemente seleccionados de H y metilo. Se hace mención particular de NH_2 . Ejemplos particulares de R^{11} incluyen ciclopentilo sustituido con amino y anillos ciclohexilo sustituidos con
 20 amino. Un valor particular de A es:



- [00147] Los ejemplos de A cuando es representado por ZR^{11} incluyen los isómeros cis- y trans-.
- [00148] En ciertas realizaciones, B es CN.
- [00149] En ciertas realizaciones, B es H.
- 5 [00150] En ciertas realizaciones, B es OR^h .
- [00151] En ciertas realizaciones, B es representado por OR^h en donde R^h es H.
- [00152] En ciertas realizaciones, B es representado por OR^h en donde R^h es CF_3 .
- 10 [00153] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono incluyen OMe, OEt y O-(isobutilo).
- [00154] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-
- 15 (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono) incluyen -O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-ciclopropilo, por ejemplo $-OCH_2$ -ciclopropilo.
- [00155] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-
- 20 (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) incluyen $-OCH_2CH_2OMe$ y $-OCH_2CH_2CH_2OMe$.
- [00156] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH incluyen $-OCH_2CH_2OH$.

[00157] Un valor particular para OR^h cuando R^h es representado por $-(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})-S-(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$ incluye $-OCH_2CH_2CH_2SMe$.

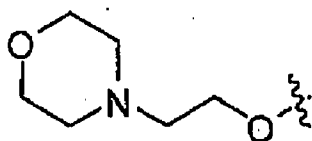
[00158] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por $-(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})NR'R''$ incluyen grupos en donde R' y R'' son independientemente H o Me, por ejemplo, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NMe_2$, y $-OCH_2CH_2CH_2NMe_2$. Un ejemplo adicional de OR^h incluye $-OCH_2CH_2NH_2$.

[00159] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por $hetCyc^4$ incluyen grupos en donde $hetCyc^4$ es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos independientemente seleccionados de N y O. En ciertas realizaciones, R^h es a heterociclo de 5 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo, por ejemplo un anillo de tetrahidrofuranilo o tetrahidropiraniilo. Los Ejemplos de OR^h incluyen:



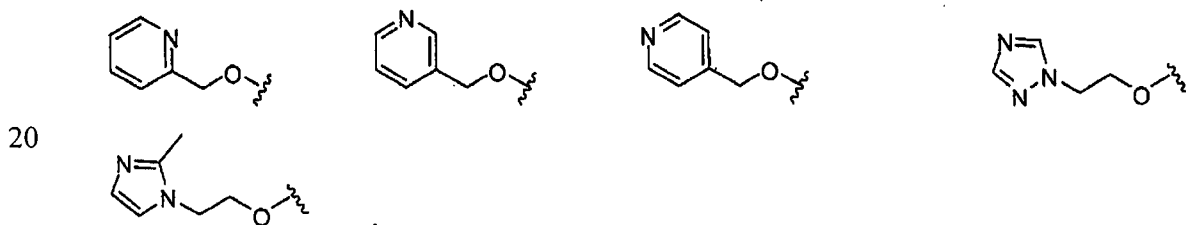
[00160] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por $(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})hetCyc^4$ incluyen grupos en donde $hetCyc^4$ es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1-2 átomos independientemente seleccionados de N y O. Un ejemplo particular de OR^h incluye

la estructura:



5 [00161] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es representado por (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)arilo, incluyen grupos en donde el arilo es un grupo fenilo, tal como OCH_2Ph .

[00162] Los valores particulares para OR^h cuando R^h es
 10 representado por (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr⁵ incluyen grupos en donde hetAr⁵ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-3 átomos de nitrógeno. Los ejemplos incluyen anillos de piridilo, triazolilo y pirazolilo. En ciertas realizaciones, hetAr³ está sustituido
 15 con un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos particulares de OR^h incluyen las estructuras:



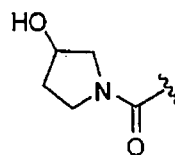
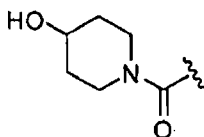
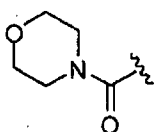
[00163] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es OR^h en donde R^h es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O- (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), hetCyc⁴ o -(alquilo de
 25 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

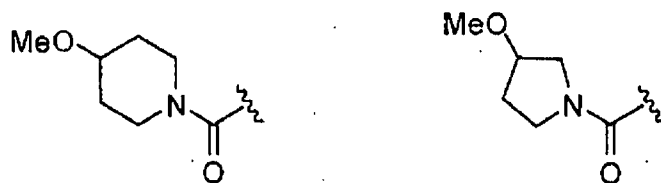
carbono).

[00164] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es OR^h en donde R^h es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), un heterociclo de 5 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo, o $-CH_2$ (ciclopropilo).

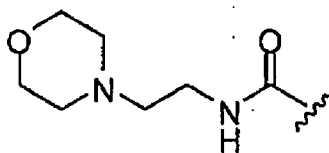
[00165] En ciertas realizaciones, B es $C(O)NR^iR^j$. En ciertas realizaciones, R^i es H. En ciertas realizaciones, R^j es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo metilo. En otras realizaciones, R^j es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OMe. En otras realizaciones, R^j es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH por ejemplo (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH. Los valores particulares para B incluyen $-C(O)NHMe$, $-C(O)NHCH_2CH_2OMe$, y $-C(O)NHCH_2CH_2OH$. Un ejemplo adicional incluye $-C(O)NMe_2$.

[00166] En ciertas realizaciones, B es $C(O)-hetCyc^3$. Los Ejemplos de $hetCyc^3$ incluyen anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros que tienen 1-2 átomos independientemente seleccionados de N y O. Los valores particulares para B incluyen las estructuras:





[00167] En ciertas realizaciones, B es C(O) (alquilo de 1 a 5 6 átomos de carbono)hetCyc³. En ciertas realizaciones, B es C(O)NH(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)hetCyc³. Los Ejemplos de hetCyc³ incluyen anillos heterocíclicos de 5 a 6 miembros que tienen 1-2 átomos independientemente seleccionados de N y O. En ciertas realizaciones, hetCyc³ 10 está sustituido con OH o OMe. Un valor particular para B incluye la estructura:



15 [00168] En ciertas realizaciones, B es hetAr². Los Ejemplos de hetAr² incluyen un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen 1-2 átomos de nitrógeno. En ciertas realizaciones, hetAr² está sustituido con -O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), tal como metoxi. Los valores 20 particulares para B incluyen 3-piridilo, 4-piridilo, y 4-metoxipirid-3-ilo. Ejemplos adicionales incluyen grupos piridilo opcionalmente sustituidos con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo. Un ejemplo particular incluye 4-metilpirid-3-ilo. Los ejemplos 25 adicionales de B cuando es representado por hetAr² incluyen

grupos pirimidilo, tales como 2-pirimidilo y 5-pirimidilo.

[00169] En ciertas realizaciones, B es SR^k . En ciertas realizaciones, R^k es un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros. En otras realizaciones, R^k es -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OCH₃. Valores particulares para B incluyen S-ciclohexilo y S(CH₂CH₂)OCH₃.

[00170] En ciertas realizaciones, B es Ar^1 . En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo el cual está no sustituido o sustituido con OH, O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), C(O)₂(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R". Valores particulares para B incluyen fenilo, hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-(metilamino)fenilo, o 4-(metoxycarbonil)fenilo.

[00171] En ciertas realizaciones, B es -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R". Los valores particulares incluyen CH₂NHMe y CH₂NMe₂.

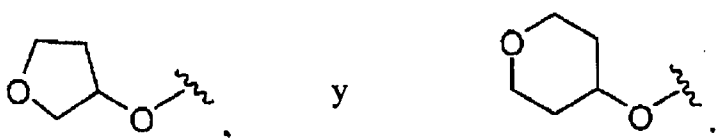
[00172] En ciertas realizaciones, B es -SO₂N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, por ejemplo SO₂NMe₂.

[00173] En ciertas realizaciones, B es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Un valor particular es etilo.

[00174] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es seleccionado de OR^h, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, hetAr² y hetCyc⁴. En ciertas realizaciones, B es seleccionado

de $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2(\text{ciclopropilo})$, etilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-metilpirid-3-ilo, 2-pirimidilo, 5-pirimidilo,

5

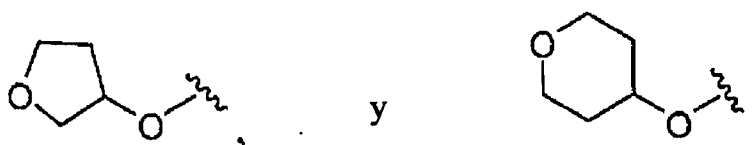


[00175] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es seleccionado de OR^h .

[00176] En ciertas realizaciones, R^h es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), $-(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})\text{OH}$, o hetCyc^4 .

[00177] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es seleccionado de $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2(\text{ciclopropilo})$,

15



[00178] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

20

[00179] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es hetAr^2 .

[00180] En ciertas realizaciones, B es un anillo piridilo o un anillo pirimidilo.

[00181] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es seleccionado de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, o 2-pirimidilo.

[00182] En ciertas realizaciones de la Fórmula I, B es 3-
5 piridilo.

[00183] Los compuestos de la Fórmula I incluyen los compuestos en donde:

[00184] A es $-Z-(CH_2)_p-(hetCyc^{2a})$, $-Z-(hetCyc^{2b})$, $Z-R^{10}$ o $Z-R^{11}$;

10 [00185] Z es O o NH;

[00186] p es 0, 1 ó 2;

[00187] $hetCyc^{2a}$ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N y O, en donde $hetCyc^{2a}$
15 está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

[00188] $hetCyc^{2b}$ es un sistema de anillo espirocíclico o heterobicíclico unido en puente, de 7 a 12 miembros, que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N y O, en donde $hetCyc^{2b}$ está opcionalmente
20 sustituido con uno o más grupos R^9 ;

[00189] R^{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R";

[00190] R^{11} es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono sustituido con NR'R";

- [00191] B es OR^h , alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, o piridilo;
- [00192] R^1 , R^{1a} , R^2 , y R^4 son independientemente H o F;
- [00193] R^3 es H, F o $hetAr^3$;
- 5 [00194] R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H o F;
- [00195] cada R^9 es independientemente seleccionado de halógeno, $C(O)O$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), OH, y $-O$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);
- 10 [00196] R^h es (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), heterociclo de 5 a 6 miembros que tiene un átomo de oxígeno en el anillo, o ciclopropilmetilo;
- [00197] $hetAr^3$ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6
- 15 miembros que tiene 1-2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N y O; y
- [00198] R' y R'' son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- [00199] El término "halógeno" como se utiliza en la
- 20 presente incluye F, Cl, Br, y I.
- [00200] El término "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" como se utiliza en la presente se refiere a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos

incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, y 3,3-dimetil-2-butilo.

[00201] El término "-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono, en donde uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado con un grupo cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

[00202] Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo a la presente invención son inhibidores de tirosina-cinasa receptora de la clase 3 y son útiles en el tratamiento de cánceres, tales como cánceres hematológicos (por ejemplo, leucemias tal como AML), cáncer de mama, cáncer de colon, gliomas, fibrosis (incluyendo fibrosis hepática y fibrosis pulmonar, y esclerodermia.

[00203] Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo a la presente invención pueden contener uno o más centros de asimetría y pueden por los tanto ser preparados y aislados en una mezcla de isómeros tal como una mezcla racémica, o en una

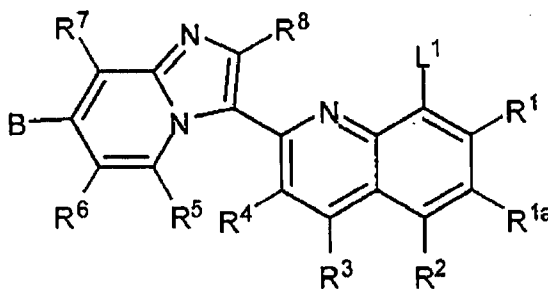
forma enantioméricamente pura.

[00204] Se apreciará además que los compuestos de la
Fórmula I o sus sales pueden ser aislados en la forma de
solvatos, y en consecuencia que cualquiera de tales solvatos
5 es incluido dentro del alcance de la presente invención.

[00205] Los compuestos de la Fórmula I incluyen las sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los
compuestos de la Fórmula I también incluyen otras sales de
tales compuestos las cuales no necesariamente son sales
10 farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como
intermediarios para preparar y/o purificar los compuestos de
la Fórmula I y/o para separar los enantiómeros de los
compuestos de la Fórmula I.

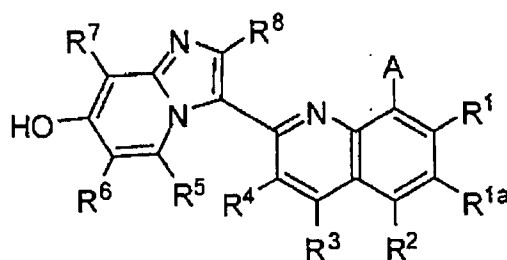
[00206] De acuerdo a otro aspecto más, la presente
15 invención proporciona un proceso para la preparación de un
compuesto de la Fórmula I o una sal del mismo como se define
en la presente, el cual comprende:

[00207] (a) para un compuesto de la fórmula I en donde A es
-NH-(CH₂)_n(hetCyc^{2a}), -NH-(hetCyc^{2b}), NHR¹⁰ o NHR¹¹, el
20 acoplamiento de un compuesto correspondiente que tiene la
fórmula II



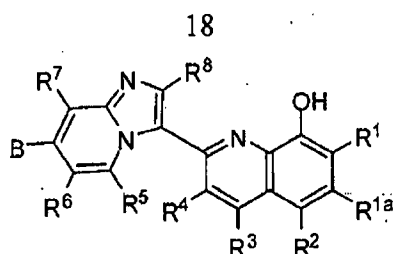
II

- [00208] en donde L^1 representa un átomo o grupo saliente,
 5 con un compuesto que tiene la fórmula $NH_2(CH_2)_n(hetCyc^{2a})$, H_2N-
 $hetCyc^{2b}$, NH_2R^{10} o NH_2R^{11} , utilizando un catalizador de paladio
 y un ligando en presencia de una base; o
- [00209] (b) para un compuesto de la Fórmula I donde B es
 OR^h , la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la
 10 fórmula III



III

- 15
- [00210] con un compuesto de la fórmula R^h-L^2 en donde L^2
 representa un grupo saliente en presencia de una base; o
- [00211] (c) para un compuesto de la Fórmula I donde B es
 OR^h , la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la
 20 fórmula III con un compuesto que tiene la fórmula R^h-OH en
 presencia de un reactivo de acoplamiento; o
- [00212] (d) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es
 $-O-(CH_2)_nhetCyc^{2a}$, $-O-hetCyc^{2b}$, OR^{10} u OR^{11} , la reacción de un
 compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV

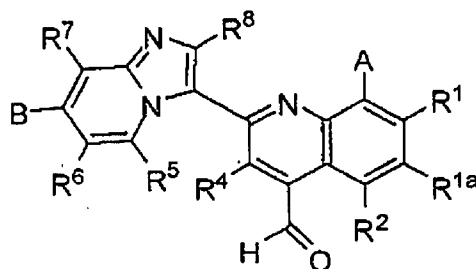


IV

[00213] con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$, HO-hetCyc^{2b} , HOR^{10} o HOR^{11} en presencia de un agente de acoplamiento y trifenilfosfina en un solvente adecuado; o

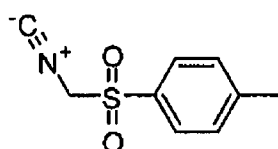
10 [00214] (e) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$, la reacción de un compuesto de la Fórmula IV con un compuesto que tiene la fórmula $\text{MeSO}_2-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ en presencia de una base; o

[00215] (f) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^3 es hetAr^3 y hetAr^3 es oxazolilo, la ciclización de un compuesto que tiene la fórmula V



V

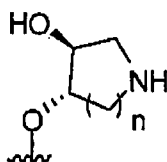
[00216] con un compuesto que tiene la fórmula



[00217] en presencia de una base; o

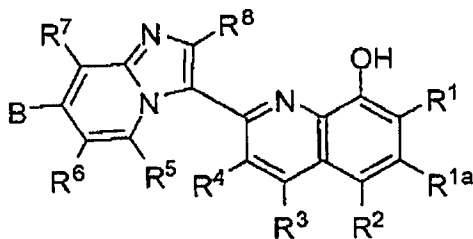
[00218] (g) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es

5



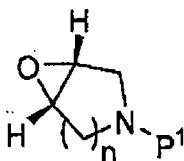
[00219] y n es 1 ó 2, la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV

10



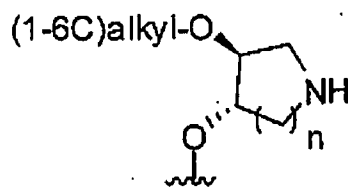
IV

15 [00220] con un compuesto que tiene la fórmula

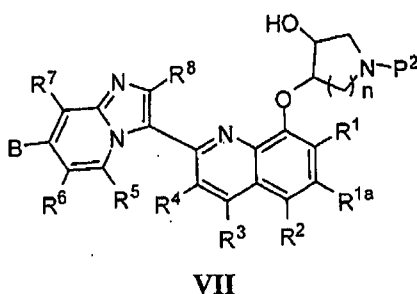


[00221] en donde n es 1 ó 2 y P¹ es un grupo protector de
20 amina, en presencia de una base; o

[00222] (h) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es:

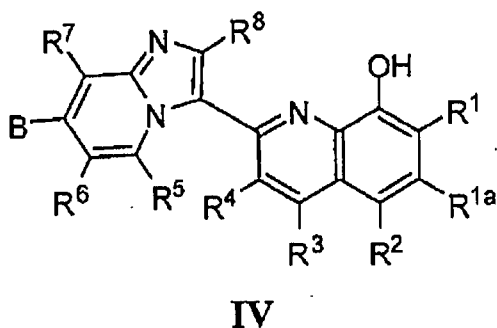


[00223] y n es 1 ó 2, la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII



[00224] en donde n es 1 ó 2, y P² es H o un grupo protector de amina, con un compuesto que tiene la fórmula (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)L³ donde L³ es un átomo o grupo saliente en presencia de una base; o

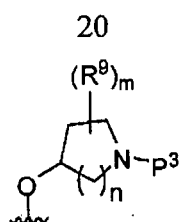
[00225] (i) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R'', la reacción de un compuesto que tiene la fórmula IV



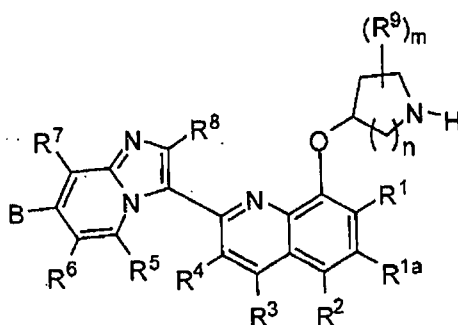
[00226] con un compuesto que tiene la fórmula L⁴-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R'' donde L⁴ es un átomo o grupo saliente, en presencia de una base y opcionalmente en

presencia de un catalizador de transferencia de fase; o

[00227] (j) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es:



[00228] y n es 1 ó 2, P³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la reacción de un compuesto correspondiente que
10 tiene la fórmula VIII



[00229] con un compuesto que tiene la fórmula HC(O)P^{3a} donde P^{3a} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en presencia de un agente reductor; y

20 [00230] la eliminación de cualquier grupo o grupos protectores y opcionalmente la formación de una sal.

[00231] Con referencia al método (a), el átomo saliente L¹ puede ser, por ejemplo un átomo de halógeno tal como bromo o yodo. Alternativamente, L¹ puede ser un grupo saliente, tal

como un grupo hidrocarbilsulfoniloxi, por ejemplo, un grupo triflato, o un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo mesilato o un grupo tosilato. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen
5 los catalizadores de Pd(0) y Pd(II), por ejemplo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Los ligandos adecuados incluyen rac-BINAP o DIPHOS. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como por ejemplo carbonato de cesio o ter-butóxido de sodio. Los solventes convenientes
10 incluyen solventes apróticos tal como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) o tolueno. El acoplamiento de un compuesto de la Fórmula (II) con $\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$ puede ser convenientemente realizado a una temperatura entre 0°C y reflujo, y más particularmente a reflujo.

15 **[00232]** Con referencia al método (b), el átomo saliente L^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como bromo, cloro o yodo. Alternativamente, L^1 puede ser un grupo saliente, por ejemplo un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo mesilato o un grupo
20 tosilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo
25 tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, o acetona. La reacción

puede ser convenientemente realizada a una temperatura en el intervalo de -78 a 100°C.

[00233] Con referencia al método (c), el reactivo de acoplamiento puede ser cualquier reactivo o reactivos
5 adecuados conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, DEAD y PPh₃. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano). La reacción puede ser convenientemente realizada a una temperatura en el intervalo de -78 a 100°C.

10 [00234] Con referencia al método (d), el reactivo de acoplamiento puede ser cualquier reactivo o reactivos adecuados conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, DEAD y PPh₃. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo
15 tetrahidrofurano). La reacción puede ser convenientemente realizada a una temperatura en el intervalo de -78 a 100°C.

[00235] Con referencia al método (e), la base puede ser por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio,
20 carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida, o acetona. La reacción puede ser convenientemente a una temperatura en el intervalo de la
25 temperatura ambiente hasta 100°C.

[00236] Con referencia al método (f), la base puede ser por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes
5 convenientes incluyen alcoholes tales como metanol. La reacción puede ser convenientemente a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente hasta 100°C.

[00237] Con referencia al método (g), la base puede ser por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como
10 hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida, o acetona. La reacción puede ser
15 convenientemente a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente hasta 100°C.

[00238] Con referencia al método (h), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, o hidruro de litio. Los
20 solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida, o acetona. El átomo saliente L^3 puede ser, por ejemplo un átomo de halógeno tal como bromo, cloro o yodo. Alternativamente, L^3 puede ser un
25 grupo saliente, por ejemplo un grupo arilsulfonilo o un

grupo alquilsulfoniloxy, tal como un grupo mesilato o un grupo tosilato.

[00239] Con referencia al método (i), la base puede ser, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como
5 hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahydrofurano o p-dioxano), dimetilformamida, dimetilacetamida, o acetona. El átomo saliente L⁴ puede ser,
10 por ejemplo un átomo de halógeno tal como bromo, cloro o yodo. Alternativamente, L⁴ puede ser un grupo saliente, por ejemplo un grupo arilsulfoniloxy o un grupo alquilsulfoniloxy, tal como un grupo mesilato o un grupo tosilato. La reacción es opcionalmente realizada en
15 presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como yoduro de tetrabutylamonio. La reacción puede ser convenientemente realizada a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente hasta 100°C.

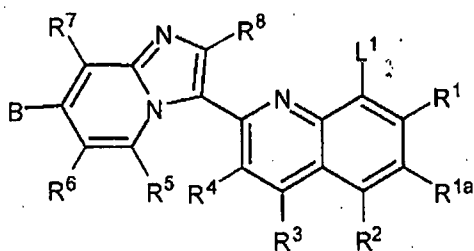
[00240] Con referencia al método (j), los agentes
20 reductores adecuados incluyen reactivos de borohidruro tales como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

[00241] Los grupos protectores de amina adecuados para los
25 métodos anteriores incluyen cualquier grupo protector de amina, conveniente, por ejemplo, como se describe en Greene y

Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcoxycarbonilo, tal como t-butoxicarbonilo (BOC).

5 [00242]

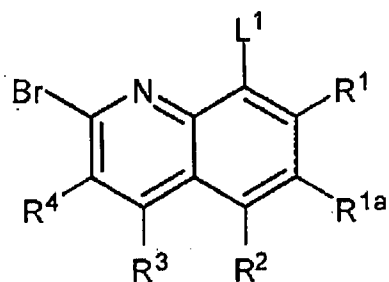
Un compuesto de la Fórmula II



10 II

[00243]

puede ser preparado mediante la reacción de la 2,8-dibromoquinolino correspondiente que tiene la Fórmula

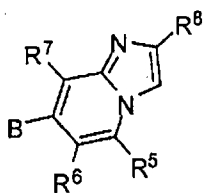


15

[00244]

con un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula

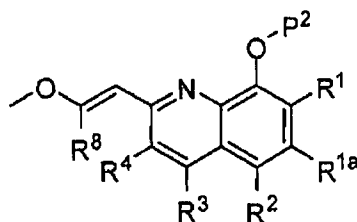
20



[00245] utilizando un catalizador de paladio (tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ó $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) y un ligando de paladio (por ejemplo rac-BINAP o DIPHOS) en presencia de una base adecuada, por ejemplo una
 5 base carbonato o alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio, o ter-butóxido de sodio) en un solvente adecuado (tal como tolueno o dioxano) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente la temperatura
 10 ambiente a reflujo.

[00246] Un compuesto de la Fórmula IV puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto que tiene la Fórmula

15



[00247] en donde P^2 representa un grupo protector de alcohol, tal como t-butildimetilsililo, con un compuesto que tiene la Fórmula

20



[00248] en presencia de N-bromosuccimida o N-clorosuccinimida en un solvente adecuado (tal como THF).

[00249] Los compuestos de las Fórmulas (II), (III) y (IV) se cree que son novedosos y son proporcionados como aspectos adicionales de la invención.

[00250] La habilidad de los compuestos de prueba para
5 actuar como inhibidores de PDGFR puede ser demostrada por el ensayo descrito en el Ejemplo A.

[00251] La habilidad de los compuestos de prueba para actuar como FLT3 inhibidores puede ser demostrada por el ensayo descrito en el Ejemplo B.

10 [00252] Los compuestos de la Fórmula I son útiles para tratar enfermedades y trastornos mediados por tirosina-cinasas receptoras de la clase 3 y/o de la clase 5. En realizaciones particulares, los compuestos de esta invención son inhibidores de una o más de la tirosina-cinasas
15 receptoras de la clase 3, por ejemplo PDGFR y FLT3. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de la fibrosis (incluyendo fibrosis pulmonar, hepática y renal), esclerodermia, y cánceres, incluyendo neoplasias malignas hematológicas.

20 [00253] Como se utiliza en la presente, el término tratamiento incluye la profilaxis así como el tratamiento de una condición existente.

[00254] Los ejemplos de neoplasias malignas hematológicas incluyen, por ejemplo, leucemias, linfomas (linfoma no

Hodgkin), enfermedad de Hodgkin (también llamado linfoma de Hodgkin), y mieloma-por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia
5 mieloide crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia aguda no diferenciada (AUL), linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), leucemia prolinfocítica (PML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), ALL de células T adultas, AML con mielodisplasia de tres líneas (AML/TMDS),
10 leucemia de línea mixta (MLL), síndromes mielodisplásicos (MDSs), trastornos mieloproliferativos (MPD), y mieloma múltiple (MM).

[00255] Los ejemplos particulares de cánceres dependientes o impulsados por PDGFR que pueden ser tratados con los
15 compuestos de esta invención incluyen dermatofibrosarcoma protuberans (DFSB), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), síndrome hipereosinofílico (HES), glioblastoma múltiple (GBM) y tumores estromales gastrointestinales (GIST).

[00256] Los inhibidores de FLT3 pueden ser también útiles
20 para tratar trastornos relacionados al sistema inmunitario tales como el rechazo de trasplante de médula ósea, rechazo de órganos sólidos después del trasplante, espondilitis anquilosante, artritis, anemia aplástica, enfermedad de Behcet, enfermedad de Graves, anemia hemolítica, síndrome de
25 hiper-IgE, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP),

esclerosis múltiple (MS), artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, diabetes mellitus tipo 1, Miastenia gravis, y psoriasis.

[00257] Los compuestos particulares de esta invención son
5 inhibidores de Pim-1 y por lo tanto son útiles en el
tratamiento de padecimientos, y trastornos mediados por Pim-
1, tales como cánceres tales hematológicos.

[00258] En consecuencia, otro aspecto más de esta invención
proporciona un método para tratar padecimientos o condiciones
10 médicas en un mamífero, mediadas por una tirosina-cinasa
receptora de la clase 3 y/o de la clase 5, que comprende
administrarle al mamífero uno o más compuestos de la Fórmula
I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del
mismo, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir el
15 trastorno.

[00259] Otro aspecto de está invención proporciona un
método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un
mamífero, mediadas por Pim-1, que comprende administrarle a
dicho mamífero uno o más los compuestos de la Fórmula I o una
20 sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos,
en una cantidad efectiva para tratar o prevenir el trastorno.

[00260] La frase "cantidad efectiva" significa una cantidad
del compuesto que, cuando se administra a un mamífero en
necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o

prevenir un padecimiento particular, condición o trastorno mediado por una tirosina-cinasa receptora de la clase 3, (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas del padecimiento, condición o trastorno particular, o (iii) 5 prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas del padecimiento, condición o trastorno particular descrito en la presente.

[00261] La cantidad de un compuesto de la Fórmula I que corresponderá a tal cantidad, variará dependiendo de factores 10 tales como el compuesto particular, la condición del padecimiento, y su severidad, la identidad (por ejemplo, el peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero no obstante puede ser rutinariamente determinada por una persona experta en la materia.

15 [00262] Como se utiliza en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o que está en riesgo de desarrollar un padecimiento descrito en la presente e incluye, pero no está limitado a, cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres, y 20 primates, incluyendo humanos.

[00263] Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo, un compuesto anti-inflamatorio, un compuesto anti-fibrótico o un quimioterapéutico que funciona por si 25 mismo o por un mecanismo de acción diferente.

[00264] Los compuestos de la invención pueden ser administrados mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo, dentro del tracto gastrointestinal (por ejemplo, rectalmente u oralmente), la nariz, los pulmones, la musculatura, o la vasculatura, o transdérmicamente o dérmicamente. Los compuestos pueden ser administrados en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, rocíos, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores del pH, edulcorantes, agentes de volumen, y agentes activos adicionales. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

[00265] De acuerdo a otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente. En una realización, la composición farmacéutica incluye un compuesto de la Fórmula I junto con un diluyente o portador farmacéuticamente

aceptable.

[00266] De acuerdo a otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en
5 terapia, tal como el tratamiento de una condición mediada por la tirosina-cinasa receptora de la clase 3.

[00267] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento del
10 cáncer.

[00268] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de fibrosis.

15 [00269] En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de la esclerodermia.

[00270] De acuerdo a otro aspecto más, la presente
20 invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en terapias, tal como en el tratamiento de una condición mediada por Pim-1.

[00271] De acuerdo a un aspecto adicional, la presente

invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una condición mediada por la tirosina-cinasa receptora de la clase 3.

- 5 [00272] De acuerdo a un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una condición mediada por Pim-1.

10

Ejemplos

- [00273] Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos más adelante, a no ser que se indique de otro modo, todas las temperaturas son descritas en grados Celsius. Los reactivos fueron adquiridos de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, 15 TCI o Maybridge, y fueron utilizados sin purificación adicional, a no ser que se indique de otro modo. El tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, y dioxano fueron adquiridos de Aldrich 20 en botellas de sello seguro y utilizados como se recibieron.

- [00274] Las reacciones descritas más adelante fueron realizadas en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a no ser que se establezca 25 de otro modo) en solventes anhidros, y los matraces de

reacción fueron físicamente equipados con tapones de caucho para la introducción de los sustratos y reactivos vía una jeringa. La vidriería fue secada al horno y/o secada por calor.

- 5 [00275] Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) fueron obtenidos como soluciones en CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (reportados en ppm), utilizando tetrametilsilano (0.00 ppm) o solvente residual (CDCl_3 : 7.25 ppm; CD_3OD : 3.31 ppm; D_2O : 4.79
- 10 ppm; d_6 -DMSO: 2.50 ppm) como el estándar de referencia. Cuando se reportan las multiplicidades pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes).
- 15 Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, son reportadas en Herzios (Hz).

Ejemplo A

Ensayo de PDGFR Celular

- [00276] La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir para fosforilación de PDGF, fue evaluada
- 20 mediante el uso de células NIH3T3 de ratón.

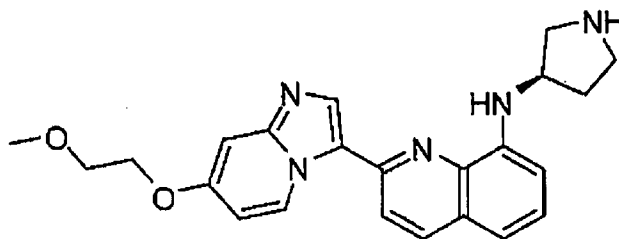
- [00277] 25,000 células en DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino fueron agregadas a cada pozo de una placa de cultivo de célula negra de 96 pozos. Las placas fueron
- 25 incubadas a 37°C /5% de CO_2 en una incubadora por 6-8 horas.

Las placas fueron luego lavadas e incubadas con DMEM, libre de suero, y las células fueron devueltas a la incubadora a 37°C/5% de CO₂ por 16-20 horas.

[00278] Las soluciones de prueba del compuesto fueron
5 agregadas a una concentración final de 0.5% de DMSO, y las células fueron incubadas en un incubador a 37°C/5% de CO₂ por 1 hora. El ligando PDGF-BB fue luego agregado (75 ng/mL) e incubado por 15 minutos. Las células fueron lavadas con PBS y fijada en formaldehído al 3.7% en PBS por 10 minutos. Este
10 fue seguido por el lavado en PBS/0.2% de Triton X-100 y permeabilizando en metanol al 100% por 10 minutos. Las células fueron bloqueadas en amortiguador de bloqueo Odyssey (LI-COR Biosciences) por 1 hora. Los anticuerpos para PDGFR β fosforilado y PDGFR β total fueron agregados a las células e
15 incubados por 3 horas. Después del lavado con PBS/0.2% de Triton X-100, las células fueron incubadas con anticuerpos secundarios fluorescentemente marcados (IgG-IRDye800 de cabra anti-conejo e IgG-Alexa Fluor 680 de cabra anti-ratón) por una hora adicional. Las células fueron luego lavadas con PBS
20 y analizadas para la fluorescencia a ambas longitudes de onda utilizando el Sistema de Formación de Imagen de Infrarrojo Odyssey (LI-COR Biosciences). La señal de PDGFR fosforilado fue normalizado a la señal de PDGFR total. Los compuestos de esta invención tuvieron valores de IC₅₀ menores de 10 μ M en
25 este ensayo.

Ejemplo BEnsayo FLT3 Celular

[00279] La inhibición de FLT3 fosforilado inducido por
ligando FLT3 (FL) en células RS4;11 humanas se midió como
5 sigue. Las células fueron sembradas en placas de 96 pozos
con fondo en forma de V en RPMI/10% de FCS a una
concentración de 1 millón de células/pozo. Los compuestos
diluidos fueron agregados a una concentración final de 0.5%
de DMSO por una hora. Se agregó FL a una concentración final
10 de 50 ng/ml. Después de una incubación de 15 minutos, las
células fueron concentradas mediante centrifugación y
resuspendidas en amortiguador de lisis. Se detectó fosfo-
FLT3 mediante un procedimiento estándar de ELISA (R&D
Systems; DYC 368). En resumen, después de 20 minutos sobre
15 el hielo, el lisado fue agregado a las placas de 96 pozos
recubiertas con el anticuerpo de captura a FLT3 total.
Fosfo-FLT3 fue detectado por la adición del anticuerpo a
fosfo-tirosina conjugada a HRP. Después de la adición del
sustrato y la solución de detención, la señal fue leída a
20 A450. Los compuestos de esta invención tuvieron valores de
IC₅₀ menores de 10 μ M en este ensayo.

Ejemplo 1

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

5 **[00280]** Paso 1A: Preparación de la 2-cloro-4-(2-
metoxietoxi)piridina: Una mezcla de 2-cloro-4-
 nitropiridina (43.6 g, 275.0 mmol) y 2-metoxietanol (325.6
 ml, 425 mmol) se enfrió a 0°C. Se agregó 2-metilpropan-2-
 oleato de potasio (35.73 g, 302.5 mmol) y la mezcla
 10 resultante se agitó mientras que se calentaba a temperatura
 ambiente en 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo
 presión reducida seguida por dilución con 500 ml de agua. La
 mezcla resultante se extrajo dos veces con 250 ml de
 diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron
 15 sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión
 reducida para producir el compuesto deseado como un aceite de
 color dorado (50.2 g, rendimiento 97%) MS APCI (+) m/z 188 y
 189.9 (M+1 de cada isótopo) detectado.

[00281] Paso 1B: Preparación de la 4-(2-
 20 metoxietoxi)piridin-2-amina: Una corriente estable de
 nitrógeno se hizo pasar a través de una mezcla de 2-cloro-4-
 (2-metoxietoxi)piridina (50.17 g, 267.4 mmol), Pd₂dba₃ (4.897
 g, 5.348 mmol), XPHOS (5.099 g, 10.70 mmol) y
 tetrahidrofurano (445.7 ml) por 10 minutos. A la mezcla
 25 desgasificada resultante se agregó bis(trimetilsilil)amida de

litio (561.5 ml, 561.5 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 60°C por 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de ácido clorhídrico 1N. La solución resultante se lavó dos veces con 500 ml de éter metil-ter-butílico. El pH de la capa acuosa fue llevado a 11 con NaOH 6N y se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título. (35 g, rendimiento 78%) MS APCI (+) m/z 169 (M+1) detectado.

[00282] Paso 1C: Preparación de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina: Una mezcla de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (20.0 g, 119 mmol), 2-cloroacetaldehído (32.2 ml, 250 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml) se calentó en un tubo sellado a 75°C en 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó dos veces con bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (23.5 g, rendimiento cuantitativo) MS APCI (+) m/z 193 (M+1) detectado.

[00283] Paso 2A: Preparación de la N-(2-bromofenil)cinamamida: A una mezcla de 2-bromobencenamina (200.0 g, 1163 mmol), piridina (188.1 ml, 2325 mmol) y

diclorometano anhidro (1000 ml) a 0°C se agregó lentamente
cloruro de cinamoilo (193.7 g, 1163 mmol). La mezcla
resultante se agitó mientras que se calentaba a temperatura
ambiente toda la noche. La mezcla resultante se lavó con
5 1000 ml de bicarbonato de sodio, bisulfato de sodio al 10%
(1000 ml), bicarbonato de sodio (1000 ml) y salmuera (1000
ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se
concentró bajo presión reducida para producir el compuesto
del título como un sólido (172.3 gm, 98% rendimiento) MS ESI
10 (+) m/z 224 y 226 (M+1 de cada isótopo) detectado.

[00284] Paso 2B: Preparación de la 8-bromoquinolin-2(1H)-
ona: Una mezcla de N-(2-bromofenil)cinamamida (172.3 g,
570.3 mmol), cloruro de aluminio (456 g, 342 mmol) y
clorobenceno (1000 ml) se dejó agitar a 100°C por 7 horas,
15 seguido por enfriamiento a temperatura ambiente toda la
noche. La mezcla resultante se vació sobre 2 kg de hielo y
se dejó calentar hasta la temperatura ambiente en 1 hora. La
mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Las capas
orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y
20 se concentraron bajo presión reducida. Los sólidos
resultantes se trituraron con 1000 ml de hexanos. Los
sólidos fueron secados a vacío para producir el compuesto del
título. (83 g, rendimiento 65%) MS ESI (+) m/z 224 y 226 (M+1
de cada isótopo) detectado.

25 **[00285]** Paso 2C: Preparación de 2,8-dibromoquinolina: Una

mezcla de 8-bromoquinolin-2(1H)-ona (5 g, 22 mmol) y tribromuro de fosforilo (13 g, 45 mmol) se calentó a 140°C por tres horas. La mezcla resultante se vació sobre 100 g de hielo y 100 ml de agua. La mezcla se agitó por 1 hora y los
5 sólidos resultantes se filtraron para producir el compuesto del título. (5.1 g, rendimiento 80%) MS APCI (+) 286, 288, y 290 (M+1 de cada combinación de isótopos) detectado.

[00286] Paso 2D: Preparación de la 8-bromo-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Una mezcla
10 de 2,8-dibromoquinolina (22.4 g, 78.0 mmol), 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina (15.0 g, 78.0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4.51 g, 3.90 mmol), K₂CO₃ (21.6 g, 156 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.876 g, 3.90 mmol), dioxano (312 ml) y agua (3 ml) se calentó a 100°C por 18 horas. La mezcla resultante se
15 diluyó con 500 ml de diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y al aceite resultante se agregó 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de éter ter-butílico de metilo). La mezcla resultante se agitó toda la noche. La filtración para recolectar los sólidos resultantes
20 produjo el compuesto del título (22.2 g, rendimiento 72%). MS ESI (+) m/z 398 y 400 (M+1 de cada isótopo) detectado.

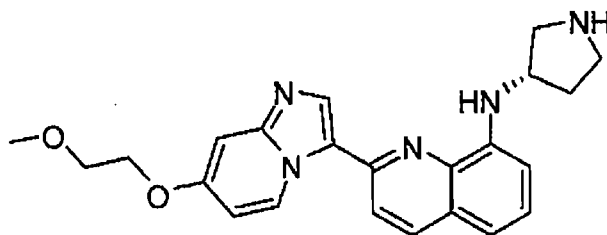
[00287] Paso 2E: Preparación de 3-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazol[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo: Una
25 corriente de argón se hizo pasar a través de una mezcla de 8-

bromo-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (0.100 g, 0.2511 mmol), 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo (0.05537 ml, 0.3264 mmol), Cs₂CO₃ (0.1145 g, 0.3515 mmol), Pd(OAc)₂ (0.01127 g, 0.05022 mmol) y rac-BINAP (0.01564 g, 0.02511 mmol) en 1 ml de tolueno por 15 minutos. La mezcla se calentó a 100°C por 18 horas. La mezcla se dejó luego enfriar hasta la temperatura ambiente y se agregó diclorometano. Después de agitar 30 minutos, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título como un aceite. MS APCI (+) m/z 504.1 (M+1) detectado.

[00288] Paso F: Preparación de la (R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(pirrolidin-3-il)quinolin-8-amina: A una solución de 3-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo (0.127 g, 0.252 mmol) en 2 ml de diclorometano se agregó ácido trifluoroacético (0.389 ml, 5.04 mmol). La mezcla resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción de diclorometano se concentró bajo presión reducida y luego se diluyó con diclorometano. La solución resultante se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y dos veces con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión

reducida. La purificación por medio de cromatografía instantánea en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1 hasta $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1 hasta $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) produjo el compuesto del título (53 mg, rendimiento 52%). MS APCI (+) m/z 404.3 (M+1) detectado.

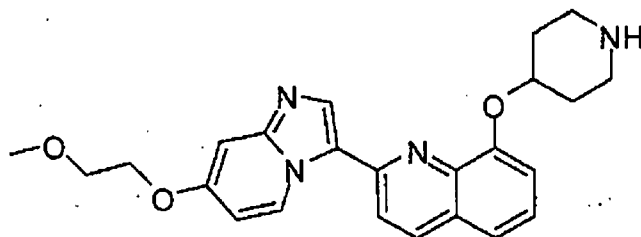
Ejemplo 2



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

[00289] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 1 utilizando el 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo en lugar del 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo MS APCI (+) m/z 404.3 (M+1) detectado.

Ejemplo 3



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

- [00290] Paso A: 8-(ter-butildimetilsililoxi)quinolin-2-carbaldehído: El 8-hidroxiquinolin-2-carbaldehído (5.00 g, 28.9 mmol) y el imidazol (4.32 g, 63.5 mmol) se disolvieron en 50 ml de diclorometano bajo una atmósfera de N₂ anhidro. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se agregó ter-butilclorodimetilsilano (4.94 g, 31.8 mmol). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y luego se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea (hexanos/diclorometano 2:1 seguido por hexanos/diclorometano 1:1) proporcionó 6.50 g, 78% del producto deseado como un aceite.
- 15 [00291] Paso B: (E)-8-(ter-butildimetilsililoxi)-2(2-metoxivinil)quinolina: Cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio (3.94 g, 11.5 mmol) se suspendió en 25 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno anhidro. Después de enfriar a 0°C, se agregó ter-butóxido de potasio (1.41 g, 12.5 mmol). La solución se agitó a 0°C por 5 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó 8-(ter-butildimetilsililoxi)quinolin-2-carbaldehído (3.00 g, 10.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y luego se concentró a vacío. Se agregaron 200

ml de éter dietílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se filtró. El precipitado se lavó con éter dietílico y el filtrado se recolectó y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en 5 50 ml de éter dietílico al cual se agregaron 50 ml de hexanos. La mezcla se agitó por 1 hora y luego se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar 3.12 g, en 95% del producto deseado como una mezcla de isómeros cis-trans.

10 **[00292]** Paso C: 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: La (E)-8-(ter-butildimetilsililoxi)-2-(2-metoxivinil)quinolina (1.90 g, 6.02 mmol) se disolvieron en una solución de 20 ml de THF y 3 ml de agua. Se agregó N-bromosuccinimida (1.13, 6.32 15 mmol) a la mezcla de reacción. Después de que la reacción se juzgó completa (monitorizada por MS), se agregó 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (1.01 g, 6.02 mmol). La reacción se calentó luego a reflujo por 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A la 20 mezcla de reacción se agregaron 10 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0M en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de isopropilo:diclorometano 1:4. Las fase orgánica 25 combinada se secó (sulfato de sodio), se filtró y se

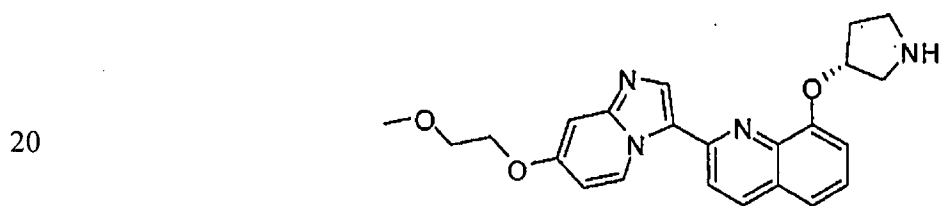
condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 100% de acetato de etilo hasta 10% metanol (6% de NH₄OH)/acetato de etilo) para obtener 700 mg del producto deseado como un sólido rojo.

[00293] Paso D: 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: El 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0.030 g, 0.0895 mmol), el 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.0198 g, 0.0984 mmol), la trifenilfosfina (0.0352 g, 0.134 mmol) y el azodicarboxilato de dietilo (0.0211 ml, 0.134 mmol) se combinaron a 1 ml de THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en columna (diclorometano seguido por diclorometano/metanol 40:1) que proporcionó 29.0 mg del producto deseado como un residuo café.

[00294] Paso E: 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)8-(piperidin-4-iloxi)quinolina: Se

agregó ácido trifluoroacético (0.0862 ml, 1.12 mmol) a una solución de 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-
 5 alpiridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.029 g, 0.0559 mmol) en 0.50 ml de diclorometano. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se dividió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se
 10 filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (diclorometano/metanol 40:1 seguido por diclorometano/metanol 5:1 seguido por diclorometano/metanol 2:1) proporcionó 10.0 mg del
 15 compuesto deseado. MS APCI (+) m/z 419.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 4

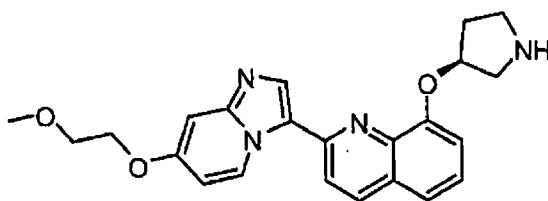


(R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-
(pirrolidin-3-iloxi)quinolina

[00295] Preparado de acuerdo al procedimiento para el
 25 ejemplo 3 utilizando 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de

(S)-ter-butilo en lugar del 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. MS APCI (+) m/z 405.2 (M+1) detectado.

5

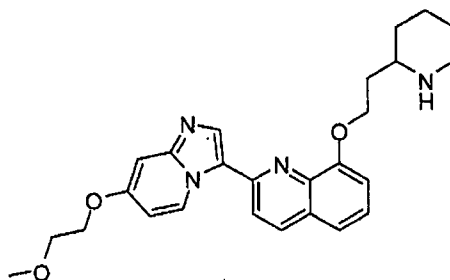
Ejemplo 5

10

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

[00296] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo en lugar de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. MS APCI (+) m/z 405.2 (M+1) detectado.

15

Ejemplo 6

20

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

25

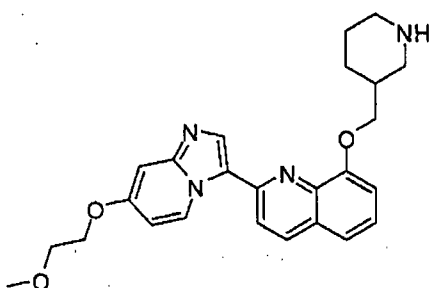
[00297] Preparada de acuerdo al procedimiento para el

ejemplo 3 utilizando el 2-(piperidin-2-il)etanol protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 447.3 (M+1) detectado.

5

Ejemplo 7

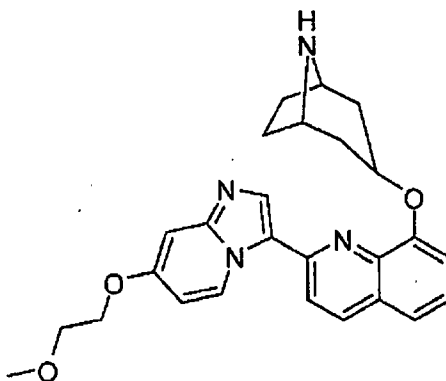
10



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

[00298] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el piperidin-3-ilmetanol, protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 433.3 (M+1) detectado.

20

Ejemplo 8

25

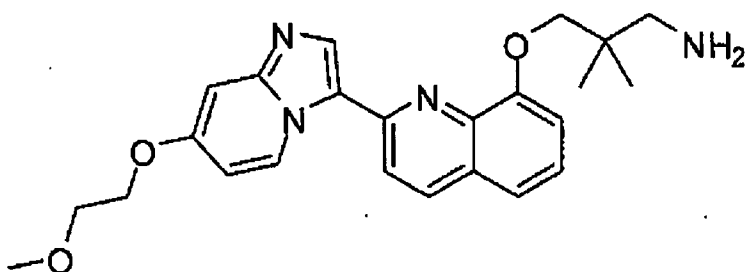
8-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

[00299] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 445.2 (M+1) detectado.

5

Ejemplo 9

10

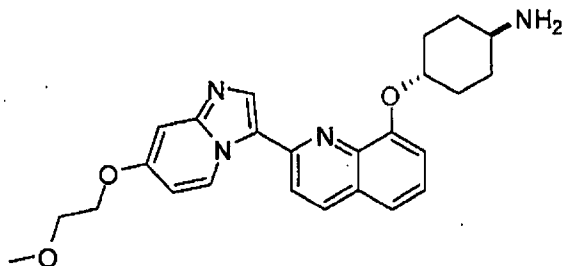


3-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)-2,2-dimetilpropan-1-amina

[00300] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 421.2 (M+1) detectado.

20

Ejemplo 10



25

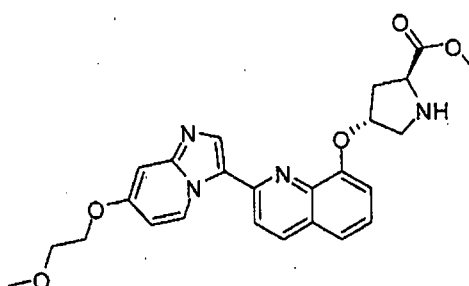
(1R, 4R)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)ciclohexanamina

[00301] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el (1R,4R)-4-aminociclohexanol protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 433.1 (M+1) detectado.

5

Ejemplo 11

10



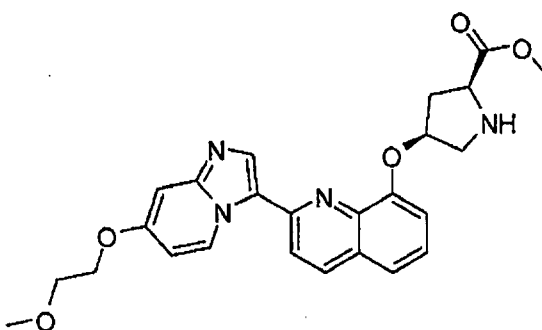
(2S,4R)-metil-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazol[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-2-carboxilato

15

[00302] Preparado de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 463.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 12

20



25

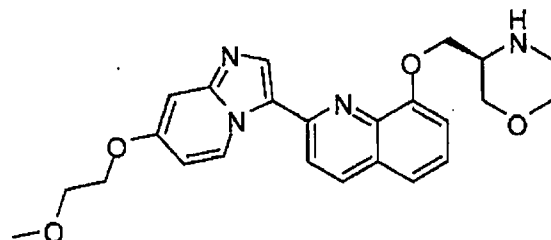
4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo

[00303] Preparado de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo protegido con amina, apropiado. MS APCI (+) m/z 463.2 (M+1) detectado.

5

Ejemplo 13

10



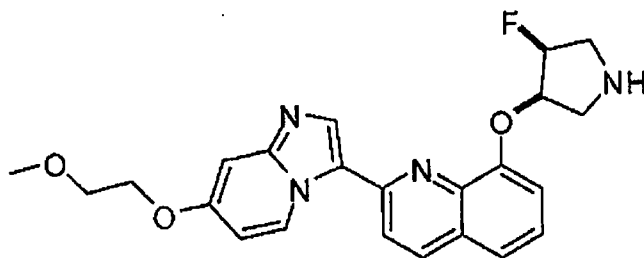
(S)-3-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)morfolina

[00304] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 3 utilizando el (R)-morfolin-3-ilmetanol protegido con amina, apropiado. MS ESI (+) m/z 435.2 (M+1) detectado.

15

Ejemplo 14

20



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

25

[00305] Paso A: Preparación de 6-oxa-3-
azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de bencilo: El

2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (11.0 g, 54.1 mmol, comercialmente disponible de Aldrich) y ácido
5 3-clorobenzoperoxoico (17.3 g, 70.4 mmol) se agregó a 150 ml de cloroformo y se calentó a 46°C por 20 horas. La mezcla se enfrió, se agregó diclorometano, y la reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y Na₂S₂CO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de
10 magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 10.5 g (88% de rendimiento aislado) del compuesto deseado como un aceite, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso.

[00306] Paso B: Preparación de 3-fluoro-4-
15 hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo: El 6-oxa-5-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de bencilo (10.5 g, 47.9 mmol) y el fluorhidrato de piridina (14.2 g, 144.0 mmol) se agregaron a una botella de Teflón que contenía diclorometano y se agitó vigorosamente toda la noche.
20 Después de 20 horas, la reacción se apagó lenta y cuidadosamente con un exceso de solución saturada de NaHCO₃ en varios minutos, y se dejó agitar por una hora, y luego la capa orgánica se aisló y se lavó con NaHCO₃ y una solución de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
25 sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para

producir un aceite. Este aceite crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano para producir 2.0 g (17% de rendimiento aislado) del producto deseado como un aceite.

5 **[00307]** Paso C: Preparación de 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de (trans-bencilo): El 3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (2.0 g, 8.36 mmol) se agregó al diclorometano y se enfrió a 0°C. Se agregaron secuencialmente cloruro de metansulfonilo 1.30 ml, 16.7 mmol) y trietilamina (2.3 ml, 16.7 mmol), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche bajo agitación vigorosa. Al siguiente día, se agregó diclorometano adicional, y la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El aceite crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo y hexano para producir 2.0 g (70% de rendimiento aislado) del producto deseado como un aceite.

20 **[00308]** Paso D: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo: El 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (1.75 g, 5.22 mmol), el 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-

25

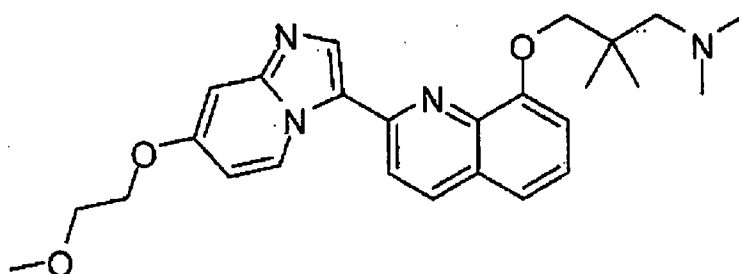
100

bencilo (1.99 g, 6.3 mmol) y el carbonato de cesio (3.40 g, 10.4 mmol) se agregaron a un tubo sellado que contenía dimetilacetamida y se calentó a 100°C toda la noche con agitación. La dimetilacetamida fue eliminada mediante
 5 concentración a vacío y calor, se agregó cloroformo, y esta fase orgánica se lavó suavemente con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando una solución al 6%
 10 de hidróxido de amonio en metanol y diclorometano para producir tres productos mayores que no pudieron ser separados adicionalmente mediante purificación en columna (comenzando con quinolin-fenol, el producto y un sub-producto no identificado). MS APCI (+) m/z 557.3 (M+1)
 15 detectado. Este material crudo se llevó directamente al paso de desprotección.

[00309] Paso E: Preparación de la sal de clorhidrato de la
8-((cis)-4-fluoropirrolidin-3-iloxi)-2-(7-(2-
metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: El 3-
 20 fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (cis)-bencilo
 crudo (1.0 g, 2.0 mmol) y paladio sobre carbono (1 g, 50% en una base molar) fueron agregados a una mezcla de etanol y 1% de HCl (v/v) y se colocó bajo atmósfera de hidrógeno en un
 25 globo con agitación vigorosa. Después de 18 horas, la mezcla

cruda se hizo pasar a través de Celite, se enjuagó varias veces con etanol, y el filtrado recolectado se evaporó. El material crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando una solución al 6% de hidróxido de amonio en metanol y diclorometano para producir el producto base libre, el cual, cuando se sometió a HCl en diclorometano y precipitación subsiguiente en éter dietílico, produjo 150 mg (16% de rendimiento aislado) del producto altamente puro. MS APCI (+) m/z 423.3 (M+1) detectado.

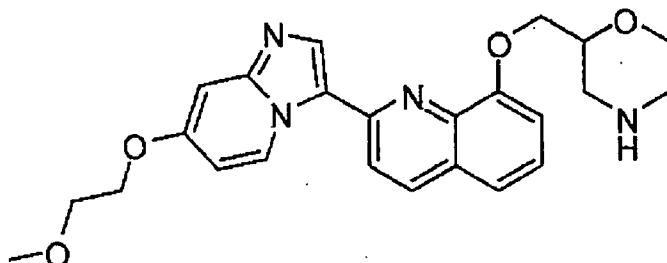
Ejemplo 15



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

[00310] Preparada de acuerdo a Ejemplo 3, sustituyendo 3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropan-1-ol para el 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (50 mg, 0.15 mmol)] MS ESI (+) m/z 449.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 16



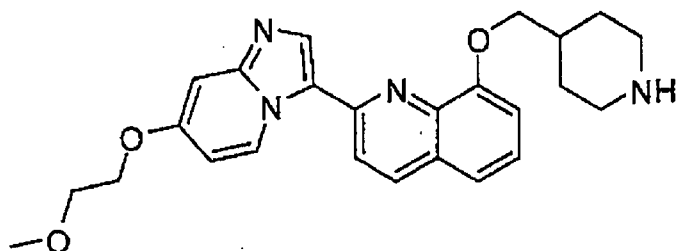
2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)morfolina

[00311] A una solución de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol [preparado como en el Ejemplo 3, Paso C; 50 mg, 0.15 mmol] en 2 ml de DMA anhidro, se agregó carbonato de cesio (150 mg, 0.45 mmol) seguido por 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo (130 mg, 0.45 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a 100°C por 16 horas y se dejó enfriar. La mezcla se trató con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en columna utilizando elusión en gradiente (cloruro de metileno hasta 1% de metanol/cloruro de metileno hasta 2% metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo como una goma. Ésta se disolvió en 4 ml de cloruro de

metileno y se trató con 1 ml de TFA. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente la mezcla se concentró. El residuo se trituro con éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar 29.1 mg (76%) del producto deseado como su sal de di-TFA como un polvo. MS ESI (+) m/z 435.3 (M+1) detectado.

Ejemplo 17

10

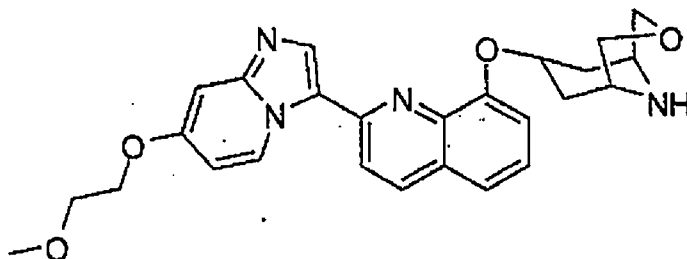


2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolina

15 [00312] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 16, utilizando el 4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en lugar de 2-((metilsulfonilo)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo. MS ESI (+) m/z 433.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 18

25



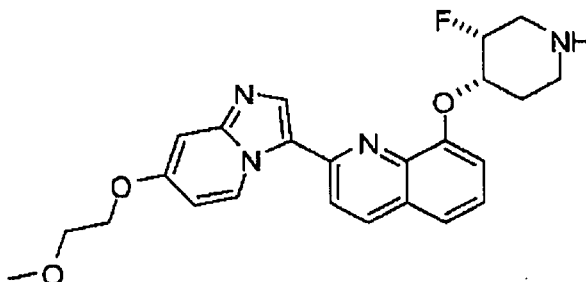
104

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

[00313] Preparado de acuerdo al procedimiento para el
ejemplo 16, utilizando el 7-(metilsulfoniloxi)-3-oxa-9-
azabicyclo[3.3.1]nonan-9-carboxilato de ter-butilo en
lugar de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-
carboxilato de ter-butilo. MS APCI (+) m/z 461.2 (M+1)
detectado.

10

Ejemplo 19



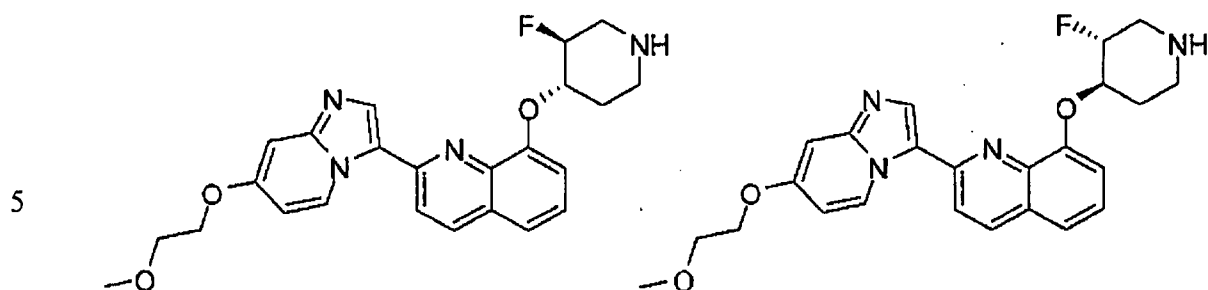
15

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

[00314] Preparada de acuerdo al procedimiento para el
ejemplo 16, utilizando 3-fluoro-4-
(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-
butilo en lugar de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-
carboxilato de ter-butilo. MS ESI (+) m/z 437.2 (M+1)
detectado.

25

Ejemplo 20



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

10

[00315] Paso A: Preparación de 4-(trimetilsililoxy)-5,6-
dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de ter-butilo: A una
solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de t-butilo (52.6 g,
264 mmol) en DMF anhidra (140 ml) se agregó TMSCl (40.2 ml,
317 mmol) seguido por trietilamina (88.3 ml, 634 mmol). La
mezcla heterogénea resultante se calentó a 80°C y se agitó
por 16 horas. La mezcla enfriada se diluyó con 500 ml de
hexanos, se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 300 ml) y 200 ml de
salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y
se concentró para proporcionar 68 g (95%) del producto
deseado como un aceite.

15

20

[00316] Paso B: Preparación de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-
carboxilato de ter-butilo: A una solución de 4-
(trimetilsililoxy)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de
ter-butilo (64.4 g, 237 mmol) en 1.5 litros de ACN anhidro a

25

temperatura ambiente se agregó Selectfluor (92.5 g, 261 mmol) en porciones en 10 minutos, durante el cual se observó una ligera exoterma (a 40°C). La mezcla se agitó por 2 horas, luego se concentró hasta sequedad y se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 51 g (99%) del producto deseado como un sólido.

10 [00317] Paso C: Preparación del clorhidrato de 3-fluoropiperidin-4-ona: A una solución turbia de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (52.66 g, 242 mmol) en 1 litro de acetato de etilo se agregó HCl 4M/dioxano (303 ml, 1212 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 16 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a vacío para proporcionar 37 g (99%) del producto deseado como un sólido.

15 [00318] Paso D: Preparación de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: A una suspensión de clorhidrato de 3-fluoropiperidin-4-ona (35.66 g, 232.2 mmol) en 800 ml de THF a 0°C se agregó una solución de NaHCO₃ (46.81 g, 557.3 mmol) en 800 ml de agua. Después de que la mayor parte del burbujeo había cesado, la solución resultante se trató con una solución de carbono clorhidrato de naftalen-

20

25

2-ilmetilo (56.36 g, 255.4 mmol) en 300 ml de THF gota a gota, en 30 minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente en 16 horas con agitación vigorosa. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.

5 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con metanol y el sólido resultante se filtró y se secó a vacío para proporcionar 41.8 g (60%) del producto deseado como un polvo de color crema.

10 **[00319]** Paso E: Preparación de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo:

A una suspensión de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (41.75 g, 138.6 mmol) en 800 ml de THF anhidro a 0°C se agregó L-Selectride (346 ml, 1.0 M, 346

15 mmol) gota a gota en 30 minutos, durante el cual se formó una solución amarilla. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y agitación por 16 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, luego se trató con 160 ml de metanol y 350 ml de NaOH 2N seguido por la adición gota a gota de 160 ml de

20 H₂O₂ al 30%, durante el cual se observó una exoterma. Después de la agitación a 0°C por 1 hora adicional y luego a temperatura ambiente por 3 horas, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron
25 y se concentraron. El residuo se purificó sobre un tapón de

gel de sílice grande eluyendo con hexanos:acetato de etilo, 1:1 para proporcionar 26.78 g (64%) del producto deseado como un sólido.

[00320] Una muestra de 2 g del material del Paso E se separó
5 mediante HPLC quiral (columna Chiral Technologies IA de 3 cm x 250 mm; fase móvil 15% de etanol, 85% de hexanos; velocidad de flujo 28 ml/minuto; inyecciones de 50 mg/ml; 254 y 220 nm) para proporcionar el primer pico de elución (Pico 1, 616 mg, Rt 17.70 minuto) en más de 99% de ee y el segundo pico de elución (Pico 2, 10 639 mg, Rt 22.12 minuto) en más de 99% de ee, ambos como sólidos blancos. El material obtenido del pico 1 fue arbitrariamente asignado como 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-naftalen-2-ilmetilo. El material obtenido del pico 2 fue arbitrariamente asignado como 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-naftalen-2-ilmetilo.
15

[00321] Paso F: Preparación de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-naftalen-2-ilmetilo y 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-naftalen-2-ilmetilo: A una
20 solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (Pico 1), (616 mg, 2.03 mmol) en cloruro de metileno anhidro (30 ml) a 0°C se agregó trietilamina (368 µL, 2.64 mmol) seguido por cloruro de mesilo (173 µL, 2.23 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta la
25 temperatura ambiente en 16 horas, luego se trató con 200 µL

de trietilamina y 100 µL de cloruro de mesilo, y se agitó por 1 hora adicional. La mezcla se dividió entre 30 ml de cloruro de metileno y 30 ml de NaHCO₃ saturado, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases
 5 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en columna (hexanos:acetato de etilo, 2:1) para proporcionar 540 mg (70%) del producto deseado como un sólido.

10 **[00322]** El compuesto del paso E designado como Pico 2 (639 mg, 2.11 mmol) se trató de la misma manera para proporcionar 616 mg (77%) del producto deseado como un sólido blanco.

[00323] Paso G: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-naftalen-2-ilmetilo y
 15 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-naftalen-2-ilmetilo: A una solución de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (preparado
 20 como en el Ejemplo 3, 390 mg, 1.16 mmol) en 5 ml de DMF anhidra se agregó carbonato de cesio (1.14 g, 3.49 mmol) seguido por 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (Pico 1) (532 mg, 1.40 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a 90°C y se agitó por 6 horas. La mezcla enfriada se
 25 trató con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en columna utilizando elución en gradiente (cloruro de metileno hasta 2% de metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 293 mg (41%) del producto deseado del Pico 1 como un cristal. MS APCI (+) m/z 621.2 (M+1) detectado.

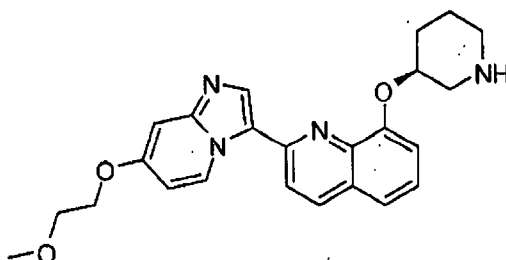
[00324] El 3-fluoro-4-(metilsulfonilo) piperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (450 mg, 1.34 mmol) (Pico 2) se trató de la misma manera para proporcionar 325 mg (39%) del producto deseado del Pico 2 como un cristal amarillo pálido. MS APCI (+) m/z 621.2 (M+1) detectado.

[00325] Paso H: Preparación de 8-((3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina y 8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: A una solución de la 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (293 mg, 0.47 mmol) (Pico 1) en una mezcla 1:1 de EtOH:acetato de etilo (20 ml) se agregó 10% de Pd/C (húmedo, tipo Degussa, 30 mg). La mezcla se purgó con argón y luego se dejó en agitación bajo un globo de hidrógeno por 16 horas. La mezcla se trató con 20 mg adicionales de catalizador, se recargó y se hidrogenó por 16 horas adicionales. La mezcla se filtró a

través de papel GF y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna utilizando elución en gradiente (cloruro de metileno hasta 2% de metanol/cloruro de metileno hasta 5% de metanol/cloruro de metileno) para proporcionar 128 mg (62%) del producto deseado como un sólido. MS APCI (+) m/z 437.2 (M+1) detectado.

[00326] El 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (325 mg, 0.52 mmol) (Pico 2) se trató de la misma manera para proporcionar 128 mg (56%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido. MS APCI (+) m/z 437.2 (M+1) detectado. En análisis de HPLC quiral confirmó que los dobles ee's fueron mantenidos y el orden de elución para los picos finales fue consistente con aquellos de los alcoholes del Paso E.

Ejemplo 21

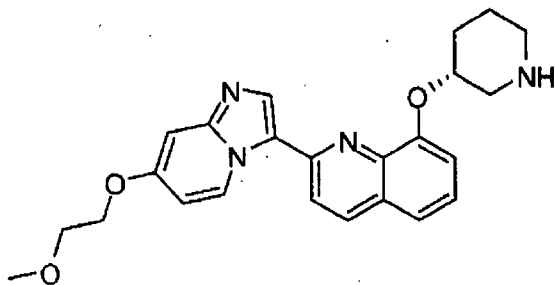


(S)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-
(piperidin-3-iloxi)quinolina

[00327] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 16, utilizando el 3-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo en lugar de 2-

((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo. MS ESI (+) m/z 419.1 (M+1) detectado.

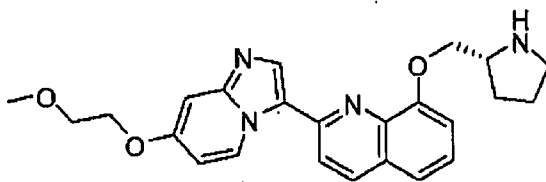
Ejemplo 22



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

[00328] Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 16, utilizando 3-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (S)-ter-butilo en lugar de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo. MS ESI (+) m/z 419.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 23



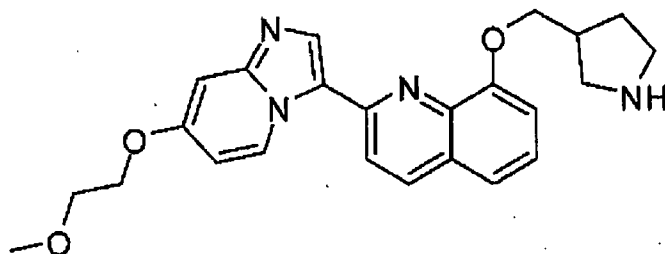
(R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-
(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolina

[00329] Paso A: Preparación de 2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butil:

Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 14 Paso D, sustituyendo el 2-(tosiloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-ter-butilo por el 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-
5 bencilo.

[00330] Paso B: Preparación de la (R)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(pirimidin-2-ilmetoxi)quinolina: 2-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)pirrolidin-1-
10 carboxilato de (R)-ter-butilo (241 mg, 0.47 mmol) se disolvió en 10 ml de cloroformo, seguido por la adición de HCl 4.0M en dioxano (4.65 ml, 9.3 mmol). La reacción se dejó en agitación por 30 horas a temperatura ambiente tiempo en el cual todo el material inicial fue consumido por LC/TLC. La
15 reacción se concentró a vacío, seguido por cromatografía instantánea en columna (eluyendo con un gradiente 1-20% de metanol/DCM), proporcionando un aceite después de la concentración. El aceite crudo se trató con 1000 µL de HCl 4.0 M en dioxano, proporcionando el producto deseado (80 mg,
20 41 % rendimiento). MS APCI (+) m/z 419.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 24



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

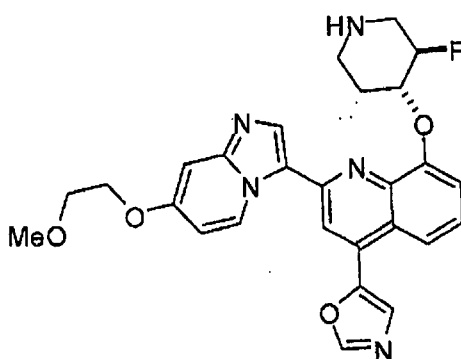
5 [00331] A una solución de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol [preparado como en el Ejemplo 16; 204 mg, 0.61 mmol] en 5 ml de DMA anhidro se agregó carbonato de cesio (0.60 g, 1.8 mmol) seguido por 3-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-
10 butilo (221 mg, 0.79 mmol). La mezcla heterogénea se agitó a 70°C por 20 horas y se dejó enfriar. La mezcla se trató con 50 ml de agua y se extrajo con cloroformo y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para
15 proporcionar el producto crudo (386 mg, rendimiento de 122%) como un aceite viscoso. MS ESI (+) m/z 519.1 (M+1) detectado. El aceite (315 mg) se disolvió en 2 ml de cloruro de metileno y se trató con 1 ml de TFA. Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente la mezcla se concentró. El residuo se
20 trató con un exceso de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar un aceite
25 viscoso. El aceite se purificó mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (elución con NH₃ 7N/metanol-cloroformo) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 36% rendimiento en dos pasos) como un sólido. MS ESI (+) m/z 419.3 (M+1) detectado.

5

Ejemplo 25

10



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

[00332] 1. Preparación de 2-etinil-6-metoxifenilcarbamato de ter-butilo

15

[00333] Paso 1A: Preparación de 2-yodo-6-metoxifenilcarbamato de ter-butilo: Al 2-

20

metoxifenilcabamato de ter-butilo (24.1 g, 108 mmol) en 100 ml de éter dietílico anhidro a -20°C se agregó gota a gota ter-butil-litio (140 ml, 237 mmol). La solución clara se volvió turbia al final de la adición. La reacción se agitó por 3 horas a -20°C, luego se enfrió a -100°C con un baño líquido de nitrógeno/éter dietílico. Se agregó yodo (27.4 g, 108 mmol) en 250 ml de éter dietílico a la solución. Después de la adición del yodo, la

25

reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente toda la noche. Se agregó luego 200 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado a la mezcla de reacción, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se agregaron 50 ml de DCM, seguido por 200 ml de hexanos. La solución se concentró para eliminar el DCM. El producto se trituro y se recolectó mediante filtración y se lavó con 100 ml de hexanos para dar el producto crudo (58%).

[00334] Paso 1B: Preparación de 2-metoxi-6-((trimetilsilil)etinil)fenilcarbamato de ter-butilo: El 2-yodo-6-metoxifenilcarbamato de ter-butilo (10.36 g, 29.67 mmol) etiniltrimetilsilano (3.20 g, 32.63 mmol), yoduro de cobre(I) (0.28 g, 1.48 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.04 g, 1.48 mmol) en 100 ml de THF se agregó trietilamina (3.60 g, 35.6 mmol), seguido por agitación toda la noche. La reacción cruda se concentró luego y la mezcla se sometió a cromatografía instantánea a través de gel de sílice con hexano/acetato de etilo 10:1 para dar el producto deseado (98%).

[00335] Paso 1C: Preparación de 2-etinil-6-metoxifenilcarbamato de ter-butilo: Al 2-metoxi-6-((trimetilsilil)etinil)fenilcarbamato de ter-butilo (4.21 g, 13.2 mmol) en 30 ml de metanol se agregó carbonato de potasio

(9.11 g, 65.9 mmol). La reacción se agitó por 30 minutos, luego se filtró y se lavó con 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se diluyeron con 20 ml de DCM, se filtraron, se lavaron una segunda vez con 50 ml de DCM, luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea a través de un lecho de gel de sílice con 500 ml de hexano/acetato de etilo 10:1, proporcionando el producto deseado (62%).

[00336] 2.Preparación de la N-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

[00337] Paso 2A: Preparación de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: El 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5.1 g, 33.9 mmol, heterociclos 1991, pg. 699) y la 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (5.70 g, 33.9 mmol) se disolvieron en 50 ml de etanol y se calentaron a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción cruda se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo/metanol 10:0 hasta 10:1) lo que proporcionó el producto deseado (57%).

[00338] Paso 2B: Preparación del ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Al 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (5.01 g, 19.0 mmol) en THF/etanol (32/6 ml) se agregó hidróxido de litio (37.9 ml, 37.9 mmol), y la reacción se agitó toda la noche. Se agregó HCl (57 mmol, 2M en éter) a

la mezcla, seguido por concentración para dar el producto deseado.

[00339] Paso 2C: Preparación de la N-metoxi-7-(2-metoxietoxi-N-(metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Al

5 EDCI (2.196 g, 11.45 mmol) y HOBT-H₂O (1.754 g, 11.45 mmol) en 50 ml de DMF se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.480 g, 11.45 mmol), seguido por la adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1.117 g, 11.45 mmol). La reacción se agitó toda la noche, seguido por la concentración
10 para eliminar la mayor parte de la DMF. La mezcla cruda se diluyó con NaHCO₃ saturado (20 ml)/acetato de etilo (40 ml). La fase acuosa se extrajo luego con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto deseado (72%).

15 **[00340]** 3. Preparación de 5-(8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietox)imidazo[1,2-]pirimidin-3-il)quinolin-4-il)oxazol

[00341] Paso 3A: Preparación de 2-metoxi-6-(3-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-oxoprop-1-

20 inil)fenilcarbamato de ter-butilo: Al 2-etinil-6-metoxifenilcarbamato de ter-butilo (1.77 g, 7.18 mmol) en 40 ml de THF se agregó butil-litio (0.919 g, 14.4 mmol) a -78°C, y la reacción se agitó por 1 hora. Se agregó luego N-metoxi-7-(2-metoxietoxi)-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
25 (1.67 g, 5.98 mmol) en 55 ml de THF a la mezcla de reacción

gota a gota. Después de la adición, el baño frío fue retirado y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 2 horas la agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vació dentro de 40 ml de
5 cloruro de amonio saturado frío y 50 ml de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituroó con DCM para dar el producto como un sólido. La solución de DCM se concentró y
10 se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo/metanol 10:0 hasta 10:1) para proporcionar el producto deseado.

[00342] Paso 3B: Preparación de la 4-yodo-8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Al 2-
15 metoxi-6-(3-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-3-oxoprop-1-inil)fenilcarbamato de ter-butilo (2.51 g, 5.39 mmol) y yoduro de sodio (16.2 g, 108 mmol) se agregó ácido acético/ácido fórmico (5 ml/5 ml). El recipiente de reacción fue purgado con nitrógeno y calentado a 60°C por 3 horas. La
20 reacción se enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se diluyeron con H₂O/DCM (50 ml/100 ml), seguido por la extracción con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se
25 purificó mediante cromatografía instantánea en columna

(acetato de etilo/metanol 10:1) lo que proporcionó el producto deseado (92%).

[00343] Paso 3C: Preparación de la 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-vinilquinolina: A la 4-yodo-8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (898 mg, 1.89 mmol) en 10 ml de NMP se agregó Pd_2dba_3 (87 mg, 0.09 mmol), trifuran-2-ilfosfina (88 mg, 0.37 mmol) y tributil(vinil)estannano (659 mg, 2.1 mmol). El matraz de reacción se purgó con nitrógeno y la reacción se agitó a 80°C por 2 horas. La mezcla cruda se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, luego se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo/hexano 8:1) proporcionando el producto deseado (80%).

15 [00344] Paso 3D: Preparación de 1-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)etan-1,2-diol: A la 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-vinilquinolina (656 mg, 1.75 mmol) en 20 ml de DCM a 0°C se agregó gota a gota una solución de cloruro de trietilbencilamonio (504 mg, 2.62 mmol) y permanganato de potasio (414 mg, 2.62 mmol) en 40 ml de DCM, y la reacción se agitó por 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se calentó luego a temperatura ambiente y se trató con 30 ml de NaOH al 3%. La mezcla se filtró luego a través del celite y se lavó
20
25 con 100 ml de DCM, seguido por la extracción con DCM. Las

fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (44%).

[00345] Paso 3E: Preparación de 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-carbaldehído: A 1.5 g de gel de sílice en 5 ml de DCM se agregó gota a gota peryodato de sodio (131 µl, 0.850 mmol), proporcionando una suspensión después de la adición. El 1-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)etan-1,2-diol (232 mg, 0.567 mmol) en 3 ml de DCM se agregó a la suspensión, seguido por agitación a 30 minutos. La mezcla se filtró luego, se lavó con 10 ml de DCM, y se concentró para dar el producto deseado (100%).

[00346] Paso 3F: Preparación de 5-(8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol: Al 8-metoxi-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-carbaldehído (210 mg, 0.556 mmol) y 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (130 mg, 0.668 mmol) en 5 ml de metanol se agregó carbonato de potasio (154 mg, 1.11 mmol), seguido por calentamiento a reflujo por 3 horas. La reacción se enfrió luego hasta la temperatura ambiente, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (acetato de etilo/metanol 10:1) proporcionando el producto deseado (73%). MS APCI (+) m/z 417.2 (M+1) detectado.

122

[00347] Paso 3G: Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-ol: Al 5-(8-metoxi-2-(7-(2-

metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol
 5 (80 mg, 0.19 mmol) en 3 ml de DMF se agregó etantiolato de sodio (162 mg, 1.9 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150°C por 2 horas. La reacción se enfrió luego hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en
 10 columna (DCM/metanol 10:1) proporcionando el producto deseado (39%).

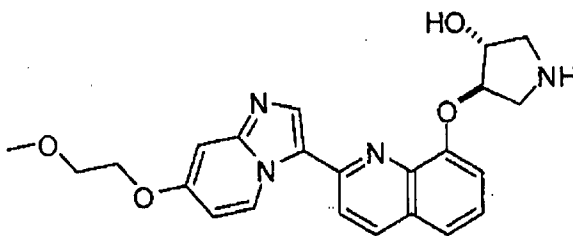
[00348] Paso 3H: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-

15 butilo: Al 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-ol (9 mg, 0.02 mmol) en 2 ml de DMA se agregó 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo (13 mg, 0.04 mmol) y carbamato de cesio (22 mg, 0.07 mmol). El recipiente de
 20 reacción se selló y se calentó a 106°C por 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (DCM/metanol 10:1) proporcionando el producto deseado (3 %).

25 [00349] Paso 3I: Preparación de 5-(8-((trans)-3-

fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-
a]piridin-3-il)quinolin-4-il)oxazol: Al 3-fluoro-4-(2-(7-(2-
metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(oxazol-5-il)quinolin-8-
iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-butilo (4 mg, 0.007
5 mmol) en 1 ml de DCM, se agregó 1 ml de TFA, seguido por una
agitación de 30 minutos. La reacción cruda se concentró y se
purificó mediante cromatografía instantánea en columna
(DCM/metanol/NH₄OH 10:1:0.1) proporcionando el producto deseado
(60%). MS APCI (+) m/z 504.2 (M+1) detectado.

10

Ejemplo 26

15

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

[00350] 1.Preparación de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-
carboxilato de naftalen-2-ilmetilo:

[00351] Paso 1A: Preparación de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-
carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: Se agregó
carbonocloridato de naftalen-2-ilmetilo (31.93 g, 144.7 mmol)
a una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol (10 g, 144.7 mmol) en
una mezcla 1:1 de 400 ml de NaHCO₃ saturado y 400 ml de THF.
25 La reacción se agitó por 12 horas, se condensó hasta un

pequeño volumen, se diluyó con NaHCO_3 saturado, se extrajo con cloruro de metileno, se lavó con HCl 1N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se condensó para proporcionar 27.5 g del producto deseado como un sólido.

5 **[00352]** Paso 1B: Preparación de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo:

Se agregó mCPBA (4.203 g, 17.04 mmol) a una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (2.15 g, 8.52 mmol) en 35 ml de cloroformo, y la reacción se agitó
10 por 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y cloroformo, y la capa orgánica se lavó con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio y se condensó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1% de acetato de
15 etilo/DCM hasta 15% de acetato de etilo/DCM, para proporcionar el producto deseado como un sólido (1.0 g).

[00353] 2. Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol

[00354] Paso 2A: Preparación de 8-(benciloxi)quinolin-2-ol:
20 A un matraz se agregó quinolin-2,8-diol (20.0 g, 124.1 mmol), carbonato de potasio (17.15 g, 124.1 mmol), bromuro de bencilo (14.76 ml, 124.1 mmol) y DMF (124.1 ml, 124.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65°C toda la noche. La mezcla de reacción se vació en 1000 ml de agua y
25 se agitó por 5 horas, los sólidos se filtraron y luego se

lavarón con 1000 ml de éter dietílico para producir 26.5 g (85% de rendimiento) del producto deseado.

[00355] Paso 2B: Preparación de 8-(benciloxi)-2-cloroquinolina: Un matraz se cargó con 8-(benciloxi)quinolin-
5 2-ol (26.5 g, 105 mmol) y DCE (105 ml, 105 mmol). Se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (18.4 ml, 211 mmol) y se agregaron un par de gotas de DMF (0.5 ml, 105 mmol). La reacción se calentó a 85°C toda la noche, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta obtener un
10 aceite. Se agregaron 300 ml de DCM al aceite, y la capa orgánica se lavó con 300 ml NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite. El aceite se cristalizó a partir del tolueno para producir 28.4 g del
15 producto deseado (rendimiento cuantitativo).

[00356] Paso 2C: Preparación de 8-(benciloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: La 8-(benciloxi)-2-cloroquinolina (5.0 g, 18.5 mmol), la 7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridina (3.56 g, 18.5 mmol),
20 Pd(PPh₃)₄ (1.07 g, 0.927 mmol), K₂CO₃ (5.12 g, 37.1 mmol), y Pd(OAc)₂ (0.208 g, 0.927 mmol) se agregaron dentro de dioxano (74.1 ml, 18.5 mmol) y agua (0.735 ml, 40.8 mmol) y se calentó a 100°C toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con DCM y se agregaron 5 g de carbón,
25 seguido por filtración. El filtrado se concentró y luego se

trituro con 30 ml de acetato de etilo/MTBE 1:1. Los sólidos resultantes se dejaron agitar 5 horas y luego se filtraron para aislar el producto deseado como un sólido (5.4 g, 69% rendimiento).

5 [00357] Paso 2D: Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: La 8-(benciloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (5.00 g, 11.8 mmol) se suspendió en 118 ml de metanol. Se agregaron formiato de amonio (7.41 g, 117
10 mmol) y Pd(OH)₂/C (0.82 g, 0.59 mmol), y la reacción se calentó a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se agregó ácido fórmico a la suspensión hasta que los sólidos entraron en solución. La mezcla resultante se filtró y se lavó con 100 ml de ácido
15 fórmico al 10% en metanol. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite. Al aceite se agregó un exceso de amoniaco en metanol y los sólidos resultantes se concentraron hasta sequedad. Se agregó agua y los sólidos se dejaron agitar por 1 hora (el pH fue de 6.5-
20 7.0 por papel pH). Los sólidos se recolectaron mediante filtración y luego se recogieron en tolueno y se concentraron hasta sequedad. Los sólidos se secaron a vacío por 12 horas para obtener 3.8 g (rendimiento 96%) del producto deseado.

25 [00358] 3. Preparación del (trans)-4-(2-(7-(2-

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

[00359] Paso 3A: Preparación de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-
metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-

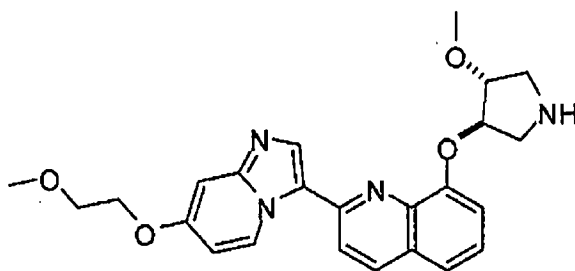
5 iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-
ilmetilo: Se agregó Cs_2CO_3 (0.2201 g, 1.141 mmol) a una
solución de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazol[1,2-a]piridin-3-
il)quinolin-8-ol (0.294 g, 0.878 mmol) y 6-oxa-3-
azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de (cis)-naftalen-2-
10 ilmetilo (0.260 g, 0.966 mmol) en DMF (4.5 ml). La reacción
se calentó a 100°C toda la noche, luego se enfrió y se vació
en 30 ml de agua con hielo. Esta mezcla se extrajo con 25%
de IPA en CH_2Cl_2 , y la capa orgánica se secó sobre sulfato de
sodio y se condensó. El residuo se purificó mediante
15 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente
de 1% a 25% de metanol (con 6% de NH_4OH) en acetato de etilo,
para recolectar 223 mg del producto deseado. MS APCI (+) m/z
605.1 (M+1) detectado.

[00360] Paso 3B: Preparación de (trans)-4-(2-(7-(2-
metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-
20 iloxi)pirrolidin-3-ol: Un matraz de 25 ml fue cargado con
3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-
il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-
naftalen-2-ilmetilo (0.100 g, 0.165 mmol), EtOH (1.6 ml),
25 THF (1.6 ml), HCl 2 N (0.2 ml) y 10% de Pd/C tipo Degussa

(0.018 g, 0.017 mmol), y la reacción se colocó bajo un globo de hidrógeno y se agitó por 2 horas. La reacción se filtró (papel GF/F), el papel filtro se lavó con HCl 2N y THF, la fase acuosa se lavó con DCM, se neutralizó con NaHCO₃, y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se condensó para proporcionar 14 mg del producto deseado. MS APCI (+) m/z 421.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 27

10



15

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

20

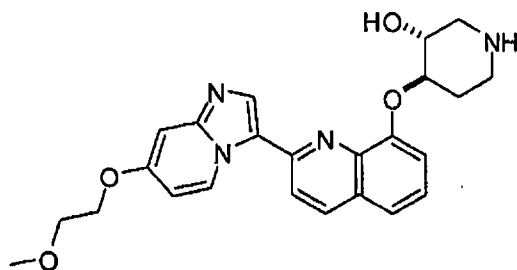
[00361] Paso A: Preparación de 3-metoxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo. Se agregó hidruro de sodio (0.017 g, 0.43 mmol) a una solución de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0.117 g, 0.194 mmol) en DMF (1 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se agitó por 20 minutos. Se agregó yodometano (0.012 ml, 0.194 mmol), y el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó por 1 hora. Se agregó

agua, y la mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se condensaron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 54 mg del producto deseado. MS APCI (+) m/z 619.1 (M+1) detectado.

[00362] Paso B: Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-4-metoxipirrolidin-3-iloxi)quinolina: Un matraz fue cargado con 3-metoxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0.054 g, 0.087 mmol), HCl 2N (0.1 ml), THF (1 ml), EtOH (1 ml), y 10% de Pd/C tipo Degussa (0.0186 g, 0.0175 mmol), y la mezcla de reacción se colocó bajo un globo de hidrógeno y se agitó por 3 horas. La reacción se neutralizó con NaHCO_3 saturado y se filtró (Papel GF/F). La torta de filtro prensa se lavó con CHCl_3 y agua. Las capas se separaron, la fase acuosa se lavó con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se condensó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 24 mg del producto deseado. MS APCI (+) m/z 435.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 28

25



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

5 [00363] Paso A: Preparación de carbonoclorhidrato de naftalen-2-ilmetilo: Una solución de naftalen-2-il-metanol (51.2 g, 324 mmol) disuelta en THF anhidro (1 L) se trató con fosgeno (205 ml, solución al 20% en tolueno, 388 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 45 minutos y
10 luego se concentró para proporcionar el producto deseado como un sólido, el cual se secó a vacío y se utilizó directamente en el siguiente paso.

[00364] Paso B: Preparación de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: El carbonoclorhidrato de
15 naftalen-2-ilmetilo (11.00 g, 49.85 mmol) se disolvió en 25 ml de THF y éste se agregó gota a gota a una solución enfriada a 0°C de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (3.79 ml, 41.5 mmol) y NaHCO₃ (4.18 g, 49.8 mmol) en agua (88 ml). Se formó un precipitado en la reacción inmediatamente, por lo tanto
20 después de la adición, se agregaron 63 ml adicionales de THF para solubilizar la mezcla de reacción. La solución se retiró del baño y se calentó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se concentró a vacío y luego se agregó cloruro de metileno. La mezcla se separó, la
25 capa acuosa se lavó con cloruro de metileno, y las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado como un aceite (11 g).

[00365] Paso C: Preparación de 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo: Una suspensión de mCPBA (13.02 g, 58.13 mmol) disuelta en 50 ml de cloruro de metileno se agregó gota a gota a una solución enfriada a 0°C de 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (11 g, 41.5 mmol) disuelto 33 ml de cloruro de metileno. La solución se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se apagó con K₂CO₃ al 5% y luego las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con K₂CO₃ al 5%, NaCl saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío (9.5 g).

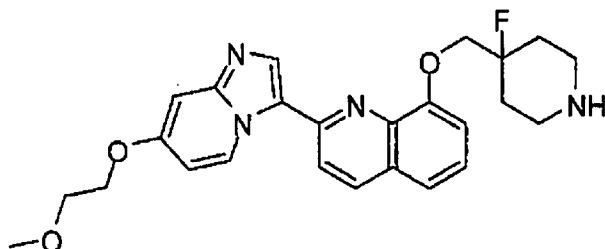
[00366] Paso D: Preparación de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (tran)-naftalen-2-ilmetilo: El 2-(7-(2-Metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0.10 g, 0.309 mmol) se suspendió en 1 ml de DMA y se trató con Cs₂CO₃ (0.201 g, 0.618 mmol). Después de 10 minutos, se agregó 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-3-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo (0.100 g, 0.355 mmol). La reacción se calentó

a 90°C y se agitó por 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se agregó gota a gota dentro de 5 ml de cloruro de amonio saturado. Se agregaron 25 ml de cloroformo y las capas se
5 separaron. La capa acuosa se lavó con CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1 a 20% (6% NH₄OH
10 en metanol)/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (111 mg). MS ESI (+) m/z 619.2 (M+1) detectado.

[00367] Paso E: Preparación de (trans)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-3-ol:
15 El 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (0.045 g, 0.072 mmol) se disolvió en 95% de EtOH/acetato de etilo (1:1, 2 ml) y se trató con Pd/C al
20 10% (tipo Degussa, 20 mg). La reacción se purgó con argón y luego se sometió a atmósfera de hidrógeno a presión de globo. Después de 19 horas, la reacción se purgó con nitrógeno y se trató con aproximadamente 5 mg de catalizador fresco y se volvió a someter a atmósfera
25 de hidrógeno por 5 horas. La reacción se filtró a

través de una membrana de nailon (0.45 μm) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-20% (6% NH_4OH en metanol)/acetato de etilo. Se recuperó un sólido después de la concentración a vacío. El sólido se disolvió en 2 ml de metanol y se trató con HCl 4M en 0.5 ml de dioxano. Después de agitar por 10 minutos la solución se concentró a vacío, luego se volvió a disolver en metanol y se volvió a concentrar tres veces. El material se disolvió en 1 ml de metanol y luego se agregó gota a gota a 40 ml de Et_2O . Se formó un precipitado, y después de la agitación por 20 minutos, este precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó bajo una atmósfera de nitrógeno (15 mg). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 10.72 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H). MS APCI (+) m/z 435.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 29



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

[00368] Paso A: Preparación de 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: El éster 4-etílico del ácido 4-fluoro-1-(1,1-dimetiletil)1,4-piperidindicarboxílico (0.40 g, 1.45 mmol) se disolvió en 1.5 ml de THF, se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de litio de aluminio (1M en THF, 2.90 ml, 2.90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 horas, luego se calentó a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se apagó con adiciones secuenciales de 110 µl de agua, 110 µl de NaOH al 15%, y 330 µl de agua, y luego se agitó por 20 minutos. La suspensión se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (0.303 g).

[00369] Paso B: Preparación de 4-fluoro-4-((metilsulfonilo)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: El 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-

carboxilato de ter-butilo (0.150 g, 0.643 mmol) se disolvió en 1.8 de diclorometano y se enfrió a 0°C. La solución se trató con trietilamina (0.134 ml, 0.964 mmol) seguida por cloruro de metansulfonilo (0.0547 ml, 0.707 mmol). La reacción se agitó a 0°C por 2 horas y luego se diluyó con cloruro de metileno y luego se apagó con NH₄Cl saturado y se separó. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado, 6% de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (200 mg).

[00370] Paso C: Preparación de 4-fluoro-4-((2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: El 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (0.050 g, 0.149 mmol) se disolvió en DMA (0.5 ml) y se trató con Cs₂CO₃ (0.097 g, 0.29 mmol). Después de agitar por varios minutos, se agregó 4-fluoro-4-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.053 g, 0.171 mmol). La mezcla se calentó a 90°C por 40 horas. La mezcla de reacción completa se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con un gradiente de 1-20% (6% de NH₄OH en metanol)/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (11 mg). MS ESI (+) m/z 551.1 (M+1) detectado.

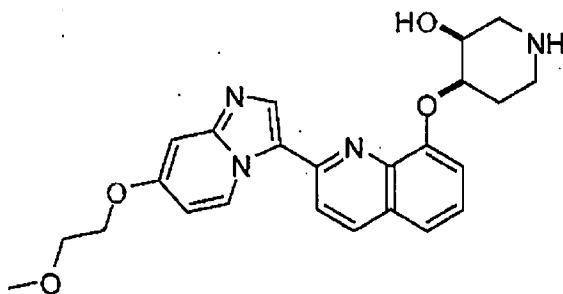
[00371] Paso D: Preparación de 8-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: El 4-fluoro-4-((2-(7-(2-

metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-

5 iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0.011 g, 0.020 mmol) se disolvió en dioxano (0.5 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (0.126 ml, 0.504 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. La mezcla se concentró a vacío, se volvió a
10 disolver y se volvió a concentrar a partir de metanol tres veces. El material crudo se cargó sobre una columna de sílice y se eluyó con un gradiente de 1 a 20% (6% de NH₄OH en metanol)/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (3 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10.67 (d, 1H),
15 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 3H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.23-3.10 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 1H). MS APCI (+) m/z 451.2 (M+1) detectado.

20

Ejemplo 30



25

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

[00372] Paso A: Preparación de 3-(benzoiloxi)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-

5 iloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)naftalen-2-ilmetilo:

El 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (Ejemplo 28, Pasos A-D; 0.075 g, 0.121 mmol) se disolvió en THF (0.50 ml) y se trató con ácido
10 benzoico (0.022 g, 0.181 mmol), PPh₃ (0.036 g, 0.139 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0.026 ml, 0.133 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 40 horas, y luego la mezcla de reacción completa se aplicó a una columna de sílice y se eluyó con un gradiente de 1-20% (6% de NH₄OH en
15 metanol)/acetato de etilo (75 mg). MS ESI (+) m/z 723.2 (M+1) detectado.

[00373] Paso B: Preparación de 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo:

20 El 3-(benzoiloxi)-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo (0.075 g, 0.103 mmol) se disolvió en THF/MeOH/agua (2:2:1, 0.5 ml) y se enfrió a 0°C. La solución se trató con hidróxido de litio-agua (0.008 g, 0.2
25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 5 días. La

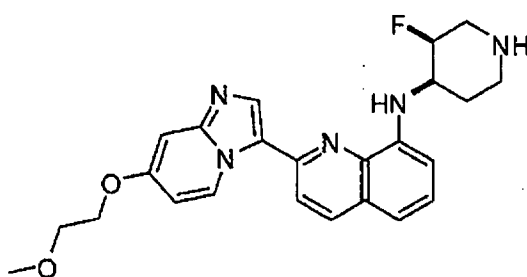
reacción se apagó con NH_4Cl saturado y se concentró a vacío.
 El residuo se diluyó con CHCl_3 y se separó. La capa acuosa
 (pH aproximadamente 8) se extrajo 3 veces adicionales con
 CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
 5 sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El
 material se purificó mediante cromatografía sobre gel de
 sílice, eluyendo con un gradiente de 1-20% (6% de NH_4OH en
 metanol)/acetato de etilo para proporcionar el producto
 deseado (31.2 mg). MS ESI (+) m/z 619.1 (M+1) detectado.

10 **[00374]** Paso C: Preparación de (cis)-4-(2-(7-(2-
metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-
iloxi)piperidin-3-ol: 3-hidroxi-4-(2-(7-(2-
 metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-
 iloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo
 15 (0.030 g, 0.048 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml), se trató
 con 10% de paladio sobre carbono (tipo Degussa, 50 mg), se
 colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) y
 se agitó por 3 días. La reacción se filtró a través de una
 membrana de nailon y se concentró a vacío. La mezcla se
 20 purificó mediante cromatografía en capa delgada (TLC por sus
 siglas en inglés) preparativa (10 cm x 20 cm x 0.5 mm)
 eluyendo con 20% (6% de NH_4OH en metanol)/acetato de etilo.
 El producto recuperado se disolvió en metanol y se trató con
 HCl 4M HCl en dioxano, luego se concentró a vacío. El
 25 residuo se volvió a disolver en metanol y se volvió a

concentrar tres veces. El residuo se suspendió en metanol (0.3 ml) y se agregó gota a gota a 20 ml de éter dietílico. El sólido resultante se filtró y se secó bajo atmósfera de nitrógeno para proporcionar el producto deseado (3 mg). MS
5 ESI (+) m/z 435.1 (M+ 1) detectado.

Ejemplo 31

10



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

[00375] 1.Preparación de trifluorometansulfonato de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilo:

[00376] Paso 1A: Preparación de 8-(benciloxi)quinolin-2-ol:
Un matraz se cargó con quinolin-2,8-diol (20.0 g, 124.1 mmol), K₂CO₃ (17.15 g, 124.1 mmol), bromuro de bencilo (14.76 ml, 124.1 mmol) y DMF (124.1 ml, 124.1 mmol). La mezcla
20 resultante se calentó a 65°C toda la noche, luego se vació en 1000 ml de agua y se agitó por 5 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 1000 ml de éter dietílico para producir 26.5 g (85% de rendimiento) del producto deseado.

[00377] Paso 1B: Preparación 8-(benciloxi)-2-cloroquinolina:
25 Un matraz se cargó con 8-

(benciloxi)quinolin-2-ol (26.5 g, 105 mmol) y DCE (105 ml, 105 mmol). Se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (18.4 ml, 211 mmol), seguido por unas pocas gotas de DMF (0.5 ml, 105 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 85°C toda la
5 noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta obtener un aceite. Se agregó DCM (300 ml) al aceite y la capa orgánica se lavó con 300 ml de NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta obtener un
10 aceite. El aceite se cristalizó a partir de tolueno para producir 28.4 g del producto deseado (rendimiento cuantitativo).

[00378] Paso 1C: Preparación de 8-(benciloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: La 8-
15 (benciloxi)-2-cloroquinolina (5.0 g, 18.5 mmol), 7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridina (3.56 g, 18.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1.07 g, 0.927 mmol), K₂CO₃ (5.12 g, 37.1 mmol), y Pd(OAc)₂ (0.208 g, 0.927 mmol) se agregaron a dioxano (74.1 ml, 18.5 mmol) y agua (0.735 ml, 40.8 mmol) y la mezcla de
20 reacción se calentó a 100°C toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con DCM y se agregaron 5 g de carbón seguido por filtración. La suspensión se concentró y el filtrado se trituroó con 1:1 EtOAc/MTBE (30 ml). Los sólidos resultantes se agitaron por 5 horas y luego se
25 filtraron para aislar el producto deseado como un sólido (5.4

g, 69% de rendimiento).

[00379] Paso 1D: Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: La 8-(benciloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (5.0 g, 11.75 mmol) se suspendió en metanol (117.5 ml). Se agregaron formiato de amonio (7.410 g, 117.5 mmol) y Pd(OH)₂/C (0.8252 g, 0.5876 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas, luego se enfrió a 20°C. Se agregó ácido fórmico a la suspensión hasta que los

5 sólidos entraron en solución. La mezcla se filtró y el papel filtro se lavó con ácido fórmico al 10% en metanol. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite. Al aceite se agregó un exceso de NH₃ en metanol y los sólidos resultantes se concentraron hasta sequedad. Se agregó agua a los sólidos

10 y la suspensión se agitó por 1 hora (pH fue de 6.5-7.0 por papel pH). Los sólidos se recolectaron mediante filtración y luego se recogieron en tolueno y se concentraron hasta sequedad a vacío por 12 horas para obtener 3.8 g (96% de rendimiento) del producto deseado.

20 [00380] 2.Preparación de N-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-amina

[00381] Paso 2A: Preparación de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo: El 3-fluoro-4-

oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo [van Niel, M.B.; et al.; J. Med. Chem. 1999, 42, 2087-2104] (52.27 g, 241 mmol) se disolvió en 600 ml de metanol anhidro, enfriado a 0°C y tratado en porciones con borohidruro de sodio (37.8 g, 361 mmol) en un periodo de 15 minutos. Después de la agitación a 0°C por 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre 400 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y 400 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado como un aceite espeso que se solidificó lentamente después del reposo (52.7 g).

[00382] Paso 2B: Preparación de 3-fluoro-4-(metilsulfonilo)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-butilo: Una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (52.76 g, 241 mmol) disuelto en 1 litro de cloruro de metileno anhidro se enfrió a 0°C y se trató con trietilamina (43.6 ml, 313 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (20.5 ml, 265 mmol). La solución se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó por 14 horas. La mezcla se dividió entre 400 ml de carbonato ácido de sodio saturado y 400 ml de cloruro de

metileno. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante
5 cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos:EtOAc para proporcionar el producto deseado (7.24 g).

[00383] Paso 2C: Preparación de 4-azido-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo: Se agregó azida de sodio (4.045 g, 62.22 mmol) a una solución de 3-fluoro-4-
10 (metilsulfonilo) piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-butilo (3.700 g, 12.44 mmol) disuelto en DMF (25 ml). La reacción se calentó a 115°C por 24 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua y cloruro de metileno. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre sulfato de
15 sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (rendimiento cuantitativo).

[00384] Paso 2D: Preparación de 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato (cis)-ter-butilo: Se agregó paladio sobre carbono (10%, 0.876 g, 0.823 mmol) a una solución de 4-azido-
20 3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo (2.01 g, 8.23 mmol) disuelto en THF y EtOH (1:1, 82 ml). La reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de globo) y se agitó por 2 horas. La mezcla se filtró a través de papel GF/F y se concentró a vacío. La amina se purificó
25 sobre una columna Varian Bond Elut SCX, eluyendo con cloruro

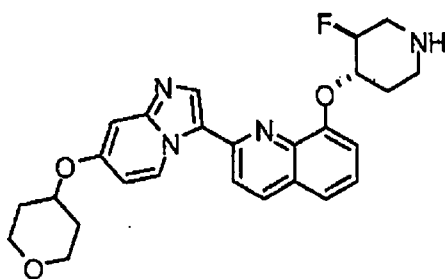
de metileno seguido por una solución de metanol que contenía 6% de hidróxido de amonio acuoso. El segundo eluyente se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (642 mg). MS ESI (+) m/z 218.8 (M+1) detectado.

5 **[00385]** Paso 2E: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo: El 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo (0.040 g, 0.18 mmol) se combinó con trifluorometansulfonato
10 de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilo (Pasos 1A-1D; 0.065 g, 0.140 mmol), carbonato de cesio micronizado (0.064 g, 0.197 mmol), BINAP-racémico (0.0087 g, 0.014 mmol) y Pd₂dba₃ (0.0064 g, 0.0070 mmol). La mezcla se trató con tolueno (0.75 ml), se desgasificó con argón y se
15 calentó a reflujo por 16 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con cloroformo y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-20% (6% de NH₄OH en metanol)/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (82 mg). MS ESI (+) m/z 536.1 (M+1)
20 detectado.

[00386] Paso 2F: Preparación de la N-((cis)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-amina: El 3-fluoro-4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)piperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo (0.050 g,
25

0.093 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) la solución se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (0.583 ml, 2.33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, luego se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver y se volvió a concentrar a partir de metanol tres veces. Este material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con (6% de NH₄OH en metanol)/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (16 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85-6.74 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 4.89 (d, J = 49 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.04-2.87 (dd, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.00-1.86 (brd, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H).

Ejemplo 32



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

[00387] 1.Preparación de 4-(2-cloroquinolin-8-iloxy)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo

[00388] Paso 1A: Preparación de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-butilo: A una solución de quinolin-8-ol (3.50 g, 24.1 mmol) en 60 ml de DMF se agregó carbonato de cesio (23.6 g, 72.3 mmol), seguido por
5 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo (8.24 g, 27.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de arena a 100°C y se agitó 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de papel GF/F cubierto con Celite comprimido,
10 se enjuagó con DMF, y se concentró. El material crudo se purificó sobre gel de sílice (Biotage 40M, 9:1 DCM:EtOAc hasta que el producto eluyó, luego 2:1 DCM:EtOAc) para dar el 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-butilo (0.701 g, 2.02 mmol, 42% de rendimiento).
15 LC/MS ESI (+) m/z 347 (M+ 1) detectado.

[00389] Paso 1B: Preparación de diclorhidrato de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: A una solución de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-ter-butilo (5.4 g, 15.6 mmol) en 100 ml de DCM se
20 agregó TFA puro (24.0 ml, 311.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, después de lo cual ésta se concentró. El residuo resultante se disolvió en 40 ml de DCM, y esta solución se agregó gota a gota por un embudo de adición a un matraz que contenía 60 ml
25 de HCl 2M con agitación vigorosa, en 500 ml de éter,

provocando la precipitación. Los sólidos se aislaron mediante filtración a través de un embudo sinterizado de vidrio de poro medio, al forzar el solvente a través de la frita con presión de nitrógeno, se enjuagó con éter, y se
5 secó a vacío para dar diclorhidrato de 8-(trans-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina (6.6 g, 21 mmol) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso. LC/MS ESI (+) m/z 247 (M+H)⁺ detectado.

[00390] Paso 1C: Preparación de 3-fluoro-4-{quinolin-8-iloxi}piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo: A una
10 solución a 0°C del diclorhidrato de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina (6.6 g, 26.8 mmol) y TEA (18.7 ml, 134.0 mmol) en 134 ml de DCM se agregó carbonoclorhidrato de bencilo (4.4 ml, 29.5 mmol). La mezcla
15 de reacción se agitó 15 minutos a 0°C, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó otras 16 horas. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó sobre gel de
20 sílice (Biotage 40M, cargado con 4:1 hexanos:acetato de etilo y se inundó con 500 ml, luego en gradiente hasta hexanos:acetato de etilo 1:1) para dar el 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (5.2 g, 13.67 mmol, 51.01% de rendimiento) como un aceite. MS
25 APCI (+) m/z 381 (M+1) detectado.

- [00391] Paso 1D: Preparación de 1-óxido de 8-((trans)-1-(benciloxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: A una solución a 0°C de 3-fluoro-4-(quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (1.0 g, 2.63 mmol) en 20 ml de CHCl₃ y 2 ml de MeOH se agregó mCPBA al 77% max. en 4 porciones de 250 mg. La mezcla de reacción se agitó 20 minutos, luego se agregaron otras 2 porciones de 250 mg de mCPBA al 77% max. (total mCPBA al 77% max. (1.51 g, 6.57 mmol)). La mezcla de reacción se agitó 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó otras 3 horas, después de lo cual ésta se enfrió a 0°C. Se agregaron otros 2 equivalentes de mCPBA 77% max. en 4 porciones iguales, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó 1.5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó Na₂S₂O₃ saturado, seguido por NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó 10 minutos, luego se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó otros 30 minutos. Se agregó cloruro de sodio sólido, y la mezcla se extrajo con CHCl₃. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron a vacío para dar 1-óxido de 8-((trans)-1-(benciloxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina (1.0 g, 2.52 mmol, 96.0% de rendimiento), que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.
- 25 [00392] Paso 1E: Preparación de 4-(2-cloroquinolin-8-

iloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo: A una solución a 0°C de 4 ml de DMF:tolueno 1:1 se agregó POCl₃ puro (0.360 ml, 3.94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó por 10 minutos, y luego se
5 enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota con una jeringa a la mezcla de reacción una solución de 1-óxido de 8-((trans)-1-(benciloxicarbonil)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina (1.04 g, 2.62 mmol) en 1.2 ml de DMF:tolueno 1:1, y la mezcla de reacción se calentó en un baño de arena a 110°C y se agitó
10 por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó gota a gota a una mezcla agitada con hielo/NaHCO₃ saturado. La mezcla se agitó 20 minutos, luego se extrajo con DCM, y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El
15 producto crudo se purificó sobre gel de sílice (Biotage 40S, cargado con hexanos: acetato de etilo 12:1, lavado a chorro con 300 ml, luego gradiente a 5:1 de hexanos:acetato de etilo) para dar el 4-(2-cloroquinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (0.563 g,
20 1.36 mmol, 51.7% de rendimiento) como un jarabe. MS APCI (+) m/z 415 (M+1) detectado.

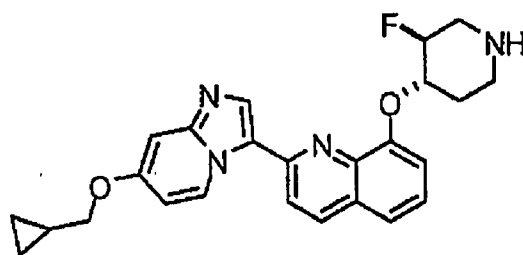
[00393] 2. Preparación de diclorhidrato de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

25 **[00394]** Paso 2A: Preparación de 7-(tetrahydro-2H-piran-

4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina: Preparado de acuerdo al procedimiento para el Ejemplo 1, Pasos 1A-C, utilizando tetrahidro-2H-piran-4-ol en lugar de 2-metoxietanol. MS APCI (+) m/z 219 (M+1) detectado.

5 **[00395]** Paso 2B: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(
(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-
il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-
bencilo: Preparado de acuerdo al procedimiento utilizado para el Ejemplo 1, Paso D, utilizando 7-(tetrahidro-2H-piran-
 10 4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridina en lugar de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina y 4-(2-cloroquinolin-8-iloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo en lugar de 2,8-dibromoquinolina. MS APCI (+) m/z 597 (M+1) detectado.

15

Ejemplo 33

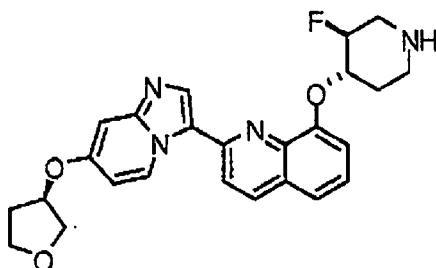
20

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

[00396] Preparado de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 32, utilizando ciclopropilmetanol en lugar de
 25 tetrahidro-2H-piran-4-ol. MS APCI (+) m/z 433 (M+1)

detectado.

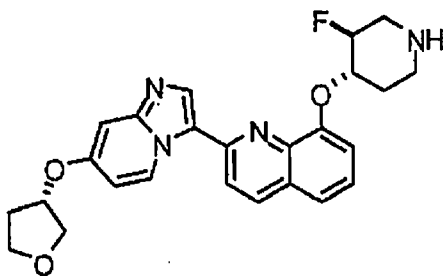
Ejemplo 34



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

10 [00397] Preparado de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 32, utilizando (R)-tetrahydrofuran-3-ol en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-ol. El compuesto del título se aisló como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. MS APCI (+) m/z 449 (M+1) detectado.

Ejemplo 35



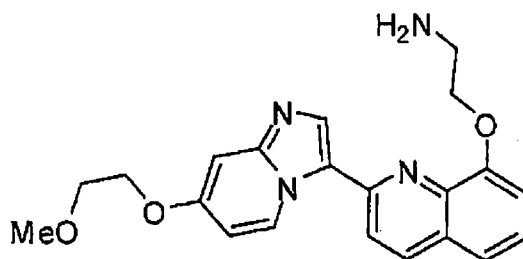
8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-((S)-
tetrahydrofuran-3-iloxy)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

20 [00398] Preparado de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 32, utilizando (S)-tetrahydrofuran-3-ol en lugar de tetrahydro-2H-piran-4-ol. Los compuestos del título se

aislaron como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros trans. MS APCI (+) m/z 449 (M+1) detectado.

Ejemplo 36

5



10

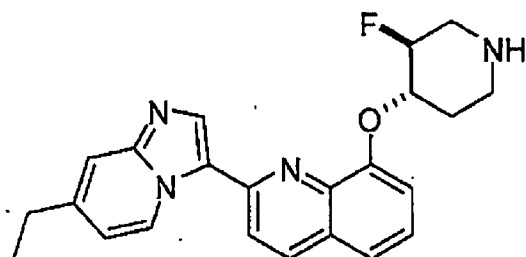
2-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)etanamina

[00399] Al 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (50 mg, 0.15 mmol) en DMF (3 ml) se agregaron 2 g de tamices moleculares de 4 ángstroms, 2-bromoetilcarbamato de ter-butilo (40 mg, 0.18 mmol), 3 mg de yoduro de t-butilamonio e hidróxido de cesio hidratado (50 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, luego se diluyó con acetato de etilo/agua (10 ml/10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para dar el protegido con N-Boc crudo, al cual se agregó 1 ml de DCM y 1 ml de TFA. Esta mezcla se agitó por 30 minutos y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH/NH₄OH (10:1:0.1) para proporcionar el producto deseado (20 mg). APCI (+) m/z 379.2

(M+1) detectado.

Ejemplo 37

5



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

10 [00400] 1.Preparación de 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol

[00401] Paso 1A: Preparación de 7-etilimidazo[1,2-a]piridina: Una mezcla de 4-etilpiridin-2-amina (3.21 g, 8.19 mmol), y cloroacetaldehído (solución acuosa al 50%, 2.6 ml, 10.5 mmol) en 10 ml de etanol se calentó a reflujo vigorosamente por 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se suspendió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno y acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto deseado (1.18 g, 98% de rendimiento) como un aceite viscoso. MS APCI (+) m/z 147.2 (M+1) detectado.

20 [00402] Paso 1B: Preparación de 8-(benciloxi)-2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Una mezcla de 7-

etilimidazo[1,2-a]piridina (1.18 g, 8.06 mmol), 8-benciloxi-2-cloroquinolina (2.17 g, 8.06 mmol), carbonato de potasio (2.23 g, 16.2 mmol), acetato de paladio(II) (90.5 mg, 0.40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (466 mg, 0.40 mmol), 1,4-dioxano (33 ml) y agua (0.33 ml) se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (3.45 g) como un sólido. MS APCI (+) m/z 380.2 (M+1) detectado.

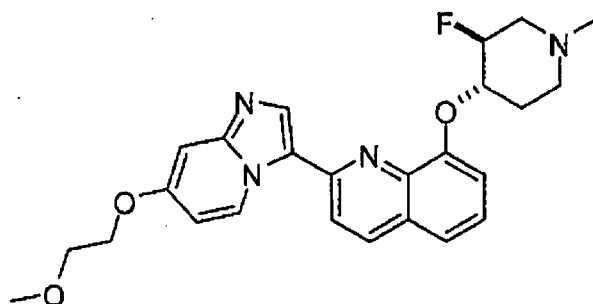
[00403] Paso 1C: Preparación de 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Una suspensión de 8-(benciloxi)-2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina (3.06 g, 8.06 mmol), catalizador de Pearlman (paladio al 20% en peso, 283 mg) y formiato de amonio (5.08 g, 80.6 mmol) en 50 ml de metanol se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80°C por tres horas, seguido por agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vació en agua en exceso y se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar una mezcla de material inicial y el producto deseado. Esta mezcla se volvió a

someter a las condiciones de reacción originales y se calentó a reflujo por cuatro horas. La mezcla de reacción se vació en agua en exceso y se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (768 mg, 33% de rendimiento) como un sólido. MS APCI (+) m/z 290.3 (M+1) detectado.

[00404] Paso 2: Preparación de 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)quinolina: Preparado de acuerdo al procedimiento para el Ejemplo 16, utilizando 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo en lugar de 2-((metilsulfoniloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de ter-butilo y 2-(7-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol en lugar de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol. MS APCI (+) m/z 391.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 38

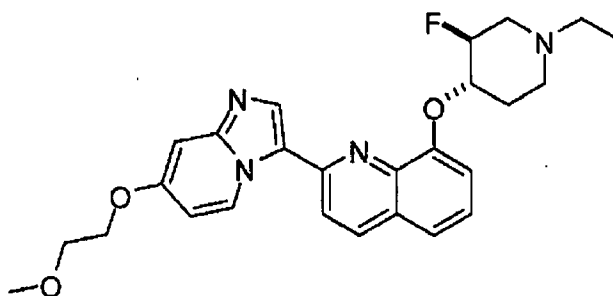
20



25

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

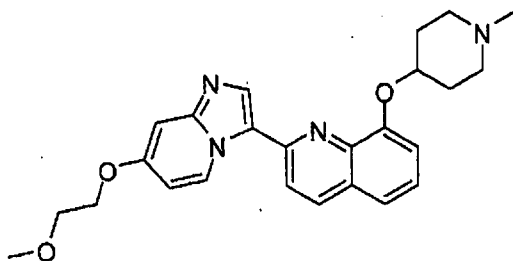
[00405] A una solución de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-
iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-
il)quinolina (Ejemplo 20; 185 mg, 0.42 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml)
se agregó formaldehído (316 µl, 37% en agua, 4.2 mmol)
5 seguido por ácido acético (30 µl, 0.51 mmol) y
triacetoxiborohidruro de sodio (270 mg, 1.27 mmol). La
mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 48
horas, luego se trató con 20 ml de carbonato de potasio
acuoso al 10% y se agitó por 10 minutos. La mezcla se
10 extrajo con cloruro de metileno, y las fases orgánicas
combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato
de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se
purificó por medio de cromatografía en columna instantánea
utilizando elución en gradiente (CH₂Cl₂ a 2% de MeOH/CH₂Cl₂ a
15 5% de MeOH/CH₂Cl₂) luego se disolvió en CHCl₃ (5 ml) y se
trató con HCl 4N/dioxano (2 ml). Después de agitar por 20
minutos a temperatura ambiente la mezcla se concentró. El
residuo se trituroó con éter, se filtró y se secó a vacío para
proporcionar 136 mg (61%) del producto deseado como la sal de
20 di-HCl como un sólido. MS APCI (+) m/z 451.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 39

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

[00406] Preparado a partir de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina de acuerdo al procedimiento para el Ejemplo 29, utilizando acetaldehído en lugar de formaldehído. MS APCI (+) m/z 465.1 (M+1) detectado.

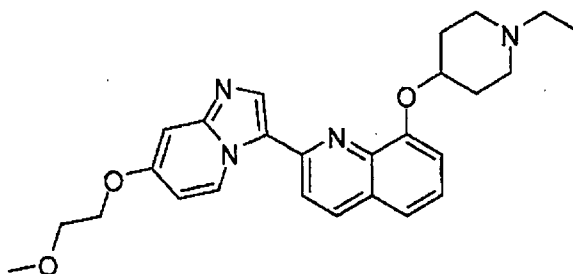
Ejemplo 40



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

[00407] Preparado de acuerdo al procedimiento para el Ejemplo 38, utilizando 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-(piperidin-4-iloxi)quinolina (preparada como en el Ejemplo 3) en lugar de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina. MS APCI (+) m/z 433.2 (M+1) detectado.

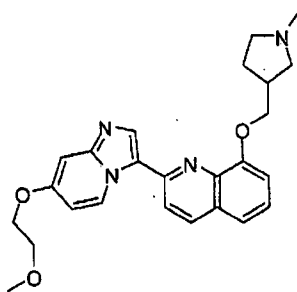
Ejemplo 41



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

- 10 [00408] Preparado de acuerdo al procedimiento para el Ejemplo 38, utilizando acetaldehído en lugar de formaldehído. MS APCI (+) m/z 447.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 42



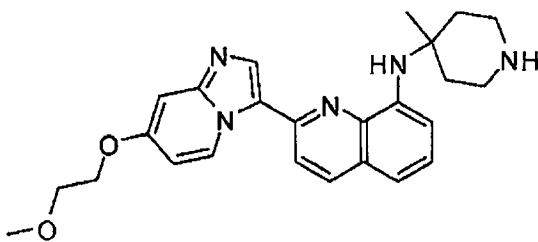
20 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-8-((1-metilpirrolidin-3-il)metoxi)quinolina

- [00409] A una solución de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (300 mg, 0.90 mmol) en 15 ml de THF anhidro se agregaron a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno trifenilfosfina (352 mg, 1.34 mmol),
- 25

(1-metilpirrolidin-3-il) metanol (155 mg, 1.34 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0.21 ml, 1.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno toda la noche. La mezcla se trató con 20 ml de una
 5 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con CH₂Cl₂ y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna
 10 sobre gel de sílice (elución con 10% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto parcialmente purificado. Este material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 10% de 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (34.2 mg, 9% de
 15 rendimiento) como un sólido. MS ESI (+) m/z 433.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 43

20



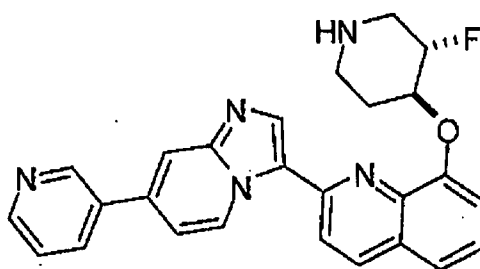
2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-
metilpiperidin-4-il)quinolin-8-amina

25 [00410] Paso A: Preparación de 4-(2-(7-(2-

metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo: Preparado de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 31, Paso 2E, utilizando 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (Barth, W.E.; et al.; WO 0140217) en lugar del 4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (cis)-ter-butilo. MS APCI (+) m/z 532.1 (M+1) detectado.

[00411] Paso B: Preparación de 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N-(4-metilpiperidin-4-il)quinolin-8-amina: Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 31, Paso 2F, utilizando el 4-(2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ilamino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de ter-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9;83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d₅ J = 8.3 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.43-3.30 (m, 4H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.59 (s, 3H). MS APCI (+) m/z 432.0 (M+1) detectado.

20

Ejemplo 44

25

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

[00412] Paso A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina: Una solución de 4-bromopiridin-2-amina (1.00 g, 5.78 mmol) y 2-cloroacetaldehído (solución acuosa al 50% en peso, 1.83 ml, 14.45 mmol) en 9.5 ml de etanol absoluto se calentó a reflujo por 12 horas, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se re-suspendió cuidadosamente en 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo perfectamente con DCM y acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar 1.31 g de un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 3% de metanol-cloroformo) para proporcionar el compuesto deseado (0.808 g, rendimiento de 71%). MS APCI (+) m/z 197.1 y 199.1 (M+1 para cada isótopo) detectado.

[00413] Paso B: Preparación de 7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina: Una suspensión de carbonato de potasio (0.351 g, 2.54 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (68.6 mg, 0.558 mmol), 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina (0.100 g, 0.508 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (29.3

mg, 0.025 mmol) en 6.5 ml de una mezcla 1:1:4.5 de agua:dimetilformamida:acetonitrilo se desgasificó perfectamente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se calentó a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción se vació en 50 ml de agua y se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con 6% de metanol-cloroformo) para proporcionar el compuesto deseado (74.1 mg, rendimiento de 75%). MS APCI (+) m/z 196.3 (M+1) detectado.

[00414] Paso C: Preparación de 2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 31, pasos 1A al 1D utilizando la 7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina en lugar de la 7-(2-metoxietoxi)-imidazo[1,2-a]piridina.

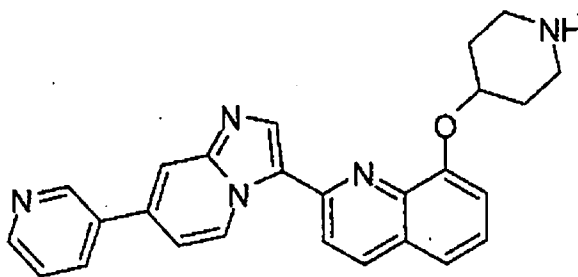
[00415] Paso D: Preparación de trans-3-fluoro-4-(2-(7-piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: Una mezcla de 2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (30.2 mg, 0.089 mmol), cis-3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (39.8 mg, 0.134 mmol) y carbonato de cesio (43.6 mg, 0.134 mmol) en DMA (7.78 mg, 0.089 mmol) se calentó a 100°C por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se

diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con 10% metanol y 0.5% de hidróxido de amonio en DCM, para proporcionar el producto deseado (22 mg, rendimiento de 46%).

[00416] Paso E: Preparación de 8-(trans-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina:

El trans-3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terbutilo (22 mg, 0.041 mmol) se agregó a 2 ml de DCM a temperatura ambiente. Se agregaron 2 ml de TFA y la reacción se agitó por 1 hora, luego se diluyó con DCM y agua. La mezcla se lavó con NaOH 1N, amina y se extrajo con DCM, seguido por la extracción con 20% de IPA/cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con 15% de metanol/0.5% de hidróxido de amonio en DCM para proporcionar el producto deseado como una película (5.6 mg, rendimiento de 31%). MS APCI (+) m/z 440.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 45

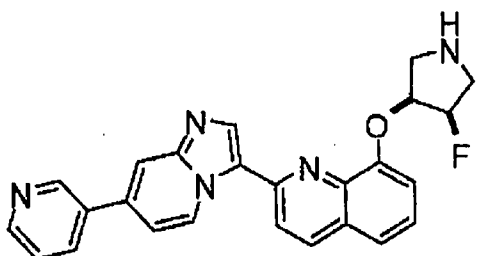


8-(piperidin-4-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

[00417] El compuesto fue aislado durante la purificación
5 del compuesto preparado de acuerdo al Ejemplo 44. MS APCI (+)
m/z 422.1 (M+1) detectado.

Ejemplo 46

10



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

15 [00418] Paso A: Preparación de 3-fluoro-4-
hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-
ilmetilo: Una botella de plástico (HDPE) se cargó con 6-oxa-
3-azabicyclo[3.1.0]hexan-carboxilato de naftalen-2-ilmetilo
(945 mg, 3.509 mmol) y HF-piridina (264 µL, 10.527 mmol) en
20 DCM (17.55 ml, 3.509 mmol) y la mezcla de reacción se agitó
por 36 horas a temperatura ambiente. La reacción se apagó
lentamente con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con agua y
DCM. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, y las capas
orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se
25 concentraron para dar el producto como un aceite (237 mg,

rendimiento de 23.3%)

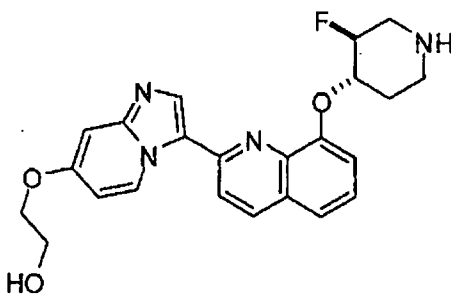
[00419] Paso B: Preparación de 3-fluoro-4-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo: Se cargó un matraz con 3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (237 mg, 0.819 mmol), TEA (0.343 ml, 2.458 mmol) y DMAP (10.0 mg, 0.082 mmol) en DCM (4.3 ml, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (234 mg, 1.23 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, eluyendo con 0-5% de metanol en DCM para dar el producto como un aceite (160 mg, 44% rendimiento).

[00420] Paso C: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxipirrolidin-1-carboxilato de (cis)-naftalen-2-ilmetilo: Se cargó un matraz con 2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (97.7 mg, 0.289 mmol), 3-fluoro-4-(tosiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (trans)-naftalen-2-ilmetilo (160 mg, 0.361 mmol) y carbonato de cesio (282 mg, 0.866 mmol) en DMF (1443 µl, 0.289 mmol). La mezcla se calentó a 70°C por 4 horas,

luego se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (50 mg, rendimiento de 28%). MS APCI (+) m/z 610.2 (M+1) detectado.

[00421] Paso D: Preparación de la 8-((cis)-4-fluoropirrolidin-3-iloxi)-2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Una solución de 3-fluoro-4-(2-(7-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de cis-naftalen-2-ilmetilo (2.0 mg, 0.003 mmol) en 1 ml de DCM se enfrió a 0°C y se agregó 1 ml de TFA. La mezcla se agitó por 16 horas a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con 15% de metanol/0.5% de hidróxido de amonio en cloroformo, para dar el compuesto del título como una película (1.1 mg, rendimiento de 78%). MS APCI (+) m/z 426.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 47



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

[00422] A un matraz que contenía 8-(-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-

5 2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

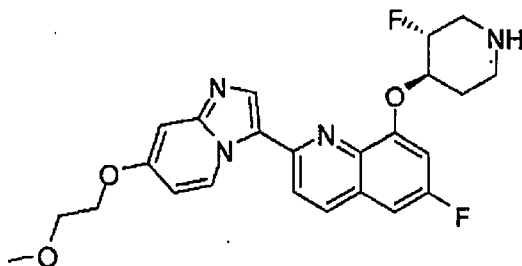
(Preparada de acuerdo al Ejemplo 20; 0.062 g, 0.14 mmol) se agregaron 14 ml de cloruro de metileno y la solución se enfrió a -78°C. Se agregó gota a gota BBr₃ (1.0M en cloruro de metileno, 0.71 ml, 0.71 mmol) y la reacción se agitó a -78°C por 1 hora,

10 luego se calentó lentamente hasta 0°C en 2.0 horas, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 0.5 horas. La reacción se apagó por la adición de 15 ml de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases

15 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (6% de hidróxido de amonio en metanol/cloruro de metileno, 2% a 20% del gradiente lineal) para proporcionar 0.015 g (0.25%) del compuesto del título

20 como un sólido. MS APCI (+) m/z 423.2 [M+H]⁺ detectado.

Ejemplo 48



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

[00423] Paso 1A: Preparación de 6-fluoro-2-

5 metilquinolin-8-ol: El 2-amino-5-fluorofenol (13.0 g, 102 mmol) se disolvió en 78 ml de HCl 6N y se calentó a reflujo. La solución se trató con (E)-but-2-enal (8.8 ml, 107 mmol) en porciones de 1 ml en 1 hora. La reacción se calentó a reflujo por 13 horas. La mezcla de
10 reacción se enfrió y se ajustó a pH 8 con hidróxido de amonio concentrado. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se agitó por 30 minutos, luego se filtró a través de una membrana de nailon (0.45 µM). El filtrado se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo.
15 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío hasta tener un aceite oscuro espeso (19 g). MS APCI (+) m/z 178.1 (M+1) detectado.

20 **[00424]** Paso 1B: Preparación de 6-fluoro-2-metil-8-triisopropilsililoxi)quinolina: El 6-fluoro-2-metilquinolin-8-ol (19.0 g, 107 mmol) se disolvió en 300 ml de cloruro de metileno (300 ml) y se trató con 1H-imidazol (10.9 g, 160 mmol) y trifluorometansulfonato de
25 triisopropilsililo (33.1 ml, 123 mmol). La reacción se

agitó a temperatura ambiente por 13 horas. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con cloruro de amonio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se
5 concentró a vacío (35 g).

[00425] Paso 1C: Preparación de 6-fluoro-8-(triisopropilsililoxi)quinolin-2-carbaldehído: La 6-fluoro-2-metil-8-(triisopropilsililoxi)quinolina (1.76 g, 5.29 mmol) se disolvió en 58 ml de dioxano y 0.49 ml de
10 agua. La reacción se trató con dióxido de selenio (0.76 g, 6.8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 13 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de papel GF/F. Los sólidos filtrados se lavaron con éter dietílico y luego todos los filtrados se concentraron a
15 vacío. La mezcla cruda se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-5% de éter dietílico/hexanos, (0.515 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 1.52-1.41
20 (m, 3H), 1.16 (d, 18H).

[00426] Paso 1D: Preparación de 6-fluoro-2-(2-metoxivinil)-8-(triisopropilsililoxi)quinolina: El cloruro (metoximetil)trifenilfosfonio (8.355 g, 24.37 mmol) se disolvió en 130 ml de THF, se enfrió a 0°C , y
25 se trató gota a gota con una solución de KOtBu 1M en

THF (26.5 ml, 26.5 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Se agregó una solución de 6-fluoro-8-(triisopropilsililoxi)quinolin-2-carbaldehído (7.70 g, 22.1 mmol) disuelta en 15 ml de THF (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 horas. La mezcla se concentró a vacío y se aplicó directamente a una columna de SiO₂ eluyendo con un gradiente gradual desde 1-4% de éter dietílico/hexanos, (4.75 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J - 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J - 13 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J₁ - 2.8 Hz, J₂ - 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 10.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.15 (d, 18H).

15 **[00427]** Paso 2A: Preparación de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Una mezcla de 2-cloro-4-nitropiridina (43.6 g, 275 mmol) y 2-metoxietanol (325 ml, 425 mmol) se enfrió a 0°C. Se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (35.7 g, 302 mmol) y la mezcla

20 resultante se agitó mientras que se calentaba a temperatura ambiente en 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, seguido por dilución con 500 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron

25 sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión

reducida para producir el compuesto deseado como un aceite (50.2 g). MS APCI (+) m/z 188 y 189.9 (M+1 de cada isótopo) detectado.

[00428] Paso 2B: Preparación de 4-(2-

5 metoxietoxi)piridin-2-amina: Una corriente estable de nitrógeno se hizo pasar a través de una mezcla de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (50.1 g, 267 mmol), Pd₂dba₃ (4.89 g, 5.34 mmol), XPHOS (5.09 g, 10.7 mmol) y tetrahidrofurano (445 ml) por 10 minutos. A la mezcla
10 desgasificada resultante se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (561 ml, 561 mmol). Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a 60°C por 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de ácido clorhídrico 1N.
15 La solución resultante se lavó dos veces con 500 ml de éter ter-butílico de metilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 11 con NaOH 6N y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para
20 producir 35 g del compuesto del título MS APCI (+) m/z 169 (M+1) detectado.

[00429] Paso 2C: Preparación de 6-fluoro-2-(7-(2-
metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol: La
6-fluoro-2-(2-metoxivinil)-8-

25 (triisopropilsililoxi)quinolina (2.5 g, 6.6 mmol) se

disolvió en 10.3 ml de THF y 2.6 ml de agua y se enfrió a 0°C. La solución se trató gota a gota con una solución de N-bromosuccinimida recién cristalizada (1.24 g, 6.99 mmol) disuelta en 7 ml de THF y agua (1.75 ml). La
5 reacción se agitó a 0°C por 20 minutos y luego se calentó y se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. La reacción se trató con 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (1.12 g, 6.65 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió y los sólidos se formaron
10 en el matraz. Se agregaron 50 ml de cloroformo, 300 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua para dispersar los sólidos, y los sólidos no disueltos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo y agua, luego se secaron al aire, (1.2 g). MS APCI (+) m/z
15 354.1 (M+1) detectado.

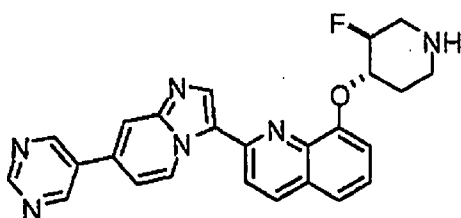
[00430] Paso A: Preparación de 3-fluoro-4-(6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (3R-4R)-naftalen-2-ilmetilo: El 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-
20 carboxilato de (3R,4S)-naftalen-2-ilmetilo (170 mg, 0.44 mmol) (Ejemplo 20, Paso F, derivado del Pico 2), 6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-ol (173 mg, 0.49 mmol) y carbonato de cesio (290 mg, 0.89 mmol) se pesaron dentro de un matraz y se
25 suspendieron en 10 ml de DMA. La reacción se calentó

luego a 90°C toda la noche. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, seguido por el tratamiento con agua y acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró a vacío, seguido por la cromatografía instantánea en columna (1-10% de metanol/DCM) proporcionado el producto deseado como un semi-sólido café (270 mg, 0.43 mmol, 95 %). MS APCI (+) m/z 639.2 y 640.1 (M+1/+3) detectado.

[00431] Paso B: Preparación de la 6-fluoro-8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: Pd/C (45 mg, 0.042 mmol) al 10% húmedo se agregó a una solución de 3-fluoro-4-(6-fluoro-2-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-naftalen-2-ilmetilo (270 mg, 0.42 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol/acetato de etilo (10 ml) y 500 µL de HCl 6N. La mezcla se purgó con nitrógeno, luego se dejó agitar bajo un globo de hidrógeno por 48 horas. La mezcla se filtró a través de un papel GF eliminando la sal del producto deseado como un precipitado, con el catalizador de paladio. Los sólidos combinados se lavaron dentro de un recipiente con 30 ml de metanol y el paladio se eliminó mediante filtración subsiguiente a través de un papel

filtro GF. La fase orgánica se concentró a vacío, seguido por la cromatografía instantánea en columna (1-20% de metanol/DCM (4% de hidróxido de amonio). El producto resultante se disolvió en cloroformo y se sometió a cuatro equivalentes de HCl 4M en dioxano. El producto deseado se aisló luego como la sal de bis-HCl. MS APCI (+) m/z 455.2 (M+1) detectado.

Ejemplo 49



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

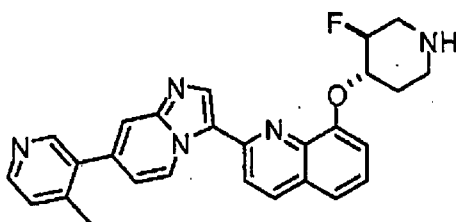
- 15 [00432] Paso A: Preparación de 7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina: Preparada de acuerdo al procedimiento para el ejemplo 44, Paso B utilizando el ácido pirimidin-5-ilborónico en lugar del ácido piridin-3-ilborónico. MS APCI (+) m/z 197 (M+1) detectado.
- 20 [00433] Paso B: Preparación de trans-3-fluoro-4-(2-(7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxy)piperidin-1-carboxilato de bencilo: Preparada de acuerdo a los procedimientos del Ejemplo 44, pasos C al D, utilizando la 7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridina en lugar de la 7-
- 25

(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina. MS APCI (+) m/z 575 (M+1) detectado.

[00434] Paso C Preparación de 8-((trans)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)-2-(7-(pirimidin-5-

5 il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: A una solución de 3-fluoro-4-(2-(7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo (0.005 g, 0.009 mmol) en 0.80 ml THF:etanol 1:1 se agregó 5% de Pd/C (0.009 g, 0.004
10 mmol). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla de reacción, y la reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno por 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a vacío a través de Celite comprimido, se enjuagó con metanol, y el filtrado se
15 concentró y se secó a vacío. Los sólidos resultantes se disolvieron en 1 ml de DCM, y ésta solución se agregó gota a gota a una solución agitada vigorosamente de 1 ml de HCl 2M en 10 ml de éter, provocando la precipitación. La mezcla se concentró y se secó a vacío para dar el
20 compuesto del título como la sal de clorhidrato (0.002 g, 0.003 mmol, 40% de rendimiento) como un sólido. MS APCI (+) m/z 441 (M+1) detectado.

Ejemplo 50



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

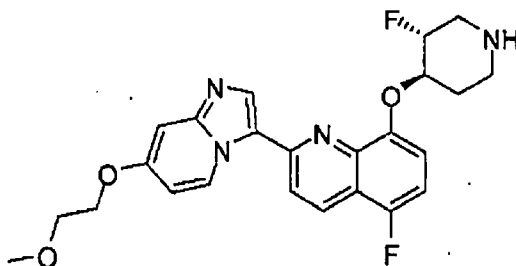
[00435] Paso A: Preparación de 3-fluoro-4-(2-(7-(4-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolin-8-

10 iloxi)piperidin-1-carboxilato de (trans)-bencilo: Preparado de acuerdo a los procedimientos del Ejemplo 44, pasos A al D, utilizando el ácido 4-metil-piridin-3-ilborónico en lugar del ácido piridin-3-ilborónico. MS APCI (+) m/z 588 (M+1) detectado.

[00436] Paso B: Preparación de 8-((trans)-3-

15 fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(4-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina: El grupo Cbz puede ser eliminado utilizando las condiciones descritas para el ejemplo 49, Paso C para dar el compuesto del título.

Ejemplo 51



25 5-fluoro-8-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxy)-2-(7-(2-

metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)quinolina

[00437] Preparado de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 48, utilizando el 2-amino-4-fluorofenol en lugar del 2-amino-5-fluorofenol.

5

10

15

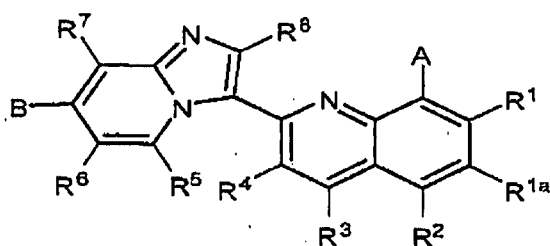
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de general Fórmula I:

5.



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 donde:

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

Z es O o NH;

p es 0, 1, o 2;

15

$hetCyc^{2a}$ es un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

$hetCyc^{2b}$ es un sistema de anillo espirocíclico o heterobicíclico unido en puente de 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 ;

20

R^{10} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con $NR'R''$;

R^{11} es cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono sustituido con NRR'' ;

B es H, CN, OR^h , Ar^1 , $hetAr^2$, $C(O)NR^jR^j$, $C(O)-hetCyc^3$, $C(O)NH$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)- $hetCyc^3$,

25

C(O)(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetCyc³, SR^k,
 SO₂N(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)₂, (alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono)NR'R'' o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente H, F, Cl, CN,
 5 Me, Et, isopropilo, ciclopropilo, C(O)NRR'', CH₂OH, o hetAr³;

R^{1a} es H, F, Cl o Me;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente H, F, Cl, CN
 o Me;

cada R⁹ es independientemente seleccionado de
 10 halógeno, CN, CF₃, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, NR^aR^b,
 -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR^aR^c, OR^a, (alquilo de 1
 a 6 átomos de carbono)OR^a [opcionalmente sustituido con
 amino], C(O)NR^aR^c, C(O)(CR^xR^y)NR^aR^c, NHC(O)R^c,
 NHC(O)(CR^mRⁿ)NR^aR^c, NHC(O)NR^fR^g, (alquilo de 1 a 6 átomos de
 15 carbono)-hetAr¹, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-
 hetCyc¹, oxo, y C(O)₂(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

cada R^a es independientemente H o alquilo de 1 a 6
 átomos de carbono;

cada R^b es independientemente H, alquilo de 1 a 6
 20 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH,
 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, CH₂hetAr⁴,
 (fluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o -(alquilo de 1 a
 6 átomos de carbono) -O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

cada R^c es independientemente H, alquilo de 1 a 6
 25 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o

arilo;

cada R^e es independientemente (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

5 cada R^f y R^g es independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^h es H, CF_3 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)OH, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-S-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R'', hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)hetCyc⁴, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)arilo, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-hetAr⁵;

15 R^i es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^j es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-OH;

20 R^k es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

R^m y R^n son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

25 R^x y R^y son independientemente H o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono),

o R^x y R^y junto con el átomo al cual están enlazados forman un anillo de ciclopropilo;

Ar^1 es arilo opcionalmente sustituido con OH, O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), $C(O)_2$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) $NR'R''$;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros el cual es opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono u OH;

10 $hetCyc^3$ y $hetCyc^4$ son independientemente un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con OH o -O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono);

15 $hetAr^1$ y $hetAr^2$ son un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, halógeno, CN, CF_3 , OCH_2F , OCF_3 , O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), O(cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono), y $NR'R''$;

20 $hetAr^3$ y $hetAr^4$ son independientemente un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros ;

$hetAr^5$ es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

25 R' y R'' son independientemente H o alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde A es $-\text{NH}(\text{hetCyc}^{2a})$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)-\text{hetCyc}^{2a}$, o $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2-\text{hetCyc}^{2a}$, en donde el hetCyc^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 .

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde A es $-\text{O}-\text{hetCyc}^{2a}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)-\text{hetCyc}^{2a}$, o $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{hetCyc}^{2a}$, en donde el hetCyc^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 .

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde hetCyc^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados de halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$, $(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})$, y $-\text{OR}^2$.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, donde hetCyc^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 independientemente seleccionados de F, metilo, OH, $-\text{C}(\text{O})_2\text{Me}$, y OMe.

6. El compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde hetCyc^{2a} es un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 .

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde A es $-\text{O}-\text{hetCyc}^{2a}$ y hetCyc^{2a} es un anillo de piperidinilo sustituido con un grupo flúor.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde A es $\text{-NH(hetCyc}^{2b})$ o $\text{-O(hetCyc}^{2b})$, en donde hetCyc^{2b} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 .

5 9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, donde hetCyc^{2b} es un aza- o diaza-heterociclo unidos en puente, de 7-11 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^9 .

10 10. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, donde R^9 se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, y $\text{-O(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)}$.

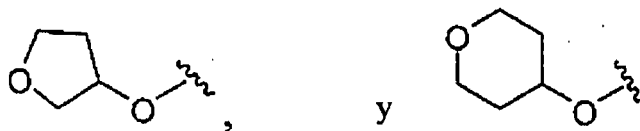
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8-10, donde R^9 se selecciona de F, Me y OH.

15 12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde A es Z-R^{10} .

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde A es Z-R^{11} .

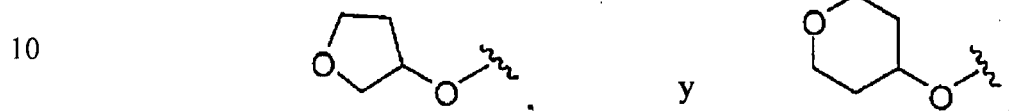
20 14. El compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde B se selecciona de OR^h , alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y hetAr^2 .

25 15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, donde B se selecciona de $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{-OCH}_2(\text{ciclopropilo})$, etilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo,



16. El compuesto como se ha definido en cualquiera
5 de las reivindicaciones 1-13, donde B es OR^h .

17. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 16, donde B se selecciona de
 $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2$ (ciclopropilo),



18. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 17, donde B es $-OCH_2CH_2OCH_3$.

19. El compuesto como se ha definido en
15 cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde B es $hetAr^2$.

20. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 19, donde B se selecciona de 2-piridilo, 3-
piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo.

21. El compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 20, donde B es 3-piridilo.

22. El compuesto como se ha definido en cualquiera
de las reivindicaciones 1-21, donde R^{1a} es H o F.

23. El compuesto como se ha definido en cualquiera
de las reivindicaciones 1-22, donde R^2 es H o F.

25 24. El compuesto como se ha definido en cualquiera

de las reivindicaciones 1-23, donde R es H, metilo u oxazolilo.

25. El compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde cada uno de R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ es hidrógeno.

26. El compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde cada uno de R¹ y R⁴ es hidrógeno.

27. El compuesto de la Fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento del cáncer.

28. El compuesto de la Fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en el tratamiento de la fibrosis.

29. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30. Un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I como se ha definido en cualquiera de las

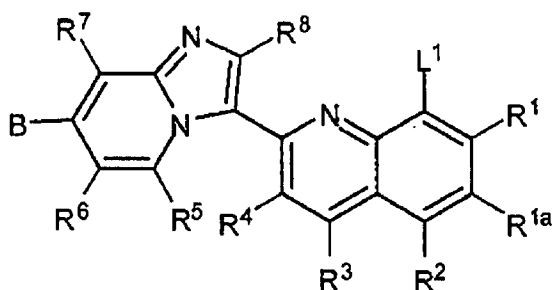
reivindicaciones 1-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Un método para tratar fibrosis en un mamífero, que comprende administrarle al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32. Un proceso para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de la fórmula I en donde A es $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$, $-\text{NH}-(\text{hetCyc}^{2b})$, NHR^{10} o NHR^{11} , el acoplamiento de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula II

15

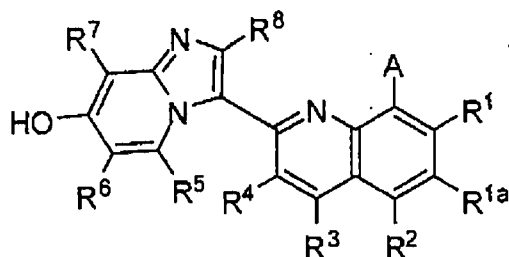


II

en donde L^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n(\text{hetCyc}^{2a})$, $\text{H}_2\text{N}-\text{hetCyc}^{2b}$, NH_2R^{10} o NH_2R^{11} , utilizando un catalizador de paladio y un ligando en presencia de una base; o

(b) para un compuesto de la Fórmula I donde B es OR^h , la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III

25



III

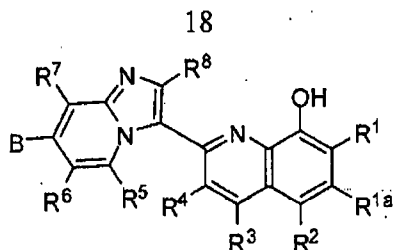
5

con un compuesto de la fórmula R^h-L^2 en donde L^2 representa un grupo saliente en presencia de una base; o

(c) para un compuesto de la Fórmula I donde B es OR^h , la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula III con un compuesto que tiene la fórmula R^h-OH en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(d) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es $-O-(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$, $-O\text{-hetCyc}^{2b}$, OR^{10} u OR^{11} , la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV

15



IV

20

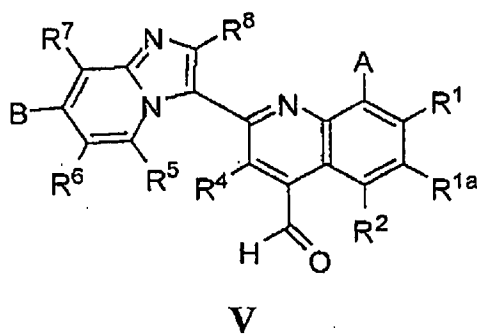
con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula $HO-(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$, $HO\text{-hetCyc}^{2b}$, HOR^{10} o HOR^{11} en presencia de un agente de acoplamiento y trifenilfosfina en un solvente adecuado; o

e) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es $-O-(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$, la reacción de un compuesto de la Fórmula IV con un compuesto que tiene la fórmula $MeSO_2-O(CH_2)_n\text{hetCyc}^{2a}$ en presencia de

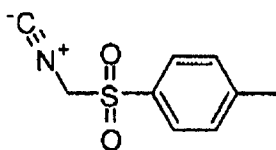
25

una base; o

(f) para un compuesto de la Fórmula I en donde R^3 es hetAr^3 y hetAr^3 es oxazolilo, la ciclización de un compuesto que tiene la fórmula V

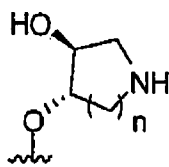


con un compuesto que tiene la fórmula

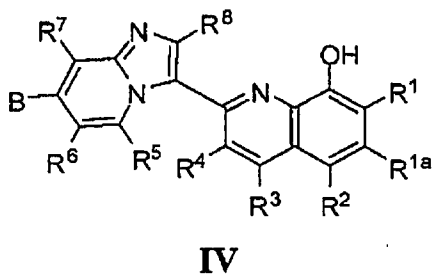


15 en presencia de una base; o

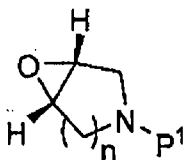
(g) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es



20 y n es 1 ó 2, la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula IV



con un compuesto que tiene la fórmula

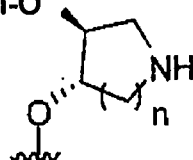


5

en donde n es 1 ó 2 y P^1 es un grupo protector de amina, en presencia de una base; o

(h) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es:

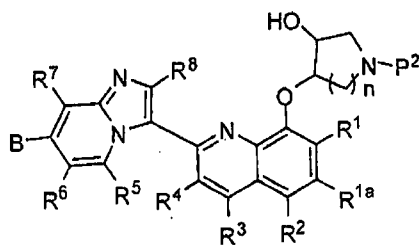
(1-6C)alquil-O



10

y n es 1 ó 2, la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII

15



VII

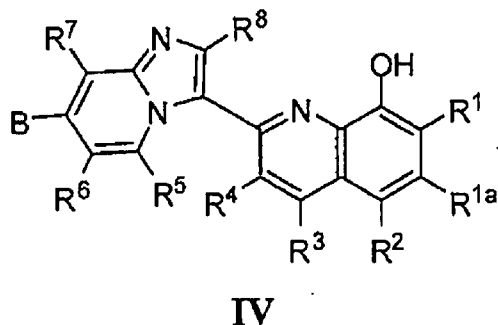
20

en donde n es 1 ó 2, y P^2 es H o un grupo protector de amina, con un compuesto que tiene la fórmula (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) L^3 donde L^3 es un átomo o grupo saliente en presencia de una base; o

(i) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es O-(alquilo de 1 a 6 átomos de

25

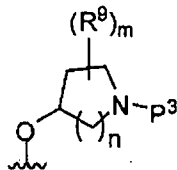
carbono)NR'R", la reacción de un compuesto que tiene la fórmula IV



con un compuesto que tiene la fórmula L⁴-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)NR'R" donde L⁴ es un átomo o grupo saliente, en presencia de una base y opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase; o

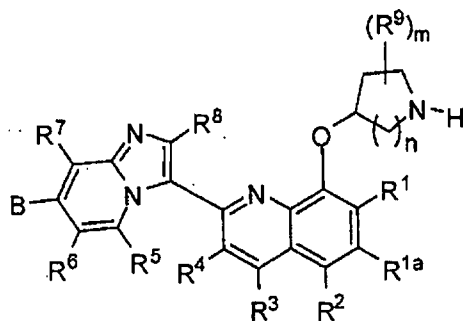
(j) para un compuesto de la Fórmula I en donde A es:

15



y n es 1 ó 2, P³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, la reacción de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII

25



con un compuesto que tiene la fórmula HC(O)P^{3a} donde P^{3a} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en presencia de un agente reductor; y

- 5 la eliminación de cualquier grupo o grupos protectores y opcionalmente la formación de una sal.



No. 09-120874- -00000-0000

 Fecha: 2009-10-27 15:56:45
 Tra. 11 PATENTE IYII
 Act. 411 PRESENTACION

 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Folios: 192

Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 27
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

 Fecha 27-10-09

 Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 120874
	Solicitud internacional	PCT/US2008/058395
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12524

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 NOV. 2009
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 120874
	Solicitud internacional	PCT/US2008/058395
	Fecha inicio fase nacional	03/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12525

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 NOV. 2009
adpall