

LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 61

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-122160-00010-0000

Fecha: 2015-03-06 16:48:57 Dep. 2020 DIR.NUEVAS
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 23

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Tramite: 11
Evento: 378
Actuación: 412

Re: PI.-ARRAY BIOPHARMA, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPUESTOS N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS". -Clase C07D 471/04. -Expediente número 12-122.160.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ARRAY BIOPHARMA, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **1871** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 26 de Enero de 2015, y notificada mediante listado único de notificaciones de propiedad industrial del 3 de Febrero de 2015, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **1871** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión los compuestos N-(1H-Indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituidos como inhibidores de cFMS que son revelados en la solicitud denegada.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico emitido por ese Despacho el 5 de Agosto de 2014, en la Resolución Impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la solicitud, argumentando básicamente que:

"El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga compuestos N-(heteroaril)-1-heteroarilalquil-1H-indol-2-carboxamida en forma de base o sal de adición de ácido, así como de hidrato o de solvato. El documento también se refiere a un método para la preparación de dichos compuestos y su uso terapéutico en el tratamiento de artritis, reumatismo, fibromialgia, cáncer (Pág. 36 y resumen)";

Así como también que:

"No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo imidazolilo [1,2-a]piridinilo no sustituido proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

1) **CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO**

Me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos químicos y el proceso de síntesis revelados en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento: WO 2007/010144 (**D2**).

En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por dicha anterioridad.

1.1. La actividad biológica de los compuestos de la presente invención es completamente diferente a la actividad biológica de los compuestos del documento D2

A partir de la atenta lectura del documento D2 es claro que los compuestos químicos revelados en dicha anterioridad se caracterizan porque presentan actividad biológica como antagonistas de los receptores de potencial transitorio V1 (TRPV1), una proteína que hace parte del grupo de receptores de potencial transiente y que específicamente corresponde a un canal catiónico no selectivo involucrado en la transmisión y modulación del dolor, y que se encuentra en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico (*El anexo I del presente recurso corresponde al artículo científico: H. Salazar, A. Jara-Oseguera y T. Rosenbaum; "El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor"; Rev. Neurol. 2009; 48 (7): 357-364, en el cual se mencionan una serie de características técnicas propias de los receptores TRPV1).*

En efecto, en los párrafos [0214] a [0230] del documento de patente US 2013/0046095 (documento equivalente a la solicitud de patente internacional WO 2007/010144 señalada como D2 por ese Despacho) los autores de dicha anterioridad describen las pruebas experimentales que llevaron a cabo para evaluar la capacidad de los compuestos allí divulgados como agentes inhibidores de los receptores TRPV1, y concluyendo que efectivamente dichos compuestos son capaces de bloquear los efectos usualmente inducidos luego de estimular los receptores TRPV1.

Por su parte, los compuestos químicos revelados en la solicitud de patente en cuestión se caracterizan porque presentan actividad biológica como agentes inhibidores del receptor del factor estimulante de colonia de macrófagos 1, un receptor de tirosina quinasa también conocido como cFMS, que corresponde a un importante factor de crecimiento para las células progenitoras óseas, monocitos, macrófagos y células del linaje de macrófagos, tales como osteoclastos y células dendríticas (*Las páginas 1 a 5 de la descripción de la solicitud de patente en cuestión corresponden a una completa reseña alrededor de los receptores cFMS*).

En efecto, en las páginas 77 a 88 de la descripción de la presente invención se divulgan los ensayos experimentales realizados por el solicitante, así como los resultados obtenidos (valores IC_{50} para la inhibición de la enzima cFMS por parte de 162 compuestos químicos específicos, y ensayos adicionales), los cuales demuestran de manera categórica la actividad biológica de los compuestos de la presente invención como inhibidores de cFMS.

Visto lo anterior, es claro entonces que el problema técnico resuelto con los compuestos químicos de la presente invención es completamente diferente a aquel resuelto con los compuestos químicos divulgados en el documento D2, hecho que sugiere que para la persona medianamente versada en la materia no habría sido evidente tomar los compuestos de dicha anterioridad, realizar las modificaciones estructurales necesarias para llegar a los compuestos de la presente invención (tal y como se analizará en el numeral 1.2 del presente memorial) y suponer que los nuevos compuestos obtenidos se caractericen por presentar una actividad biológica completamente diferente a aquellos revelados en D2.

Desafortunadamente, en la Resolución aquí impugnada, ese Despacho simplemente afirma que:

"El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar compuestos inhibidores de cFMS de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor."

así como también que:

"El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga compuestos N-(heteroaril)-1-heteroarilalquil-1H-indol-2-carboxamida en forma de base o sal de adición de ácido, así como de hidrato o de solvato. El documento también se refiere a un método para la preparación de dichos compuestos y su uso terapéutico en el tratamiento de artritis, reumatismo, fibromialgia, cáncer (Pág. 36 y resumen),

e igualmente que:

"No hay evidencia de que el incluir específicamente un anillo imidazolilo[1,2-a]piridinilo no sustituido proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2".

En este sentido, atentamente considero que lo afirmado por ese Despacho frente al efecto técnico logrado con los compuestos de la presente invención carece de toda veracidad a la luz de las enseñanzas del documento D2 y de lo divulgado por el solicitante en la descripción, tal y como se discutió en detalle previamente.

Finalmente me permito resaltar que de conformidad con el numeral 3.2.4 de la Guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio:

"Si un compuesto tiene estructura similar a un compuesto conocido y su efecto es sorprendente, se considerará inventivo. Por ejemplo, si el compuesto reivindicado A es un antibiótico y tiene estructura similar al compuesto B del estado de la técnica que es un antidepresivo, se puede deducir que el compuesto A tiene nivel inventivo, porque tiene un efecto inesperado.",

Hecho que también sugiere que la materia revelada en la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

1.2. Las diferencias estructurales existentes entre los compuestos de la presente invención y aquellos divulgados en el documento D2 no son evidentes para la persona medianamente versada en la materia

Sumado a lo anterior, y frente a la afirmación de ese Despacho de acuerdo con la cual:

"Teniendo en cuenta que el anillo imidazolilo[1,2-a]piridin (de la solicitud) es bioisótero del anillo indolilo (del documento D2), relación que se denomina

"bioisosterismo clásico", del tipo "reemplazo de anillos bioequivalentes" (Moreira, Pág. 32, Col. Izquierda) la persona normalmente versada en la materia, incluiría un anillo imidazolilo[1,2-a]piridinilo no sustituido en lugar del anillo indolilo sustituido. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo."

considero de gran importancia destacar ante ese Despacho que si bien en Química Farmacéutica es conocido que existen una serie de estrategias generales de síntesis química que eventualmente pueden permitir la manipulación de la actividad farmacológica de un determinado compuesto activo o la obtención de nuevos compuestos derivados, el empleo de una técnica en particular es producto de un trabajo de laboratorio que significa un desarrollo específico para realizar dicha modificación, sin que ni siquiera ello implique o asegure la efectiva o rápida obtención del producto deseado. A este respecto, por ejemplo, considero que es bien sabido por una persona versada en la materia que un cambio en la estructura química de un compuesto puede o no resultar beneficiosa para la actividad biológica de dicho compuesto, y que incluso cualquier cambio en la estructura de una molécula puede dar origen a una estructura con propiedades totalmente distintas a las que presente la molécula sin modificar.

Por lo tanto, considero conveniente insistir en el hecho de que no existe enseñanza alguna dentro del documento D2 que permita suponer o asegurar que luego de realizar los cambios estructurales necesarios para alcanzar los compuestos revelados en la presente invención, las moléculas obtenidas actúen como inhibidores efectivos de cFMS.

1.3. El proceso de síntesis revelado en la presente invención resulta inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D2

Finalmente, en relación con el proceso de síntesis revelado en la reivindicación 30, y de conformidad con lo mencionado previamente en los numerales 1.1 y 1.2 del presente memorial, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que no es cierta la afirmación de acuerdo con la cual:

"No hay evidencia de que el incluir en el proceso un anillo imidazolilo [1,2-a]piridinilo no sustituido proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2."

En este sentido me permito señalar que si un producto es nuevo e inventivo es lógico asumir que un proceso que lleve necesariamente a obtener dicho producto también se considerará nuevo e inventivo y por lo tanto amablemente solicito a ese Despacho la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

2) **CONCESIÓN DE LA PATENTE EN OTROS PAÍSES Y REGIONES**

Aparte de todo lo mencionado hasta el momento, atentamente me permito señalar ante ese Despacho que la Oficina Europea de patentes y la Oficina de marcas y patentes de Estados Unidos han reconocido los méritos de patentabilidad de la materia técnica en cuestión, y como consecuencia de ello han otorgado las patentes EP 2 516 433 y US 8,841,455, respectivamente (*Los anexos II y III del presente recurso corresponden a una copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de dichas patentes*).

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la Oficina Europea de patentes y de la Oficina de marcas y patentes de Estados Unidos, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento citado en la Resolución Número **1871** aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y proceder a revocar la Resolución Número **1871**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente a la presente invención.

LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado junto con la Solicitud de patente radicada ante ese Despacho el 19 de Julio de 2012.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- i. Copia del artículo: H. Salazar, A. Jara-Oseguera y T. Rosenbaum; "El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor"; *Rev. Neurol.* 2009; 48 (7): 357-364;
- ii. Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 2 516 433; y
- iii. Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente US 8,841,455.

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor

H. Salazar^a, A. Jara-Oseguera^b, T. Rosenbaum^a

EL CANAL TRPV1 COMO DIANA PARA TRATAR EL DOLOR

Resumen. Introducción. El dolor es resultado del procesamiento de una gran cantidad de señales producidas a diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico, que se generan en respuesta a estímulos provenientes del medio ambiente o del organismo mismo. Una de las estrategias para generar nuevos analgésicos consiste en el estudio de las bases moleculares que subyacen en la detección de los estímulos dolorosos, es decir, los receptores. Un receptor de gran importancia para la fisiología sensorial y del dolor es el TRPV1, encargado de la detección de estímulos mecánicos, químicos y térmicos. Objetivo. Discutir los aspectos estructurales y funcionales del canal TRPV1, además de su participación en algunos procesos patológicos y las posibles perspectivas de investigación clínica. Desarrollo. La activación del TRPV1 en neuronas sensitivas genera señales que llegan al sistema nervioso central, donde se interpretan como dolor, además de provocar la liberación periférica de sustancias proinflamatorias que sensibilizan a otras neuronas a estímulos subsecuentes. El TRPV1 es un receptor estructuralmente similar a otros canales iónicos dependientes de voltaje, con la capacidad de detectar e integrar diversos estímulos del medio ambiente, como temperaturas elevadas nocivas o agentes irritantes. Además, la actividad de este canal se acopla a diversas cadenas de señalización relacionadas con procesos de inflamación. Conclusión. La participación central del TRPV1 en la fisiología del dolor resulta alentadora para el desarrollo de fármacos dirigidos a este receptor que puedan utilizarse en el tratamiento de diversos tipos de dolor. [REV NEUROL 2009; 48: 357-64]

Palabras clave. Analgesia. Canales iónicos. Dolor. Inflamación. Nocicepción. TRPV1.

INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas de controlar el paso de iones a través de la membrana de toda célula viva, actuando como compuertas que se cierran o se abren en respuesta a determinados estímulos. Estas proteínas desempeñan papeles fundamentales en la fisiología de las células y, por ende, de los organismos.

Durante la última década ha habido una explosión en el campo de estudio enfocado a entender las bases moleculares que subyacen en la función de los sistemas sensoriales. Desde la identificación del primer canal TRP (potencial transitorio del receptor, por sus siglas en inglés) en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* [1], se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc. [2].

En base a la homología entre sus secuencias, los canales TRP se han dividido en siete subfamilias: TRPC (canónica), TRPM (melastatina), TRPV (vaniloide), TRPA (anquirina), TRPN (mecanorreceptor), TRPP (policistina) y TRPML (mucopolipina) [3]. De entre los más de 30 miembros de la familia TRP, nueve presentan una gran sensibilidad a cambios en la temperatura, muy superior a la que normalmente se observa en otros canales o enzimas. Estos canales termosensibles incluyen el TRPM8 y el TRPA1, los cuales se activan a temperaturas frías y templadas, y los canales TRPV1-4, TRPM2, TRPM4 y TRPM5, que se activan a distintos rangos de temperaturas calientes [2]. Es la activi-

dad de estos canales lo que permite a los organismos detectar y responder ante un amplio rango de temperaturas.

Uno de los canales TRP termosensibles más estudiados es el TRPV1. Su clonación, hace más de 10 años [4], marcó un importante avance en la identificación de los determinantes moleculares de los sistemas sensoriales y facilitó el descubrimiento de otros miembros de esta familia. El TRPV1 se ha relacionado con procesos fisiológicos como la detección de estímulos dolorosos y la generación de procesos de inflamación. Esto lo convierte en una diana para el diseño de fármacos que produzcan analgesia, lo cual ha llevado a la caracterización y síntesis de compuestos que actúan sobre él.

En esta revisión se proporciona una visión general de las particularidades del canal TRPV1. Primero se destacan sus propiedades biofísicas y el papel que desempeña en la fisiología de los organismos para entender cómo este canal participa en algunos procesos dolorosos e inflamatorios, y en la percepción de estímulos ambientales de tipo nocivo. Después se revisa el papel del TRPV1 en diversas patologías.

PROPIEDADES GENERALES DEL CANAL TRPV1

El canal TRPV1 se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso periférico, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de los ganglios trigeminal y torácico vagal, y en fibras sensoriales C y Aδ [4-6]. El canal TRPV1 también puede encontrarse en el sistema nervioso central y en múltiples tejidos no neuronales [7-13], donde su función aún se desconoce.

En cuanto a la estructura, se ha predicho que el canal funcional es un homotetrámero, cuyas subunidades tienen seis segmentos transmembranales y regiones amino (N-) y carboxilo (C-) terminales intracelulares. Los segmentos transmembranales cinco (S5) y seis (S6) de cada subunidad, junto con el asa que los conecta, dan lugar al poro o vía de conducción iónica (Fig. 1). Al igual que los otros canales TRP, el TRPV1 es un canal catiónico no específico que permite el paso de diferentes cationes monovalentes o divalentes [14,15]. Este canal es activa-

Aceptado tras revisión externa: 04.03.09.

^a Departamento de Biofísica. Instituto de Fisiología Celular. ^b Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF, México.

Correspondencia: Dra. Tamara Rosenbaum, Departamento de Biofísica, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, s/n, Ciudad Universitaria, 04510 México DF, México. E-mail: trosenba@ifc.unam.mx

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

do por altas temperaturas nocivas ($\sim 42^\circ\text{C}$), el voltaje [4], la acidificación extracelular ($\text{pKa} \sim 5,3$), el pH intracelular alcalino ($\text{pKa} \sim 9$) [16], la anandamida [17] y el compuesto presente en los chiles picantes, la capsaicina [4]. Otros compuestos pungentes, como la zingerona, la piperina [18] y la alicina [19], también funcionan como agonistas del canal.

ACTIVADORES Y ANTAGONISTAS DEL CANAL TRPV1

Capsaicina y sus análogos

La capsaicina y la resiniferatoxina (RTX), de la cactácea *Euphorbia resinifera*, son dos de los agonistas mejor caracterizados y más utilizados del TRPV1 [20], siendo la RTX 20 veces más potente que la capsaicina ($K_D = 40$ y 710 nM, respectivamente) [20]. Dado que la capsaicina y sus análogos son lipofílicos, pueden cruzar la membrana celular e interactuar con sitios de unión localizados en la parte intracelular del canal (Fig. 2) [21].

Alicina y alcanfor

Hasta hace poco se pensaba que el canal TRPA1, el cual se expresa en el mismo tipo de neuronas del ganglio de la raíz dorsal en las que se expresa el TRPV1, constituía la única diana de la alicina, compuesto irritante que se encuentra en extractos crudos de ajo y cebolla [22,23]. Sin embargo, se ha encontrado que el canal TRPV1 también puede ser activado por este compuesto [19,24]. De hecho, nuestro grupo recientemente demostró que el canal TRPV1 es diana de la acción de la alicina a través de un mecanismo que involucra la modificación de la cisteína 157 localizada en la parte N-terminal del canal (Fig. 2) [19]. En base a la estructura de alta resolución de la región N-terminal del canal obtenida por difracción de rayos X [25], la cisteína 157 se localiza en un sitio de unión a múltiples ligandos, como el adenosín trifosfato (ATP) y la calmodulina, que afectan la función del canal (Fig. 2) [25,26].

El alcanfor, analgésico tópico utilizado tradicionalmente para tratar el dolor, actúa como un agonista del TRPV1 en sistemas de expresión heterólogos y en neuronas del ganglio de la raíz dorsal, provocando una rápida desensibilización del receptor. Cabe mencionar que la desensibilización del canal causada por el alcanfor es diferente a la que producen los agonistas de tipo vaniloide, ya que ésta es rápida e irreversible, a diferencia de la que se observa con la capsaicina, que es reversible y depende del calcio y la calmodulina [27].

Protones y calor

La isquemia y la inflamación, además de producir dolor, se acompañan de una disminución en el pH extracelular. Como

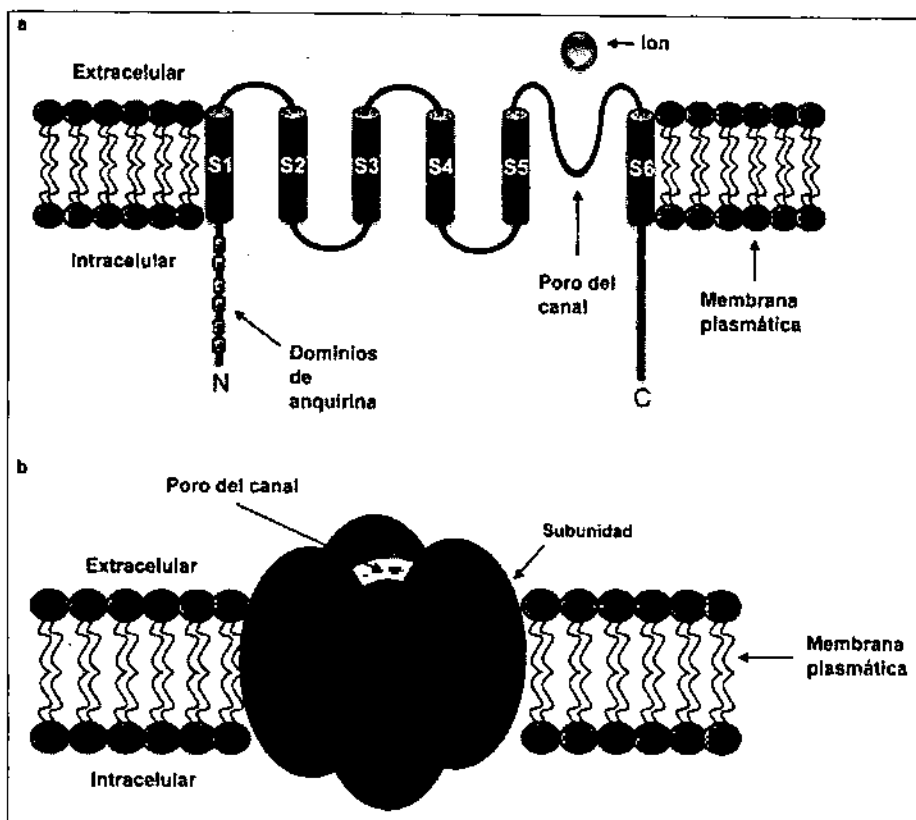


Figura 1. Topología del canal TRPV1. a) Esquema de una subunidad del canal TRPV1; cada subunidad se compone de seis segmentos transmembranales (S1-S6) y regiones amino-terminal (N) y carboxilo-terminal (C) intracelulares. Los segmentos S5 y S6 y el asa que los conecta dan lugar al filtro de selectividad y al poro del canal. La región N-terminal contiene seis dominios de unión a anquirina (mostrados como cuadrados). b) El canal funcional forma un tetrámero compuesto de cuatro subunidades como las que se muestran en a).

se había mencionado, el pH ácido extracelular es capaz de activar directamente el canal TRPV1, además de potenciar su respuesta a otros agonistas como la temperatura, por lo que se piensa que la actividad de este receptor sería la responsable de la sensación de dolor proveniente de regiones inflamadas o isquémicas. Residuos ácidos en el asa del poro del canal se han identificado como responsables de la acción de los protones sobre el canal [28,29] (Fig. 2). Resulta interesante que en fibras Aδ y C, la activación de canales iónicos que detectan disminuciones en el pH —como los canales ASIC (canales iónicos detectores de acidez, por sus siglas en inglés) y los canales TRPV1— se ha asociado a diversos procesos de dolor inducidos por cáncer, artritis reumatoide e isquemia [30].

Una de las propiedades más singulares del TRPV1 es su alta sensibilidad a la temperatura ($Q_{10} \sim 26$), muy por encima de las de otros canales activados por voltaje. En ausencia de otro estímulo, la activación de las corrientes que fluyen a través de este canal sólo se vuelve evidente a temperaturas superiores a 43°C [4]. Las altas temperaturas no sólo producen una sensación de dolor mediante la activación del canal TRPV1, sino que aumentan la sensibilidad del canal a otros estímulos y, por tanto, su actividad, lo que facilita la activación de las terminaciones nerviosas donde se expresa y la liberación de neuropéptidos proinflamatorios [31].

Hasta hoy no queda claro cómo actúa el calor en el canal para promover su apertura. Se ha propuesto que la parte más distal del canal TRPV1 en el C-terminal regula la sensibilidad a la

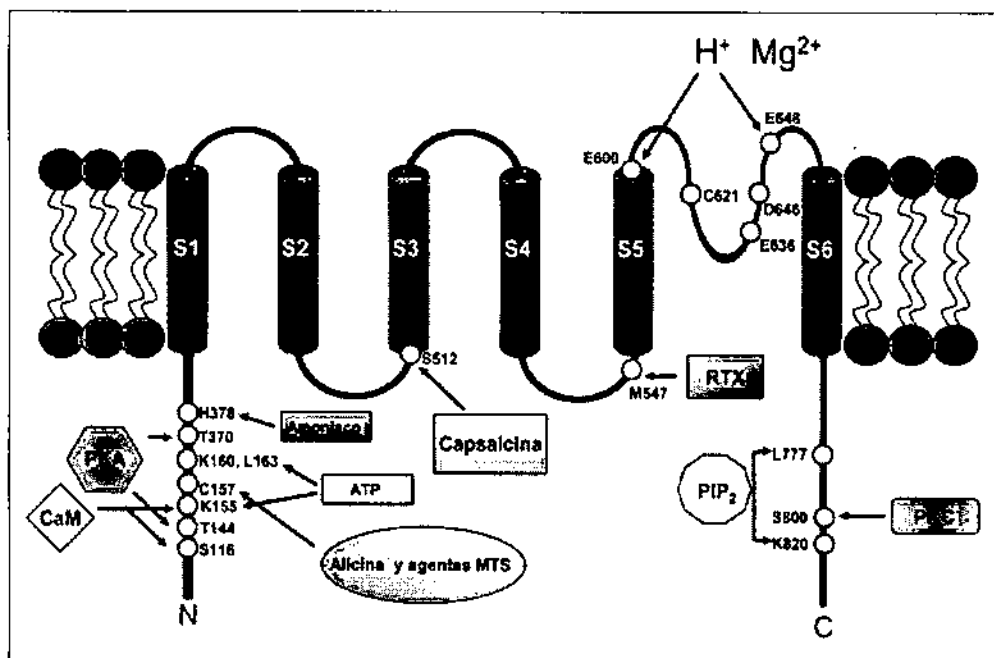


Figura 2. Residuos del canal TRPV1 que interactúan con ligandos y moduladores del canal. El canal TRPV1 tiene una gran cantidad de sitios de fosforilación. Los residuos Ser116 y Thr370 son fosforilados por la proteína quinasa A (PKA) y participan en la desensibilización del canal. Además, la fosforilación por la PKA de los residuos Thr144 y Thr370 sensibilizan el canal ante estímulos térmicos. Ser800 es diana de la proteína quinasa C (PKC). La región formada por los aminoácidos 777-820 es responsable de la interacción del fosfatidil inositol-(4,5)-bifosfato (PIP₂) con el canal. Los aminoácidos K155, K160 y L163 forman el sitio de unión a adenosín trifosfato (ATP), el cual sensibiliza el canal y evita la taquifilaxis. La cisteína 157, localizada en el N-terminal, reacciona con agentes que modifican cisteínas, como la alicina, y promueve la activación del canal. El residuo H378 se desprotona al interactuar con agentes químicos alcalinos como el amoníaco, lo que provoca la activación del canal. La cisteína Ser512 está implicada en la unión a capsaicina y Met547 es responsable de la interacción con la resiniferatoxina (RTX), además de ser parte del sitio de unión para varios vaniloides. Glu600 y Glu648 están involucradas en la activación del TRPV1 por protones y otros iones inorgánicos, como el Gd^{3+} . Además, Glu648, junto con Asp646, son responsables de la interacción con poliaminas. De las tres cisteínas que se encuentran en el poro, la que desempeña un papel importante es C621 porque se encarga de interactuar con agentes reductores. El sitio de unión a calmodulina (CaM) en el TRPV1 se encuentra en el segmento N-terminal. Glu636 es un aminoácido importante ya que es el responsable del bloqueo por rojo de rutenio.

temperatura [32]. Estudios recientes en los cuales se intercambió el C-terminal del TRPV1 por el del TRPM8 —un canal activado a temperaturas frías— y viceversa demostraron que esta manipulación confiere a los canales quiméricos resultantes la capacidad de activarse a la temperatura correspondiente al canal del cual proviene el C-terminal. Esto quiere decir que el canal TRPV1 con el C-terminal del TRPM8 se activa a temperaturas más bajas (25 °C), mientras que el canal TRPM8 con el C-terminal del TRPV1 se activa alrededor de los 45 °C (Fig. 3) [33].

Cationes inorgánicos y poliaminas

Se ha encontrado que tres sales, el $CuSO_4$, el $ZnSO_4$ y el $FeSO_4$, son capaces de activar el TRPV1 [34]. Ahora también se sabe que algunos iones localizados en el espacio extracelular (p. ej., Na^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+}) pueden sensibilizar el TRPV1 a la capsaicina, e incluso, en concentraciones suficientemente altas, promover su activación en ausencia de capsaicina (Fig. 2) [35].

Los cationes multivalentes como las poliaminas constituyen moléculas asociadas a procesos de inflamación y dolor cuyos niveles se disparan durante una infección, traumatismo o cáncer [36,37]. Se ha descrito que la administración de espermina por vía intratecal en roedores puede inducir comportamientos relacionados con procesos de dolor, y que este efecto se debe a la capacidad que tiene esta poliamina de activar directamente el canal TRPV1 [38].

Venenos y toxinas de origen animal

La caracterización de toxinas de animales venenosos específicas para algunos receptores ha sido de gran valor tanto para la ciencia básica como para la ciencia aplicada y la industria farmacéutica, por lo que este tipo de estudios aplicados al TRPV1 podrían resultar de gran utilidad.

Estudios con venenos de arañas y escorpiones llevaron al descubrimiento de tres péptidos ahora denominados vanilotoxinas, presentes en el veneno de la tarántula *Psalmopoeus cambridgei*, que son capaces de activar el canal TRPV1 [39].

Por otro lado, el veneno de la araña *Agelenopsis aperta* es un potente inhibidor del canal TRPV1 y dos toxinas de este veneno, AG489 y AG505, inhiben el canal desde el lado extracelular [40]. La mutación de cuatro aminoácidos localizados en la región que forma parte del poro del TRPV1 disminuye drásticamente la afinidad por tales toxinas, lo que demuestra que éstas actúan como un bloqueador del canal [40].

Venenos provenientes de animales marinos como las medusas y anémonas también tienen efectos sobre la actividad del canal; por ejemplo, el veneno de cuatro especies pertenecientes al filo Cnidaria (*Aiptasia pulchella*, *Chironex fleckeri*, *Physalia physalis* y *Cyanea capillata*) produce una respuesta dolorosa similar a la que se observa al aplicar capsaicina. Este efecto revierte al aplicar un antagonista del TRPV1, lo que demuestra que el dolor producido por la intoxicación con estos venenos se debe a este receptor [41]. En el caso de las anémonas se ha identificado un péptido, denominado APHC1, proveniente del veneno de *Heractis crista*; es capaz de inhibir la respuesta a capsaicina, así como a otros estímulos dolorosos en experimentos *in vivo* [42].

Bloqueadores del canal TRPV1

Uno de los antagonistas no selectivos mayormente usados en el estudio del canal TRPV1 es el rojo de rutenio, con una K_D de 0,3 μM . Estudios de mutagénesis indican que esta molécula actúa como un bloqueador extracelular del poro del canal [43]. Por otro lado, nuestro grupo ha identificado que los amonios cuaternarios, un conjunto de bloqueadores del poro de canales de potasio activados por voltaje, también actúan como bloqueadores intracelulares del poro del TRPV1, algunos con alta afinidad [44,45].

Por último, el gadolinio (Gd^{3+}), que bloquea diversos tipos de canales catiónicos, incluyendo miembros de la familia de los TRP [46,47], produce efectos singulares en el canal TRPV1: en bajas concentraciones (cercasas a 10 mM), potencia el canal TRPV1, mientras que lo bloquea en concentraciones elevadas (> 300 mM) [48].

EFFECTOS DE AGENTES OXIDANTES, REDUCTORES Y MODIFICADORES COVALENTES SOBRE LA ACTIVIDAD DEL CANAL TRPV1

El canal TRPV1 contiene 18 cisteínas en su secuencia primaria [4]. Esto ha dado pie a que muchos grupos hayan estudiado el efecto de agentes reductores y oxidantes sobre la actividad del TRPV1, ya que las cisteínas son aminoácidos altamente reactivos. Así, se ha encontrado que agentes reductores como el ditioneitol y el glutatión aumentan la sensibilidad del canal a la temperatura y potencian las corrientes inducidas por capsaicina [49]. En el caso de los agentes oxidantes, la diamida y la cloramina-T facilitan la activación por calor en el TRPV1 [49]. Por otro lado, los agentes alquilantes como la N-etilmaleimida inhiben irreversiblemente la activación del canal por calor [49].

DESENSIBILIZACIÓN Y TAQUIFILAXIS

El fenómeno de desensibilización por vaniloides en neuronas sensitivas fue descrito por Porszasz y Jancsó [50]. Esta desensibilización, o período refractario en el cual la neurona no puede responder a un estímulo, ocurre en el canal. Existen dos tipos de desensibilización descrita para los canales TRPV1. El primer tipo es la aguda, la cual se caracteriza por una rápida pérdida de la función del receptor en la presencia del agonista. El segundo tipo es la taquifilaxis, que se evidencia por la disminución progresiva en la corriente debido a una administración repetida del agonista [5]. Finalmente, existe también una forma de desensibilización que depende de la integridad de las neuronas sensitivas, ya que consiste en la muerte de las terminales nerviosas por la aplicación de altas dosis de capsaicina durante varios días [51].

La desensibilización aguda es un proceso dependiente de la presencia de calcio intracelular y puede inhibirse mediante la aplicación de sequestradores de este ion [4,52]. Cuando la capsaicina se une al canal, éste se abre y permite la entrada de calcio al interior de la célula. El calcio que ingresa interactúa con la calmodulina, activándola. Esta calmodulina, que funciona como una subunidad accesoria del TRPV1, se asocia con el canal y promueve un cambio conformacional que produce el cierre del receptor [53]. La taquifilaxis, por otra parte, involucra el paso del canal entre estados en reposo o activos a estados intermedios no conductores [54]. Por ello, la taquifilaxis se considera como la recuperación del TRPV1 desde estados intermedios no conductores al estado en reposo desde el cual el canal es capaz de activarse de nuevo.

MODULADORES DEL CANAL TRPV1

Este apartado se centra en describir la acción de diversos moduladores sobre la actividad del canal TRPV1. La figura 4 resume las vías por las cuales algunos de los moduladores que actúan

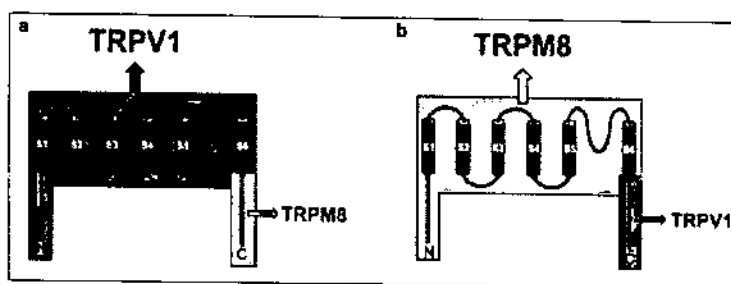


Figura 3. Mecanismo sensor de la temperatura en dos canales TRP. a) Esquema del canal TRPV1 (canal activado por calor) con el segmento C-terminal del canal TRPM8 (canal activado por frío); este canal se activa a temperaturas bajas (por frío). b) Esquema del canal TRPM8 con el segmento C-terminal del TRPV1; este canal se activa a temperaturas altas (por calor). Figura modificada de [33].

sobre el canal TRPV1 promueven respuestas a la inflamación y al dolor. Las regiones donde interactúan estos moduladores en el canal TRPV1 se muestran en la figura 2.

Varias moléculas con propiedades proinflamatorias, como las prostaglandinas, la histamina, la serotonina o el factor de crecimiento neuronal, se unen a receptores con actividad tirosinasa o a receptores acoplados a proteínas G [55,56]. Estos receptores, actuando a través de diversas cascadas intracelulares de señalización, modulan positivamente la respuesta del TRPV1 al calor. Esto permite al canal activarse a temperaturas fisiológicas cercanas a 38 °C [57]. Algunos de estos efectos sobre el canal dependen de la acción de enzimas como la fosfolipasa C [58] y de la fosforilación del receptor por cinasas como la proteincinasa C (PKC) [59] o la proteincinasa A (PKA) (Figs. 2 y 4) [60].

Por ejemplo, la acción de las prostaglandinas como la prostaglandina E_2 sobre su receptor incrementa los niveles de cAMP (adenosín monofosfato cíclico), lo que activa la PKA. Ésta, a su vez, fosforila directamente al canal, provocando un aumento de la sensibilidad del receptor al calor [61]. Notablemente, el efecto potenciador de la PKA sobre el canal se puede inhibir a través de la represión de la adenilato ciclasa por la acción de la morfina sobre su receptor [62].

La activación de la PKC y la subsecuente fosforilación del TRPV1 potencia la respuesta del canal a capsaicina, a pH ácido y al calor [63]. Junto a esto, se ha encontrado que la PKC se involucra parcialmente en el tráfico del canal a la membrana [64].

Hay lípidos que tienen efectos regulatorios complejos sobre el canal, como el PIP_2 . Por un lado, el canal requiere de este lípido constitutivamente y una disminución drástica de éste causa desensibilización [65]. En contraste, este lípido, en mayores concentraciones, es capaz de inhibir el canal y la acción de la fosfolipasa C promueve la liberación del canal de esta inhibición [66]. Incluso se ha comunicado que la acción del PIP_2 sobre el TRPV1 depende del grado de actividad del receptor [66]. Sin embargo, la acción inhibitoria del PIP_2 no parece ser directa, ya que no se observa en parches escindidos [66]. También se ha demostrado que la fosfoinosítido 3-cinasa interactúa directamente con el TRPV1, y que esta interacción facilita el tráfico del canal a la membrana. El tráfico de este receptor a la membrana es influido por la presencia del factor de crecimiento neuronal [67].

Los ácidos grasos omega-3 activan el TRPV1 y aumentan su sensibilidad a protones extracelulares. Resulta interesante que estos lípidos inhiben competitivamente la respuesta a agonistas de tipo vaniloide [68].

Otras moléculas capaces de regular la actividad del canal TRPV1 son los cannabinoides endógenos como la anandamida

[69], la oleiletanolamida [70] y la N-araquidonil-dopamina [17]. Además, productos de la lipoxigenasa, como el 12 y 15-HPETE (ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico) y el 5 y 15-HETE (ácido hidroxi-eicosatetraenoico), pueden por sí solos modular el TRPV1 [71].

Los ésteres de forbol también se han implicado en la modulación del TRPV1, ya que el forbol 12-miristato 13-acetato disminuye la unión de RTX al TRPV1 [55,63].

PAPEL DEL CANAL TRPV1 EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y PATOLOGÍAS

Al ocurrir un daño tisular se inicia un proceso inflamatorio y, con ello, la liberación de mediadores que inducen la sensibilidad al dolor. Como se ha mencionado en el apartado anterior, aunque estas moléculas proinflamatorias no tienen un efecto directo sobre el TRPV1, sí modulan su actividad mediante las cascadas de señalización que desencadenan al unirse a sus receptores (Fig. 4). En consecuencia, la actividad del canal TRPV1 se asocia a una gran cantidad de patologías y traumatismos que involucran procesos de inflamación.

Uso de agonistas del TRPV1 como analgésicos

Como ya sabemos, los agonistas del TRPV1 pueden provocar dolor intenso al activar el canal, pero también producir la desensibilización de éste, por lo que pueden utilizarse como analgésicos [72]. Si la aplicación de los agonistas se realiza por períodos prolongados, puede inducirse la muerte de las terminales nerviosas debido al aumento de calcio intracelular [73].

Tracto digestivo

El endotelio del estómago es uno de los tejidos más expuestos a agentes agresivos e irritantes, como protones y enzimas proteolíticos [74]. El canal TRPV1 se expresa en este tejido, donde tiene una función protectora. Por ejemplo, la capsaicina puede promover una reacción vasorrelajante en el estómago por la acción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

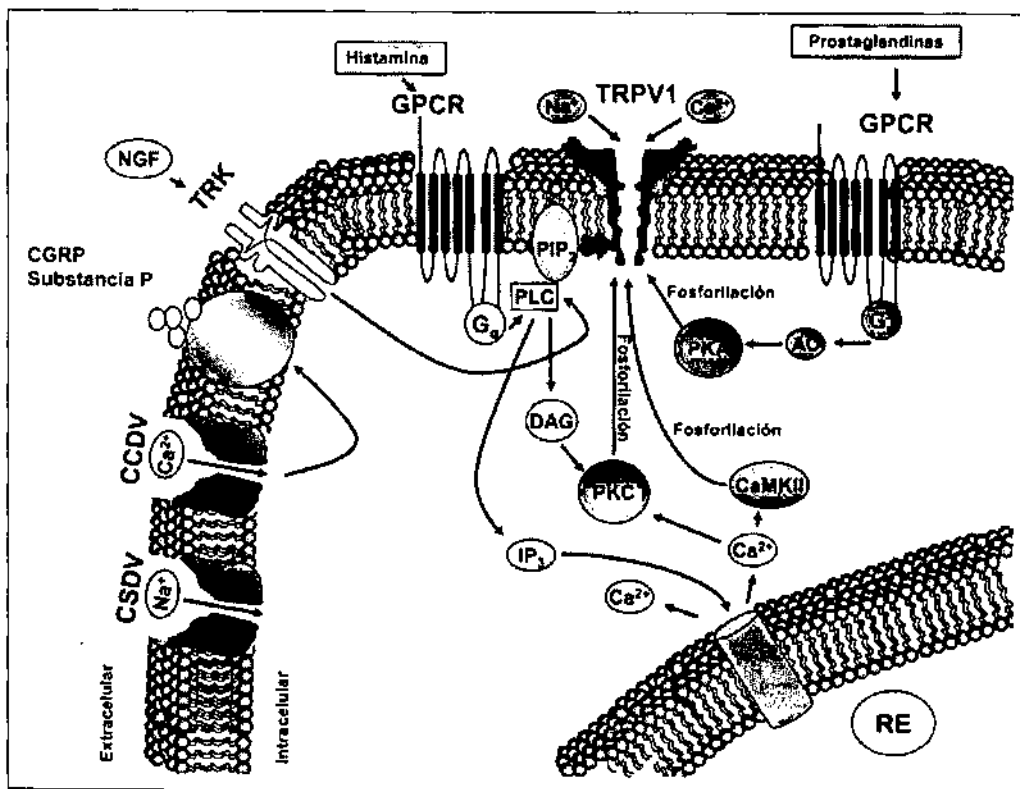


Figura 4. El canal TRPV1 es regulado por diversas señales intracelulares, por numerosas cascadas de señalización relacionadas con procesos de inflamación. Muchos receptores acoplados a proteínas G (GPCR) son activados por agentes proinflamatorios, como las prostaglandinas y la histamina. La activación de receptores acoplados a proteínas G_q activa la adenilato ciclasa (AC) y, por tanto, la proteína quinasa A (PKA), la cual fosforila directamente al TRPV1 modulando su actividad. Por otro lado, tanto la activación de receptores acoplados a proteínas G_q como del receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF) TRK promueve la estimulación de la fosfolipasa C (PLC), la cual libera de la membrana celular al 1,2-diciglicerol (DAG) y al (1,4,5)-inositoltrifosfato (IP_3). El IP_3 desencadena la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico (RE). El Ca^{2+} y el DAG activan la proteína quinasa C (PKC), la cual fosforila al canal TRPV1 y regula su función. El aumento en el Ca^{2+} intracelular también regula la actividad del canal mediante la unión de Ca^{2+} a la calmodulina (CaM), que se asocia con el TRPV1 y promueve la desensibilización del canal. Al activarse el TRPV1, entra Ca^{2+} al espacio intracelular, lo cual puede llegar a despolarizar a la célula lo suficiente como para activar los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV), iniciándose la descarga de potenciales de acción y la transmisión de las señales de dolor al sistema nervioso central. Otra consecuencia de la despolarización de la membrana es la activación de canales de calcio activados por voltaje (CCDV), que pueden aumentar la concentración de calcio intracelular a niveles suficientes como para promover la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

liberado por fibras sensitivas primarias sensibles a capsaicina [75]. Alternativamente, la liberación del CGRP induce la producción de prostaglandinas, las cuales desempeñan una función protectora en el epitelio estomacal [76].

Sistema respiratorio

El canal TRPV1 se expresa tanto en las fibras sensitivas que inervan los pulmones como en el epitelio pulmonar y los bronquios [77]. La activación de estas fibras provoca broncoconstricción, secreción de moco, bradicardia e irritación de las vías aéreas. Además, estas fibras liberan neuropéptidos como el CGRP cuando se estimulan [78].

Utilizando ratones genéticamente manipulados que carecen del receptor TRPV1 se encontró que este receptor es necesario para que estas fibras respondan a capsaicina y anandamida. Por otro lado, parece que el canal tiene un papel regulatorio pero no necesario en cuanto a los efectos de la bradicinina y el ácido [79]. Estudios hechos en modelos animales de asma han demostrado que la capsaicina produce una disminución de los efectos de agentes alérgicos aplicados posteriormente al tra-

tamiento con capsaicina [80], lo que demuestra que existe una conexión entre la activación del TRPV1 en las vías respiratorias y el asma.

Vejiga

Varios autores han utilizado capsaicina y RTX para eliminar los síntomas causados por irritación en la vejiga [81]. También se ha demostrado que los ratones nulos para el TRPV1 presentan una respuesta inflamatoria disminuida en la vejiga en comparación con ratones silvestres. Además se cuenta con datos que indican que, al existir inflamación, la expresión de TRPV1 aumenta tanto en las terminales nerviosas como en el tejido uroendotelial [82].

Enfermedades del ganglio basal

Diversos estudios muestran que el canal TRPV1 participa en mecanismos dopaminérgicos asociados a trastornos como la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson. La N-oleoil-dopamina, un ligando endógeno del TRPV1, incrementa el número de disparos en neuronas dopaminérgicas del cerebro medio en el área tegmental ventral. Además, la aplicación de capsaicina en estas neuronas produce liberación de dopamina, la cual es inhibida por la iodo-resiniferatoxina, un antagonista del TRPV1 [83]. Junto a esto, la aplicación de altas dosis de capsaicina en neuronas del ganglio basal provoca muerte celular y, como es de esperar, la aplicación de un antagonista del TRPV1 evita este proceso [84]. Por otro lado, se ha observado que los pacientes esquizofrénicos presentan una disminución en la sensibilidad al dolor que se ha relacionado con una disminución de la expresión del TRPV1 en fibras nerviosas aferentes [85].

Sistema cardiovascular

El TRPV1 se expresa en fibras del sistema nervioso simpático y desempeña un papel fundamental en afecciones cardíacas [86, 87] mediante la generación de procesos de dolor, como es el caso de la angina de pecho. Ésta ocurre cuando se obstruye alguna arteria del corazón, provocando isquemia, acidificación del tejido afectado e inflamación. Ello tiene como consecuencia la sensibilización y activación del canal TRPV1 localizado en las fibras nerviosas del corazón. La activación de estas fibras genera dos efectos: el primero consiste en la liberación de neurocinina A y CGRP desde la terminal nerviosa que expresa al canal [88]. Estas dos sustancias son promotoras de efectos protectores. El segundo efecto está dado por la llegada de señales provenientes de las fibras activadas hasta los centros de procesamiento del dolor en el sistema nervioso central, lo que genera una sensación de dolor que avisa al organismo de que algo marcha mal.

TRPV1 y cáncer

Avances recientes en el tratamiento del dolor promovido por sarcomas óseos se han centrado en explotar el canal TRPV1 como diana para desarrollar terapias contra el dolor [89]. El cáncer óseo promueve acidosis y, con ello, la activación del TRPV1 en fibras sensitivas [30], junto con un aumento en la expresión del canal [90]. En modelos *in vivo* de cáncer óseo se ha encontrado que antagonistas del receptor TRPV1 como el JNJ-17203212 disminuyen marcadamente la respuesta al dolor [89].

Un estudio reciente ha concluido que el canal TRPV1 interactúa directamente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico y disminuye su expresión. Esto resulta de gran interés porque dicho factor está sobreexpresado en tejidos con cáncer epitelial y se piensa que es importante para el desarrollo del cáncer [91]. Más importante aún, se ha encontrado que en ratones nulos para el TRPV1 el progreso del cáncer de piel es mucho más rápido y agresivo que en ratones silvestres [92]. Esto indica que el canal TRPV1 constituye un supresor tumoral directamente asociado a la disminución de expresión de otro receptor que es importante para el desarrollo del cáncer, el factor de crecimiento epidérmico.

CONCLUSIONES

El canal TRPV1 se distribuye ampliamente por el sistema nervioso central y periférico, y por otros órganos y tejidos. Este canal desempeña un papel importante en la percepción del dolor al participar en la detección de señales del medio ambiente —como estímulos nocivos físicos o químicos— y al regular la respuesta al dolor a diferentes niveles: localmente, al estimular la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que alteran las cascadas de señalización intracelulares en los diferentes tejidos donde se expresa, y de forma más general, al modular la descarga de potenciales de acción de las células nerviosas que transmiten las señales dolorosas al sistema nervioso central.

Aunque el campo de investigación de la relación del canal TRPV1 con el dolor es relativamente reciente, los diferentes estudios referenciados en esta revisión confirman la participación de este receptor en un número creciente de trastornos relacionados con el dolor y apuntan a que, eventualmente, podrán emplearse agonistas o antagonistas del canal TRPV1 como herramientas farmacológicas para tratar patologías asociadas al dolor. Obtener terapias viables dirigidas a usar el TRPV1 como diana farmacológica requerirá la realización de más estudios que precisen el papel fisiológico de este receptor en los tejidos donde se expresa, así como de estudios orientados a investigar las relaciones entre la estructura y la función de este canal.

BIBLIOGRAFÍA

- Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* 1989; 2: 1313-23.
- Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem* 2007; 76: 387-417.
- Nilius B, Voets T. TRP channels: a TRP through a world of multi-functional cation channels. *Pflügers Arch* 2005; 451: 1-10.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
- Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 159-212.
- Szallasi A, Nilsson S, Farkas-Szallasi T, Blumberg PM, Hokfelt T, Lundberg JM. Vanilloid (capsaicin) receptors in the rat: distribution in the brain, regional differences in the spinal cord, axonal transport to the periphery, and depletion by systemic vanilloid treatment. *Brain Res* 1995; 703: 175-83.
- Inoue K, Koizumi S, Fuziwara S, Denda S, Inoue K, Denda M. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 124-9.
- Stander S, Moormann C, Schumacher M, Buddenkotte J, Artuc M, Shpacovitch V, et al. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol* 2004; 13: 129-39.
- Biro T, Bodo E, Telek A, Geczy T, Tytsen B, Kovacs L, et al. Hair cycle control by vanilloid receptor-1 (TRPV1): evidence from TRPV1 knockout mice. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1909-12.
- Bodo E, Kovacs L, Telek A, Varga A, Paus R, Kovacs L, et al. Vanilloid receptor-1 (VR1) is widely expressed on various epithelial and mesenchymal cell types of human skin. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 410-3.

11. Szallasi A, Conte B, Goso C, Blumberg PM, Manzini S. Characterization of a peripheral vanilloid (capsaicin) receptor in the urinary bladder of the rat. *Life Sci* 1993; 52: PL221-6.
12. Siegmund SY, Uchinami H, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. Anandamide induces necrosis in primary hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1085-95.
13. Lundberg JM, Martling CR, Saria A. Substance P and capsaicin-induced contraction of human bronchi. *Acta Physiol Scand* 1983; 119: 49-53.
14. Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 619-47.
15. Owsianik G, Talavera K, Voets T, Nilius B. Permeation and selectivity of TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 685-717.
16. Dhaka A, Uzzell V, Dubin AE, Mathur J, Petrus M, Bandell M, et al. TRPV1 is activated by both acidic and basic pH. *J Neurosci* 2009; 29: 153-8.
17. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400: 452-7.
18. McNamara FN, Randall A, Gunthorpe MJ. Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1). *Br J Pharmacol* 2005; 144: 781-90.
19. Salazar H, Llorente I, Jara-Oseguera A, García-Villegas R, Munari M, Gordon SE, et al. A single N-terminal cysteine in TRPV1 determines activation by pungent compounds from onion and garlic. *Nat Neurosci* 2008; 11: 255-61.
20. Szallasi A, Blumberg PM. Resiniferatoxin, a phorbol-related diterpene, acts as an ultrapotent analog of capsaicin, the irritant constituent in red pepper. *Neuroscience* 1989; 30: 515-20.
21. Jung J, Hwang SW, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Kim WB, et al. Capsaicin binds to the intracellular domain of the capsaicin-activated ion channel. *J Neurosci* 1999; 19: 529-38.
22. Bautista DM, Movahed P, Hinman A, Axelsson HE, Sterner O, Hogestatt ED, Julius D, Jordt SE, Zygmunt PM. Pungent products from garlic activate the sensory ion channel TRPA1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12248-52.
23. Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 19564-8.
24. Macpherson LJ, Geierstanger BH, Viswanath V, Bandell M, Eid SR, Hwang S, et al. The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr Biol* 2005; 15: 929-34.
25. Lishko PV, Procko E, Jin X, Phelps CB, Gaudet R. The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity. *Neuron* 2007; 54: 905-18.
26. Mohapatra DP, Nau C. Regulation of Ca²⁺-dependent desensitization in the vanilloid receptor TRPV1 by calcineurin and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 13424-32.
27. Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* 2005; 25: 8924-37.
28. Jordt SE, Tominaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 8134-9.
29. Reeh PW, Kress M. Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 45-51.
30. Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 99-104.
31. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24: 739-68.
32. Vlachova V, Teisinger J, Susankova K, Lyfenko A, Ettrich R, Vyklicky L. Functional role of C-terminal cytoplasmic tail of rat vanilloid receptor 1. *J Neurosci* 2003; 23: 1340-50.
33. Brauchi S, Orta G, Salazar M, Rosenmann E, Latorre R. A hot-sensing cold receptor: C-terminal domain determines thermosensation in transient receptor potential channels. *J Neurosci* 2006; 26: 4835-40.
34. Riera CE, Vogel H, Simon SA, Le Coutre J. Artificial sweeteners and salts producing a metallic taste sensation activate TRPV1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R626-34.
35. Ahern GP, Brooks IM, Miyares RL, Wang XB. Extracellular cations sensitize and gate capsaicin receptor TRPV1 modulating pain signaling. *J Neurosci* 2005; 25: 5109-16.
36. Wallace HM. Targeting polyamine metabolism: a viable therapeutic/preventative solution for cancer? *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 2109-16.
37. Li J, Doyle KM, Tatlisumak T. Polyamines in the brain: distribution, biological interactions, and their potential therapeutic role in brain ischaemia. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1807-13.
38. Ahern GP, Wang X, Miyares RL. Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1. *J Biol Chem* 2006; 281: 8991-5.
39. Siemens J, Zhou S, Piskrowski R, Nikai T, Lumpkin EA, Basbaum AI, et al. Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature* 2006; 444: 208-12.
40. Kitaguchi T, Swartz KJ. An inhibitor of TRPV1 channels isolated from funnel web spider venom. *Biochemistry* 2005; 44: 15544-9.
41. Cuypers E, Yanagihara A, Karlsson E, Tytgat J. Jellyfish and other cnidarian envenomations cause pain by affecting TRPV1 channels. *FEBS Lett* 2006; 580: 5728-32.
42. Andreev YA, Kozlov SA, Koshelev SG, Ivanova EA, Monastymaya MM, Kozlovskaya EP, et al. Analgesic compound from sea anemone *Heteractis crispa* is the first polypeptide inhibitor of vanilloid receptor 1 (TRPV1). *J Biol Chem* 2008; 283: 23914-21.
43. García-Martínez C, Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Merino JM, Ferrer-Montiel A. Identification of an aspartic residue in the P-loop of the vanilloid receptor that modulates pore properties. *J Biol Chem* 2000; 275: 32552-8.
44. Oseguera AJ, Islas LD, García-Villegas R, Rosenbaum T. On the mechanism of TBA block of the TRPV1 channel. *Biophys J* 2007; 92: 3901-14.
45. Jara-Oseguera A, Llorente I, Rosenbaum T, Islas LD. Properties of the inner pore region of TRPV1 channels revealed by block with quaternary ammoniums. *J Gen Physiol* 2008; 132: 547-62.
46. Halaszovich CR, Zitt C, Jungling E, Luckhoff A. Inhibition of TRP3 channels by lanthanides. Block from the cytosolic side of the plasma membrane. *J Biol Chem* 2000; 275: 37423-8.
47. Yang XC, Sachs F. Block of stretch-activated ion channels in *Xenopus oocytes* by gadolinium and calcium ions. *Science* 1989; 243: 1068-71.
48. Touseva K, Vyklicky L, Susankova K, Benedikt J, Vlachova V. Gadolinium activates and sensitizes the vanilloid receptor TRPV1 through the external protonation sites. *Mol Cell Neurosci* 2005; 30: 207-17.
49. Susankova K, Touseva K, Vyklicky L, Teisinger J, Vlachova V. Reducing and oxidizing agents sensitize heat-activated vanilloid receptor (TRPV1) current. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 383-94.
50. Porszasz J, Jancsó N. Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicin. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1959; 16: 299-306.
51. Jancsó N, Jancsó-Gabor A, Takats I. Pain and inflammation induced by nicotine, acetylcholine and structurally related compounds and their prevention by desensitizing agents. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1961; 19: 113-32.
52. Schwarz S, Greffrath W, Busselberg D, Treede RD. Inactivation and tachyphylaxis of heat-evoked inward currents in nociceptive primary sensory neurones of rats. *J Physiol* 2000; 528: 539-49.
53. Rosenbaum T, Gordon-Shaag A, Munari M, Gordon SE. Ca²⁺/calmodulin modulates TRPV1 activation by capsaicin. *J Gen Physiol* 2004; 123: 53-62.
54. Liu L, Simon SA. Capsaicin-induced currents with distinct desensitization and Ca²⁺ dependence in rat trigeminal ganglion cells. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1503-14.
55. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE, Basbaum AI, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂-mediated inhibition. *Nature* 2001; 411: 957-62.
56. Kim BM, Lee SH, Shim WS, Oh U. Histamine-induced Ca²⁺ influx via the PLA(2)/lipoxygenase/TRPV1 pathway in rat sensory neurons. *Neurosci Lett* 2004; 361: 159-62.
57. Vellani V, Mapplebeck S, Moriondo A, Davis JB, McNaughton PA. Protein kinase C activation potentiates gating of the vanilloid receptor VR1 by capsaicin, protons, heat and anandamide. *J Physiol* 2001; 534: 813-25.
58. Zhang N, Inan S, Cowan A, Sun R, Wang JM, Rogers TJ, et al. A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 4536-41.
59. Premkumar LS, Ahern GP. Induction of vanilloid receptor channel activity by protein kinase C. *Nature* 2000; 408: 985-90.
60. Bhawe G, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, Oxford GS, Gereau RW. cAMP-dependent protein kinase regulates desensitization of the capsaicin receptor (VR1) by direct phosphorylation. *Neuron* 2002; 35: 721-31.
61. Rathee PK, Distler C, Obreja O, Neuhuber W, Wang GK, Wang SY, et al. PKA/AKAP/VR-1 module: a common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. *J Neurosci* 2002; 22: 4740-5.
62. Vetter I, Wyse BD, Montell GR, Roberts-Thomson SJ, Cabot PJ. The mu opioid agonist morphine modulates potentiation of capsaicin-evoked TRPV1 responses through a cyclic AMP-dependent protein kinase A pathway. *Mol Pain* 2006; 2: 22.
63. Bhawe G, Hu HJ, Glauner KS, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, et al. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12480-5.

64. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, García-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem* 2004; 279: 25665-72.
65. Liu B, Zhang C, Qin F. Functional recovery from desensitization of vanilloid receptor TRPV1 requires resynthesis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Neurosci* 2005; 25: 4835-43.
66. Lukacs V, Thyagarajan B, Varnai P, Balla A, Balla T, Rohacs T. Dual regulation of TRPV1 by phosphoinositides. *J Neurosci* 2007; 27: 7070-80.
67. Stein AT, Ufret-Vincenty CA, Hua L, Santana LF, Gordon SE. Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the plasma membrane. *J Gen Physiol* 2006; 128: 509-22.
68. Matta JA, Miyares RL, Ahern GP. TRPV1 is a novel target for omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Physiol* 2007; 578: 397-411.
69. Smart D, Gunthorpe MJ, Jerman JC, Nasir S, Gray J, Muir AI, et al. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol* 2000; 129: 227-30.
70. Ahern GP. Activation of TRPV1 by the satiety factor oleoylethanolamide. *J Biol Chem* 2003; 278: 30429-34.
71. Hwang SW, Cho H, Kwak J, Lee SY, Kang CJ, Jung J, et al. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6155-60.
72. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328: 991.
73. Amantini C, Mosca M, Nabissi M, Lucciarini R, Caprodossi S, Arcella A, et al. Capsaicin-induced apoptosis of glioma cells is mediated by TRPV1 vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. *J Neurochem* 2007; 102: 977-90.
74. Holzer P. Sensory neurone responses to mucosal noxae in the upper gut: relevance to mucosal integrity and gastrointestinal pain. *Neurogastroenterol Motil* 2002; 14: 459-75.
75. Holzer P, Guth PH. Neuropeptide control of rat gastric mucosal blood flow. Increase by calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide, but not substance P and neurokinin A. *Circ Res* 1991; 68: 100-5.
76. Harada N, Okajima K, Uchiba M, Katsuragi T. Contribution of capsaicin-sensitive sensory neurons to stress-induced increases in gastric tissue levels of prostaglandins in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G1214-24.
77. Yang XR, Lin MJ, McIntosh LS, Sham JS. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L1267-76.
78. Lundberg JM, Saria A. Polypeptide-containing neurons in airway smooth muscle. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 557-72.
79. Kollarik M, Undem BJ. Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1^{-/-} mice. *J Physiol* 2004; 555: 115-23.
80. Herd CM, Gozzard N, Page CP. Capsaicin pre-treatment prevents the development of antigen-induced airway hyperresponsiveness in neonatally immunised rabbits. *Eur J Pharmacol* 1995; 282: 111-9.
81. Birder LA. TRPs in bladder diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 879-84.
82. Apostolidis A, Brady CM, Yiangou Y, Davis J, Fowler CJ, Anand P. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesical resiniferatoxin. *Urology* 2005; 65: 400-5.
83. Price TJ, Patwardhan A, Akopian AN, Hargreaves KM, Flores CM. Modulation of trigeminal sensory neuron activity by the dual cannabinoid-vanilloid agonists anandamide, N-arachidonoyl-dopamine and arachidonyl-2-chloroethylamide. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1118-30.
84. Kim SR, Lee DY, Chung ES, Oh UT, Kim SU, Jin BK. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates cell death of mesencephalic dopaminergic neurons in vivo and in vitro. *J Neurosci* 2005; 25: 662-71.
85. Waldo MC. Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics. *Schizophr Res* 1999; 40: 49-53.
86. Huang W, Rubinstein J, Prieto AR, Thang LV, Wang DH. Transient receptor potential vanilloid gene deletion exacerbates inflammation and atypical cardiac remodeling after myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 53: 243-50.
87. Zvara A, Bencsik P, Fodor G, Csont T, Hackler L Jr, Dux M, et al. Capsaicin-sensitive sensory neurons regulate myocardial function and gene expression pattern of rat hearts: a DNA microarray study. *FASEB J* 2006; 20: 160-2.
88. Strecker T, Dieterle A, Reeh PW, Weyand M, Messlinger K. Stimulated release of calcitonin gene-related peptide from the human right atrium in patients with and without diabetes mellitus. *Peptides* 2006; 27: 3255-60.
89. Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, Sevcik MA, Schwei MJ, Kubota K, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci* 2005; 25: 3126-31.
90. Nijama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Omote K, Namiki A. Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2007; 148: 560-72.
91. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
92. Bode AM, Cho YY, Zheng D, Zhu F, Ericson ME, Ma WY, et al. Transient receptor potential type vanilloid 1 suppresses skin carcinogenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 905-13.

THE TRPV1 CHANNEL AS A TARGET FOR THE TREATMENT OF PAIN

Summary. Introduction. Pain results from the processing of a large number of signals produced at different levels of the central and peripheral nervous system, which are generated in response to stimuli from the environment or from the organism itself. One of the strategies for generating new analgesics consists in studying the molecular bases that underlie the detection of painful stimuli, that is to say, the receptors. One receptor that plays a very important role in sensory and pain physiology is TRPV1, which is responsible for detecting mechanical, chemical and thermal stimuli. Aims. The aim of this study is to discuss the structural and functional aspects of the TRPV1 channel, as well as its participation in certain pathological processes and the possible perspectives for clinical research. Development. TRPV1 activation in sensory neurons generates signals that reach the central nervous system, where they are interpreted as pain, as well as triggering the peripheral release of pro-inflammatory substances that make other neurons sensitive to subsequent stimuli. TRPV1 is a receptor that is structurally similar to other voltage-dependent ion channels, with the capacity to detect and integrate several different stimuli from the environment, such as dangerously high temperatures or irritants. Furthermore, the activity of this channel is linked to several signalling chains related with inflammatory processes. Conclusions. The central role of TRPV1 in the physiology of pain will surely encourage the development of drugs aimed at this receptor which can be used in the treatment of several types of pain. [REV NEUROL 2009; 48: 357-64]

Key words. Analgesia. Inflammation. Ion channels. Nociception. Pain. TRPV1.



(11) EP 2 516 433 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication and mention of the grant of the patent:
21.05.2014 Bulletin 2014/21

(21) Application number: 10798683.8

(22) Date of filing: 20.12.2010
- (51) Int Cl.:
C07D 471/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(86) International application number:
PCT/US2010/061341

(87) International publication number:
WO 2011/079076 (30.06.2011 Gazette 2011/26)

(54) SUBSTITUTED N-(1H-INDAZOL-4-YL)IMIDAZO[1, 2-A]PYRIDINE-3- CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS CFMS INHIBITORS

SUBSTITUIERTE N-(1H-INDAZOL-4-YL)IMIDAZO+AFS-1, 2-A+AF0-PYRIDIN-3-CARBOXAMIDVERBINDUNGEN ALS CFMS-INHIBITOREN

COMPOSÉS À BASE DE N-(1H-INDAZOL-4-YL)IMIDAZO[1,2-A]PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE SUBSTITUÉ UTILES EN TANT QU'INHIBITEURS DE CFMS

- (84) Designated Contracting States:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Designated Extension States:
BA ME

(30) Priority: 21.12.2009 US 288729 P

(43) Date of publication of application:
31.10.2012 Bulletin 2012/44

(73) Proprietor: Array Biopharma, Inc.
Boulder, CO 80301 (US)

(72) Inventors:
• BOYS, Mark Laurence
Boulder, Colorado 80301 (US)
• BRADLEY, Michael F.
Boulder, Colorado 80301 (US)
• DELISLE, Robert Kirk
Boulder, Colorado 80301 (US)
• HENNINGS, D. David
Boulder, Colorado 80301 (US)
- KENNEDY, April L.
Denver, Colorado 80205 (US)
 - MARMSATER, Fredrik P.
Boulder, Colorado 80305 (US)
 - MEDINA, Matthew David
Boulder, Colorado 80301 (US)
 - MUNSON, Mark C.
Acton, MA 01720 (US)
 - RAST, Bryson
Westminster, Colorado 80021 (US)
 - RIZZI, James P.
Addison, TX 75001 (US)
 - RODRIGUEZ, Martha E.
Lafayette, Colorado 80026 (US)
 - TOPALOV, George T.
Pittsburgh, PA 15241 (US)
 - ZHAO, Qian
Louisville, Colorado 80027 (US)

(74) Representative: Office Freylinger
P.O. Box 48
8001 Strassen (LU)

(56) References cited:
WO-A1-2008/124323

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 2 516 433 B1

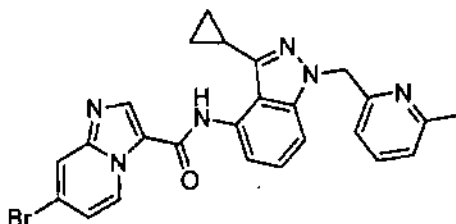
EP 2 516 433 B1

filtered and concentrated to give the crude product which was contaminated with residual MgSO_4 (1.80 g). MS (ES+APCI) $m/z = 527.0$ (M+H).

Example 162

7-bromo-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

[0972]

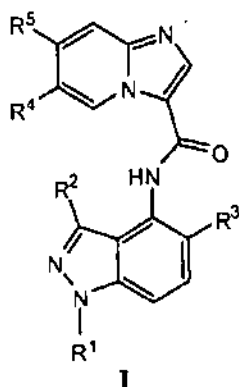


[0973] Step A: Preparation of ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate: Potassium (E)-2-chloro-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate (4.4 g, 23 mmol; prepared as in Example 65, step B1) was suspended in toluene (40 mL) and a 4M solution of HCl in dioxane (2.0 mL, 8.1 mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 5 minutes. 4-Bromopyridin-2-amine (2.0 g, 12 mmol) was added to the mixture and heated to 40 °C for 22 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and extracted with 2M HCl (3 x 75 mL). Solid K_2CO_3 was added to the combined aqueous extracts until CO_2 evolution ceased. The aqueous phase was extracted with MTBE (2 x 50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to give the product (2.4 g). MS (ES+APCI) $m/z = 268.7$ (M+H).

[0974] Step B: Preparation of 7-bromo-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide: A mixture of ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (0.54 g, 2.0 mmol) and 3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-amine (0.56 g, 2.0 mmol; prepared as in Example 65, steps A1-A3) in THF (10 mL) was cooled to -13 °C using an ice/water/MeOH bath. A solution of 1.0M lithium bis(trimethylsilyl)amide (4.4 mL, 4.4 mmol) was added over 5 minutes keeping the internal temperature below -10 °C. The mixture was stirred at -10 °C for 10 minutes, warmed to ambient temperature and concentrated to give an oily residue. The residue was dissolved using IPA (10 mL) and treated with a 10% aqueous ammonium chloride solution (20 mL) to give a slurry which was stirred overnight. The slurry was filtered to collect the solid which was dried under vacuum to give the product (0.89 g). MS (ES+APCI) $m/z = 501.0$ (M+H).

Claims

1. A compound having the general formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 is $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$, $\text{hetAr}^2\text{CH}_2$, (3-6C cycloalkyl)- CH_2 , tetrahydropyranyl CH_2 , benzyl which is optionally sub-

stituted with (1-4C)alkoxy, or (N-1-3C alkyl)pyridinonyl-CH₂- which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetAr¹ is pyridyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halogen, hetCyc¹, hetCyc¹-CH₂-, amino(2-4C)alkoxy, [di(1-3C alkyl)amino](2-4C)alkoxy, dihydroxy(3-4C)alkoxy, hetCyc²O-, hetCyc^{2a}(1-2C)alkoxy and OH;

hetCyc¹ is a 6-membered heterocycle having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with NH₂;

hetCyc² and hetCyc^{2a} are independently a 5-6 membered heterocycle having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, OH, and halogen;

hetAr² is a 5-membered heteroaryl ring having 2-3 ring heteroatoms independently selected from N, S and O where at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (2-4C)hydroxyalkyl, (3-4C)dihydroxyalkyl, (3-6C cycloalkyl)CH₂-, hetCyc³, hetCyc^{3a}(1-2C)alkyl, and benzyl optionally substituted with (1-4C)alkoxy;

hetCyc³ and hetCyc^{3a} are independently a 6-membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with a halogen;

R² is (2-4C)alkyl, cyclopropyl, OMe, I or Br;

R³ is H or Cl;

R⁴ is H or CN;

R⁵ is H, halogen, OH, hetAr³, hetAr⁴, N-(1-3C alkyl)pyridinone, hetAr⁵, hetCyc⁴, hetCyc⁵C(=O)-, hetCyc⁶(1-4Calkyl)-, hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)O-, hetCyc⁹(1-4C)alkoxy, (1-3C alkoxy)(1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy, dihydroxy(2-4C)alkoxy, difluoroamino(1-4C)alkoxy, [di(1-3C alkyl)amino](1-4C)alkoxy, [(1-4C alkoxy)carbonylamide]difluoro(1-4C)alkoxy, (1-4C alkyl)C(=O)NH(2-4C)alkylthio-, (1-4Calkyl)OC(=O)-, (1-4C alkyl)C(=O)-, hydroxy(1-4C)alkyl, [hydroxy(2-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, [(1-4C alkoxy)(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl, [di(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl, R'R''NC(=O)-, 1-6Calkylthio, benzyloxy, [hydroxy(1-4C)alkoxy](1-4C)alkoxy, or [(2-4Calkenyl)oxy](1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy;

hetAr³ is a 5-membered heteroaryl ring having 1-3 ring heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl and [di(1-3C alkyl)amino]CH₂-;

hetAr⁴ is a 6-membered heteroaryl ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetAr⁵ is a 9-membered partially unsaturated bicyclic heterocyclic ring having 3 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetCyc⁴ is a 5-7 membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 ring heteroatoms selected from N and O and at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, OH and oxo;

hetCyc⁵ is a 6 membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetCyc⁶ is a 4-6 membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkoxy and halogen;

hetCyc⁷ is a 4-6 membered heterocycle having 1-2 ring heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein one of said ring nitrogen atoms is optionally oxidized to N(O) and wherein said S ring atom is optionally oxidized to SO or SO₂, wherein hetCyc⁷ is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkylOC(=O)-, (1-4C)alkoxy, OH and halogen;

hetCyc⁸ is a 4-6 membered heterocycle having one or two ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl and OH;

hetCyc⁹ is a bridged 8-membered heterocyclic ring having 2 ring atoms selected from N and O wherein at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with (1-6C)alkyl;

R' is H or (1-4C)alkyl;

R'' is (1-4C)alkyl, hetCyc¹⁰-, amino(1-4C)alkyl, or [di(1-4C alkyl)amino](1-4C alkyl); and

hetCyc¹⁰ is a 5 membered heterocycle having a ring N atom and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl.

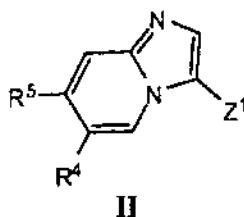
2. A compound according to claim 1, wherein R¹ is hetAr¹CH₂- or hetAr²CH₂-.

3. A compound according to claim 2, wherein R¹ is hetAr¹CH₂-.

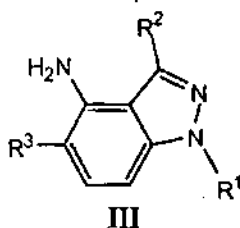
4. A compound according to claim 1, wherein R¹ is (3-6C cycloalkyl)-CH₂-, tetrahydropyranylCH₂-, or benzyl which is optionally substituted with (1-4C)alkoxy.

EP 2 516 433 B1

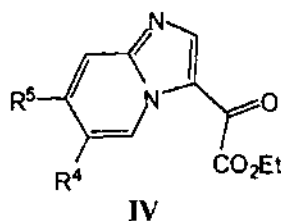
5. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is halogen.
6. A compound according to any of claims 1-4, wherein R⁵ is selected from H, F and OH.
7. A compound according to any of claims 1-4, wherein R⁵ is selected from hetCyc⁴, hetCyc⁵C(=O)-, hetCyc⁶(1-4Calkyl)-, hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)-O- and hetCyc⁹(1-4C)alkoxy.
8. A compound according to claim 7, wherein R⁵ is selected from hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)-O- and hetCyc⁹(1-4C)alkoxy.
9. A compound according to claim 8, wherein R⁵ is hetCyc⁷(1-4C)alkoxy.
10. A compound according to claim 9, wherein R² is cyclopropyl.
11. A compound according to any of claims 1-10, wherein R³ is H.
12. A compound according to any of claims 1-11, wherein R⁴ is H.
13. A pharmaceutical composition, which comprises a compound of Formula I as defined in any one of claims 1-12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
14. A compound according to any of claims 1-12 for use in treating bone-related diseases, cancer, autoimmune disorders, inflammatory diseases, cardiovascular diseases or pain in a mammal.
15. A compound of Formula I as defined in any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.
16. A process for the preparation of a compound of claim 1, which comprises:
 - (a) coupling a corresponding compound of formula II



where Z¹ is COOH or a reactive derivative thereof with a corresponding compound of formula III



in the presence of a coupling reagent; or
(b) coupling a corresponding compound of formula IV

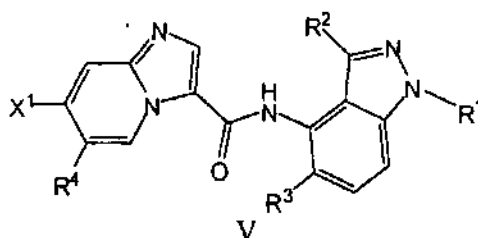


with a compound of formula III



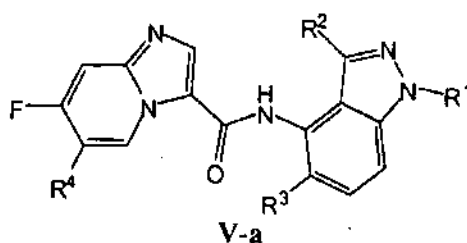
in the presence of a base; or

(c) for a compound of Formula I where R⁵ is hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)-O-, hetCyc⁹(1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy, difluoroamino(1-4C)alkoxy, or [(1-4C alkoxy)carbonylamide]difluoro(1-4C)alkoxy, reacting a corresponding compound of formula V



where X¹ is F or Cl, with a compound having the formula R^{5a}-O- where R^{5a} is hetCyc⁷(1-4C)alkyl-OH, hetCyc⁸-OH, hetCyc⁹(1-4C)alkyl-OH, P¹O-(1-4C)alkyl-OH, difluoroamino(1-4C)alkyl-OH or [(1-4C alkoxy)carbonylamide]difluoro(1-4C)alkyl-OH, respectively, in the presence of a base, where P¹ is a hydroxyl protecting group; or

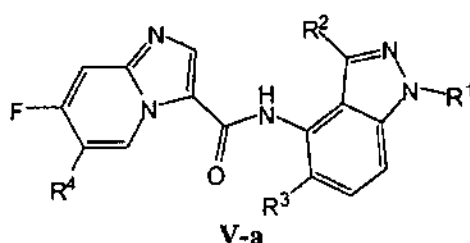
(d) for a compound of Formula I where R⁵ is hetCyc⁴ where hetCyc⁴ is a nitrogen radical, reacting a corresponding compound of formula V-a



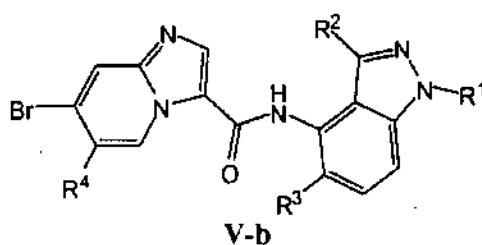
with a compound having the formula hetCyc⁴-H; or

(e) for a compound of Formula I where R⁵ is hetAr³ and hetAr³ is a nitrogen radical, reacting a corresponding compound of formula V-a

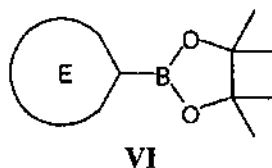
EP 2 516 433 B1



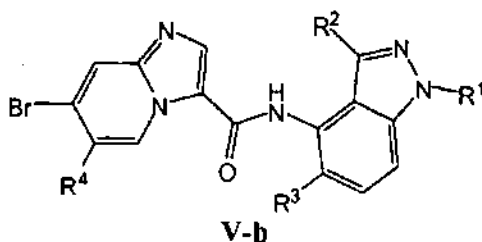
with a compound having the formula $\text{hetAr}^3\text{-H}$ in the presence of a base; or
 (f) for a compound of Formula I where R^5 is a carbon linked substituent selected from hetAr^3 , hetAr^4 , and N-(1-3C alkyl)pyridinone, reacting a corresponding compound of formula V-b



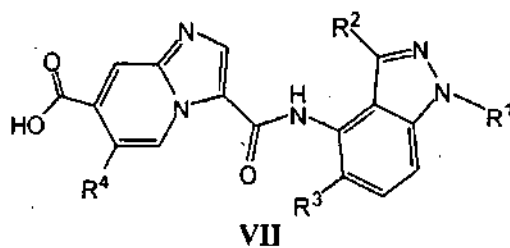
with a compound having the formula VI



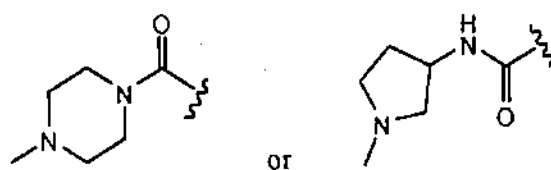
where Ring E is a carbon-linked radical selected from hetAr^3 -, hetAr^4 -, and N-(1-3C alkyl)pyridinonyl, respectively, in the presence of a palladium catalyst and a base; or
 (g) for a compound of Formula I where R^5 is hetAr^3 - or hetAr^5 - where hetAr^3 and hetAr^5 are carbon radicals, reacting a corresponding compound of formula V-b



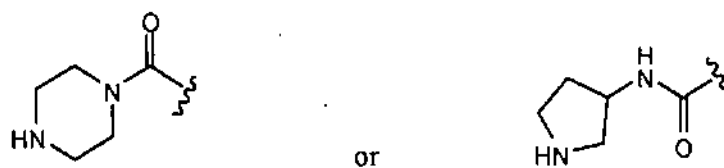
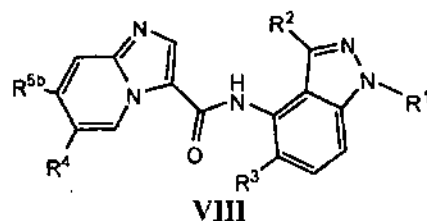
with a compound having the formula $\text{hetAr}^3\text{-H}$ or $\text{hetAr}^5\text{-H}$, respectively, in the presence of a palladium catalyst and a base and optionally in the presence of a ligand; or
 (h) for a compound of Formula I where R^5 is $\text{hetCyc}^5\text{C(=O)-}$, reacting a corresponding compound having the formula VII



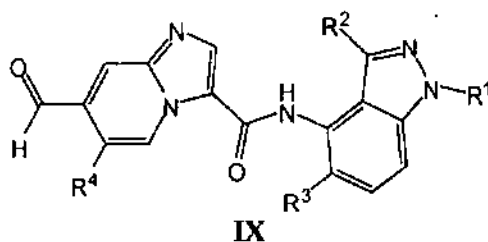
with a compound having the formula $\text{hetCyc}^5\text{-H}$ in the presence of a base; or
(i) for a compound of Formula I where R^5 has the structure:



reacting a corresponding compound having the formula **VIII** where R^{5b} is

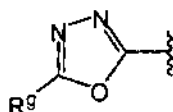


respectively, with formaldehyde in the presence of a reducing agent; or
(j) for a compound of Formula I where R^5 is $\text{R}^{\text{R}}\text{R}^{\text{N}}\text{NC(=O)-}$, reacting a corresponding compound of formula **IX**

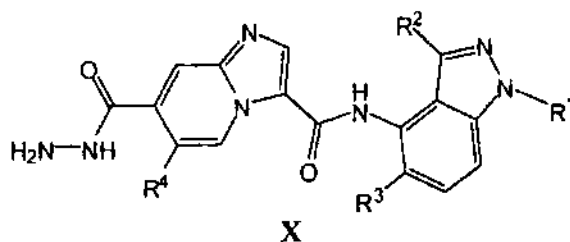


with a compound having the formula $\text{R}^{\text{R}}\text{R}^{\text{N}}\text{NH}$ in the presence of a coupling agent; or
(k) for a compound of Formula I wherein R^5 is an oxadiazole substituent having the formula:

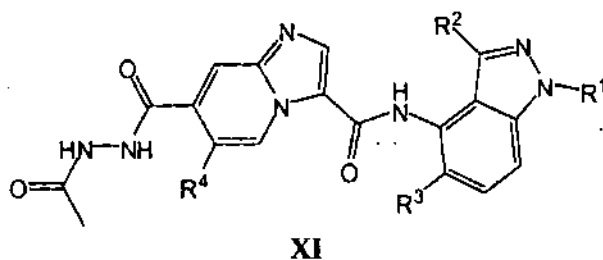
EP 2 516 433 B1



where R^9 is H or Me, cyclizing a corresponding compound having the formula X

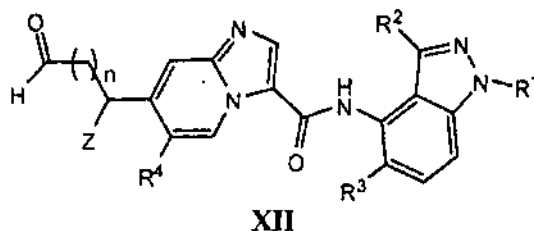


in the presence of trimethoxymethane or triethoxyethane, respectively; or
(l) for a compound of formula 1 wherein R^5 is 1,3,4-thiadiazol-2-yl, cyclizing a
corresponding compound having the formula XI



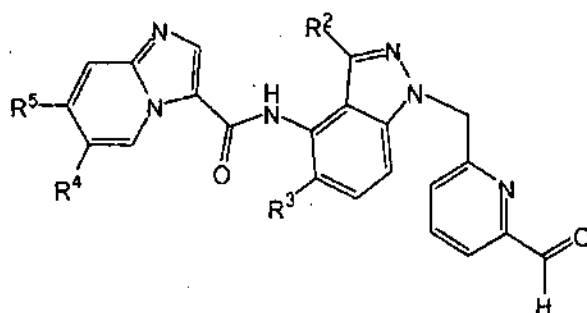
in the presence of P_2S_5 ; or

(m) for a compound of Formula 1 wherein R^5 is hetCyc⁶(1-2Calkyl)- (where hetCyc⁶ is a nitrogen radical), [(1-4C
alkoxy)(1-4C alkyl)]amino(1-2C)alkyl, or [hydroxy(2-4C)alkyl)]amino-(1-2C)alkyl, reacting a corresponding com-
pound of formula XII



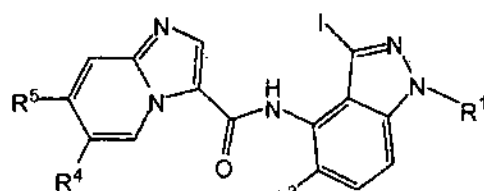
where n is 0 or 1 and Z is H or Me, with hetCyc⁶-H, [(1-4C alkoxy)(1-4C alkyl)]NH₂ or [hydroxy(2-4C)alkyl)]NH₂,
respectively, in the presence of a base; or

(n) for a compound of Formula 1 wherein R^1 is hetAr¹CH₂- wherein hetAr¹ is substituted with hetCyc¹ where
hetCyc¹ is a nitrogen radical, reacting a compound having the formula XIII



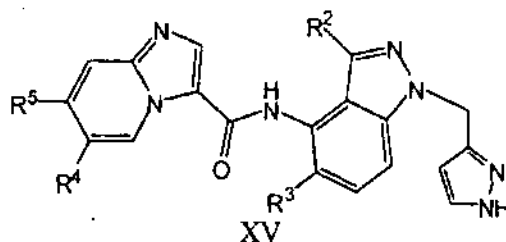
XIII

with a compound having the formula $\text{hetCyc}^1\text{-H}$ in the presence of a reducing agent; or
 (o) for a compound of Formula I wherein R^2 is ethyl, coupling a corresponding compound having the formula XIV



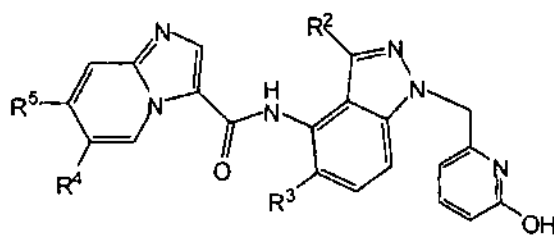
XIV

with a compound having the formula $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ in the presence of a palladium catalyst and a base, followed by reduction of the 3-vinyl-1H-indazolyl intermediate; or
 (p) for a compound of Formula I wherein R^1 is $\text{hetAr}^2\text{CH}_2$ and hetAr^2 is a pyrazolyl ring having a ring N atom substituted with a substituent selected from $\text{hetCyc}^3(1\text{-}2\text{Calkyl})$ - or $(1\text{-}6\text{C})\text{alkyl}$ -, reacting a corresponding compound having the formula XV



XV

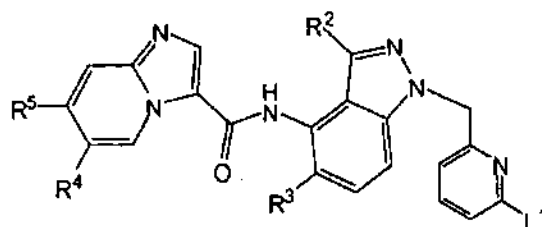
with a compound having the formula $\text{hetCyc}^3(1\text{-}2\text{Calkyl})\text{-X}^2$ or $(1\text{-}6\text{C})\text{alkyl-X}^2$, respectively, wherein X^2 is a leaving group or atom, in the presence of a base; or
 (q) for a compound of Formula I wherein R^1 is $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$, wherein hetAr^1 is pyridyl substituted with amino(2-4C)alkoxy, $[\text{di}(1\text{-}3\text{C alkyl})\text{amino}](2\text{-}4\text{C})\text{alkoxy}$, dihydroxy(3-4C)alkoxy, $\text{hetCyc}^2\text{O-}$ or $\text{hetCyc}^2\text{a}(1\text{-}2\text{C})\text{alkoxy}$, reacting a corresponding compound having the formula XVI



XVI

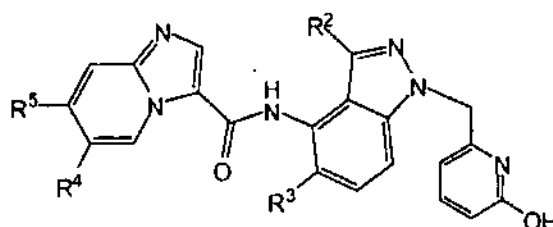
EP 2 516 433 B1

with a compound having the formula amino(2-4C)-X³, [di(1-3C alkyl)amino](2-4C)-X³, dihydroxy(3-4C)-X³, hetCyc^{2a}-X³, or hetCyc^{2a}(1-2C)-X³, respectively, where X³ is a leaving atom or group in the presence of a base; or (r) for a compound of Formula I wherein R¹ is hetAr¹CH₂-, wherein hetAr¹ is pyridyl substituted with -CH₂NMe₂ or ethyl, coupling a corresponding compound having the formula XVI-a



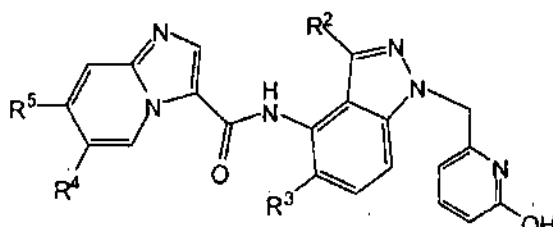
XVI-a

where L¹ is a leaving group or atom, with a compound having the formula ME₂NCH₂BF₃K or (CH₂=CH)BF₃K, respectively, in the presence of a palladium catalyst and a base when coupling with (CH₂=CH)BF₃K, followed by reduction of the vinyl group when compound XVI-a is coupled with (CH₂=CH)BF₃K; or (s) for a compound of Formula I wherein R¹ is (N-1-3C alkyl)pyridinonyl-CH₂-optionally substituted with one or more substituted independently selected from (1-6C)alkyl, coupling a corresponding compound having the formula XVI



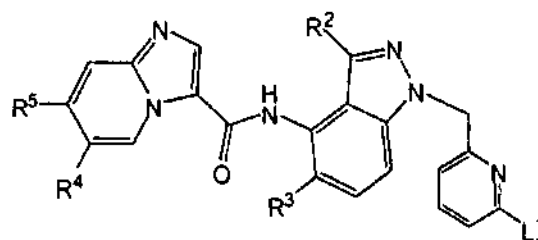
XVI

with (1-6C alkyl)-L² where L² is a leaving group or atom in the presence of a base; or (t) for a compound of Formula I wherein R¹ is hetAr¹CH₂-, wherein hetAr¹ is pyridyl substituted with hetCyc^{2a}(1-2C)alkoxy, coupling a corresponding compound having the formula XVI



XVI

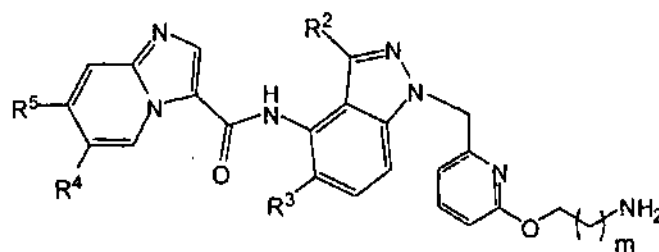
with a compound having the formula hetCyc^{2a}(1-2C)OH in the presence of a coupling reagent; or (u) for a compound of Formula I wherein R¹ is hetAr¹CH₂-, wherein hetAr¹ is pyridyl substituted with hetCyc¹- where hetCyc¹- is a nitrogen radical, coupling a corresponding compound having the formula XVI-a



XVI-a

where L^1 is a leaving group or atom, with a corresponding compound having the formula $\text{hetCyc}^1\text{-H}$ in the presence of a palladium catalyst, a ligand and a base; or

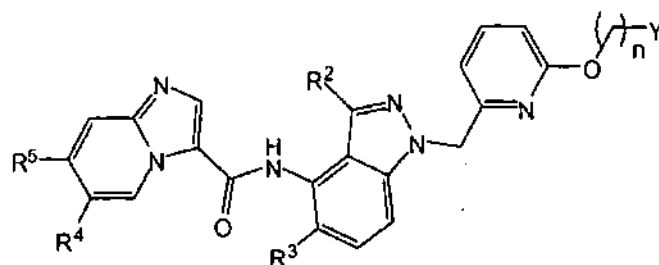
(v) for a compound of Formula I wherein R^1 is $\text{hetAr}^1\text{CH}_2\text{-}$, wherein hetAr^1 is pyridyl substituted with dimethyl-amino(2-4C)alkoxy, reacting a compound having the formula **XVI-b**



XVI-b

where m is 1, 2 or 3, with formaldehyde in the presence of a base; or

(w) for a compound of Formula I wherein R^1 is $\text{hetAr}^1\text{CH}_2\text{-}$, wherein hetAr^1 is pyridyl substituted with $\text{hetCyc}^{2a}(1\text{-}2\text{C})$ alkoxy and hetCyc^{2a} has an N-methyl substituted ring N atom, reacting a corresponding compound having the formula **XVI-c**

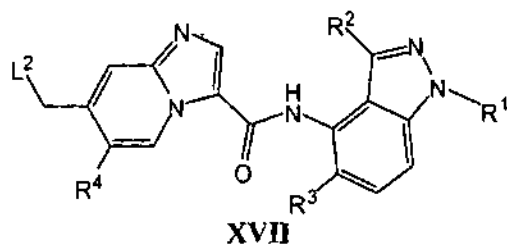


XVI-c

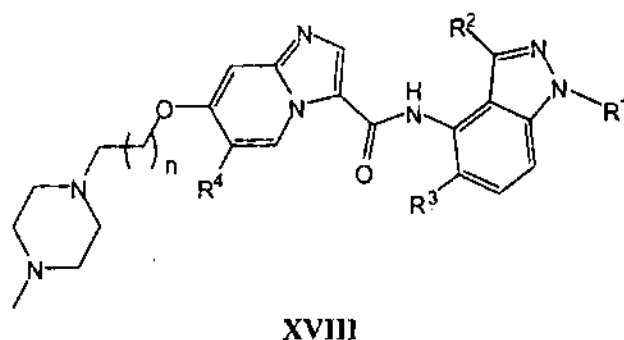
where n is 1 or 2 and Y is a hetCyc^{2a} having a ring NH group, with formaldehyde in the presence of a reducing agent; or

(x) for a compound of Formula I wherein R^5 is $\text{hetCyc}^6\text{CH}_2\text{-}$ where hetCyc^6 is a nitrogen radical, coupling a corresponding compound having the formula **XVII**

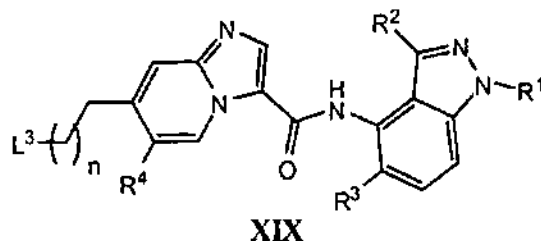
EP 2 516 433 B1



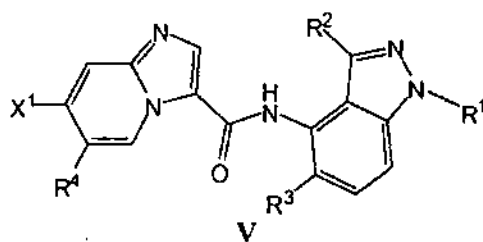
where L^2 is a leaving group with a compound having the formula $\text{hetCyc}^6\text{-H}$ in the presence of a base; or
(y) for a compound of Formula I where R^5 is $\text{hetCyc}^7(1\text{-}4\text{C})\text{alkoxy}$ and hetCyc^7 is N-methylpiperazine-1-oxide, reacting a corresponding compound of formula XVIII



where n is 0, 1, 2 or 3, with an oxidizing agent; or
(z) for a compound of Formula I wherein R^5 is $\text{hetCyc}^6(1\text{-}4\text{Calkyl})\text{-}$ where hetCyc^6 a nitrogen radical, reacting a corresponding compound having the formula XIX

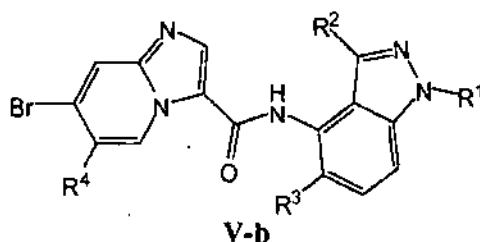


where n is 0, 1, 2 or 3, and L^3 is a leaving group, with a corresponding compound having the formula hetCyc^6H in the presence of an activating agent; or
(aa) for compound of Formula I where R^5 is $(1\text{-}4\text{C alkyl})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(2\text{-}4\text{C})\text{alkylthio-}$, coupling a corresponding compound having the formula V

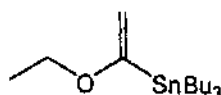


where X^1 is F or Cl, with a compound having the formula $(1\text{-}4\text{C alkyl})\text{C}(=\text{O})\text{NH}(2\text{-}4\text{C})\text{alkyl-SH}$ in the presence of a base; or

(bb) for a compound of Formula I wherein R^5 is $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, coupling a corresponding compound having the formula V-b

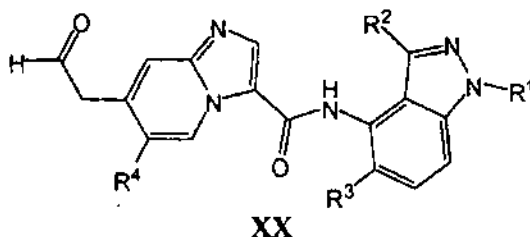


with a compound having the formula



in the presence of a palladium catalyst and a ligand, followed by treatment with acid; or

(cc) for a compound of Formula I wherein R^5 is $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$, treating a corresponding compound having the formula XX



with a reducing agent; and removing any protecting groups if desired and forming a salt thereof if desired.

17. A compound of claim 1, selected from:

- N*-(1-Benzyl-3-iodo-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-Benzyl-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-Benzyl-3-cyclopropyl-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-Benzyl-5-chloro-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-Ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((1-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((1-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((6-(2-aminoethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((6-(3-aminopropoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(piperazine-1-carbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-(piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methoxypyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-car-

EP 2 516 433 B1

- boxamide;
- (S)-N-(3-ethyl-1-((6-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-yloxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 5 N-(3-ethyl-1-((6-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 10 N-(3-ethyl-1-((6-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- Ethyl 3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridine-7-carboxylate;
- N-(3-ethyl-1-((6-ethylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 15 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-((6-ethoxypyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 20 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 25 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3S,4S)-4-hydroxypyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3R,4R)-4-hydroxypyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 30 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3S,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3R,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-((2R,3S)-3-hydroxypyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 35 4-(2-(3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)ethyl)-1-methylpiperazine 1-oxide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((2R,3S)-3-hydroxypyrrolidin-2-ylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 40 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-((2R,3S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 45 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((2R,3S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-(2-(piperazin-1-yl)ethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 50 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7-(pyrrolidin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
- 55 N7-(2-aminoethyl)-N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
- N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
- N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7,N7-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;

- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-*N*7-(1-methylpyrrolidin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3,7-dicarboxamide;
- N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-*N*3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3,7-dicarboxamide;
- 5 7-(1,2-dimethyl-1*H*-indazol-5-yl)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 10 *N*-(3-ethyl-1-((6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 15 *N*-(3-ethyl-1-((1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 20 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 25 *N*-(3-cyclopropyl-1-((1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((1-isopropyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 30 7-chloro-*N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((6-(2,3-dihydroxypropoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 35 *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(1-((1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 40 4-(2-(3-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-7-yloxy)ethyl)-1-methylpiperazine 1-oxide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 6-cyano-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 45 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 50 7-(2-(azetidin-1-yl)ethoxy)-*N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 7-fluoro-*N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- 55 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
- (*R*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

EP 2 516 433 B1

- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpiperidin-4-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 5 *N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- (*S*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- tert-butyl 2-((3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)methyl)morpholine-4-carboxylate;
- 10 tert-butyl 3-(3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)-2,2-difluoropropylcarbamate;
- N*-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 15 *N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- (*R*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 20 (*S*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 25 *N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpiperidin-4-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- (*S*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-thiomorpholine 1,1-dioxide ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 30 *N*-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpiperidin-4-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 35 *N*-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 40 7-(2-(azetidin-1-yl)ethoxy)-*N*-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 45 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-hydroxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 7-(3-amino-2,2-difluoropropoxy)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 7-(azetidin-3-yloxy)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 50 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(morpholin-2-ylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- (*R*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- 55 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-morpholinoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- (*R*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-

3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(4-hydroxypiperidin-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

(*S*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(3-oxopiperazin-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

7-(1,4-diazepan-1-yl)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(3-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(3-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

7-(2,3-dihydroxypropoxy)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(1-((1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-3-ethyl-1*H*-indazol-4-yl)-7-(5-(dimethylamino)methyl)furan-2-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

(*R*)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

7-(2-(dimethylamino)ethyl)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

7-(dimethylamino)methyl)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

7-(dimethylamino)methyl)-*N*-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-iodo-1-((2-methylthiazol-5-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;

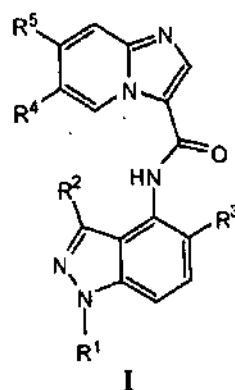
EP 2 516 433 B1

N-(3-methoxy-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-bromo-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 5 *N*-(3-methoxy-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-ethyl-1-(thiazol-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 10 *N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-ethyl-1-(thiazol-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-ethyl-1-((4-methylthiazol-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 15 *N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-ethyl-1-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-ethyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 20 *N*-(3-cyclopropyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 25 *N*-(3-ethyl-1-((2-isopropylthiazol-4-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((2-isopropylthiazol-4-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 30 7-(2-acetamidoethylthio)-*N*-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((5-hydroxy-6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 35 7-(Benzyloxy)-*N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-hydroxyimidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(methylthio)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 40 *N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(2-(vinylloxy)ethoxy)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-7-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 45 7-bromo-*N*-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-carboxamide;
 and
 pharmaceutically acceptable salts thereof.

50 Patentansprüche

1. Verbindung mit der allgemeinen Formel I

55



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei:

R^1 $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ -, $\text{hetAr}^2\text{CH}_2$ -, (3-6C-Cycloalkyl)- CH_2 -, Tetrahydropyranyl- CH_2 -, Benzyl-, welches gegebenenfalls mit (1-4C)Alkoxy substituiert ist,

oder (N-1-3C-Alkyl)pyridinonyl- CH_2 -, welches gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl ausgewählt sind, ist;

hetAr^1 Pyridyl ist, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogen, hetCyc^1 , $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2$ -, Amino(2-4C)alkoxy, [Di(1-3C-Alkyl)amino](2-4C)alkoxy, Dihydroxy-(3-4C)alkoxy, $\text{hetCyc}^2\text{O-}$, hetCyc^{2a} (1-2C)alkoxy und OH ausgewählt sind; hetCyc^1 ein 6-gliedriger Heterocyclus ist, der 1-2 N-Ringatome aufweist und gegebenenfalls mit NH_2 substituiert ist;

hetCyc^2 und hetCyc^{2a} unabhängig voneinander ein 5-6-gliedriger Hetero-cyclus sind, der 1-2 N-Ringatome aufweist und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl, OH und Halogen ausgewählt sind;

hetAr^2 ein 5-gliedriger Heteroarylring mit 2-3 Ringheteroatomen ist, die unabhängig voneinander aus N, S und O ausgewählt sind, wobei mindestens eines der Heteroatome N ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl, (2-4C)Hydroxyalkyl, (3-4C)Dihydroxyalkyl, (3-6C-Cyclo-alkyl) CH_2 -, hetCyc^3 , hetCyc^{3a} (1-2C)alkyl und Benzyl, das gegebenenfalls mit (1-4C)Alkoxy substituiert ist, ausgewählt sind;

hetCyc^3 und hetCyc^{3a} unabhängig voneinander ein 6-gliedriger heterocyclischer Ring sind, der 1-2 N-Ringatome aufweist und gegebenenfalls mit einem Halogen substituiert ist;

R^2 (2-4C)Alkyl, Cyclopropyl, OMe, I oder Br ist;

R^3 H oder Cl ist;

R^4 H oder CN ist;

R^5 H, Halogen, OH, hetAr^3 , hetAr^4 , N-(1-3C-Alkyl)pyridinon, hetAr^5 , het-Cyc^4 , $\text{hetCyc}^5\text{C(=O)-}$, hetCyc^6 (1-4C-alkyl)-, hetCyc^7 (1-4C)alkoxy, (het-Cyc^8)-O-, hetCyc^9 (1-4C)alkoxy, (1-3C-Alkoxy)(1-4C)alkoxy, Hydroxy(1-4C)alkoxy, Dihydroxy(2-4C)alkoxy, Difluoramino(1-4C)alkoxy, [Di(1-3C-alkyl)amino](1-4C)alkoxy, [(1-4C-Alkoxy)carbonylamid]difluor(1-4C)alkoxy, (1-4C-Alkyl)C(=O)NH(2-4C)alkylthio-, (1-4C-Alkyl)OC(=O)-, (1-4C-Alkyl)C(=O)-, Hydroxy(1-4C)alkyl, [Hydroxy(2-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, [(1-4C-Alkoxy)(1-4C-alkyl)amino](1-4C)alkyl, [Di(1-4C-alkyl)amino](1-4C)alkyl, $\text{R}^1\text{R}^2\text{NC(=O)-}$, 1-6C-Alkylthio, Benzyloxy, [Hydroxy(1-4C)alkoxy](1-4C)alkoxy oder [(2-4C-Alkenyloxy)(1-4C)alkoxy](1-4C)alkoxy ist;

hetAr^3 ein 5-gliedriger Heteroarylring mit 1-3 Ringheteroatomen ist, die unabhängig voneinander aus N, O und S ausgewählt sind, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl und [Di(1-3C-alkyl)amino] CH_2 -ausgewählt sind;

hetAr^4 ein 6-gliedriger Heteroarylring ist, der 1-2 N-Ringatome aufweist und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl ausgewählt sind;

hetAr^5 ein 9-gliedriger, teilweise ungesättigter bicyclischer heterocyclischer Ring ist, der 3 N-Ringatome aufweist und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl ausgewählt sind;

hetCyc^4 ein 5-7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter heterocyclischer Ring mit 1-2 Ringheteroatomen ist, die aus N und O ausgewählt sind und wobei mindestens eines der Heteroatome N ist, wobei der Ring gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander aus (1-6C)Alkyl, Hydroxy(1-4C)alkyl, OH und



US008841455B2

(12) **United States Patent**
Boys et al.

(10) Patent No.: **US 8,841,455 B2**

(45) Date of Patent: **Sep. 23, 2014**

(54) **SUBSTITUTED
N-(1H-INDAZOL-4-YL)IMIDAZO[1,2-A]
PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE COMPOUNDS
AS CFMS INHIBITORS**

(75) Inventors: **Mark Laurence Boys**, Boulder, CO (US); **Michael F. Bradley**, Boulder, CO (US); **Robert Kirk DeLisle**, Boulder, CO (US); **D. David Hennings**, Boulder, CO (US); **April L. Kennedy**, Denver, CO (US); **Fredrik P. Marmsater**, Boulder, CO (US); **Matthew David Medina**, Boulder, CO (US); **Mark C. Munson**, Acton, MA (US); **Bryson Rast**, Westminster, CO (US); **James P. Rizzi**, Addison, TX (US); **Martha E. Rodriguez**, Lafayette, CO (US); **George T. Topalov**, Pittsburgh, PA (US); **Qian Zhao**, Louisville, CO (US)

(73) Assignee: **Array BioPharma Inc.**, Boulder, CO (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 264 days.

(21) Appl. No.: **13/517,938**

(22) PCT Filed: **Dec. 20, 2010**

(86) PCT No.: **PCT/US2010/061341**

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Jun. 20, 2012**

(87) PCT Pub. No.: **WO2011/079076**

PCT Pub. Date: **Jun. 30, 2011**

(65) **Prior Publication Data**

US 2012/0258952 A1 Oct. 11, 2012

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/288,729, filed on Dec. 21, 2009.

(51) Int. Cl.
C07D 491/02 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)

(52) U.S. Cl.
USPC 546/121; 548/361.1

(58) Field of Classification Search
USPC 546/121; 548/361.1
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO 2006/081230 A2	8/2006
WO	WO 2007/076360 A1	7/2007
WO	WO 2008/124323 A1	10/2008
WO	WO 2009/071483 A1	6/2009

OTHER PUBLICATIONS

Burns et al., "c-FMS inhibitors: a patent review", *Expert Opin. Ther. Patents [Early Online]*, pp. 1-19 (2011).

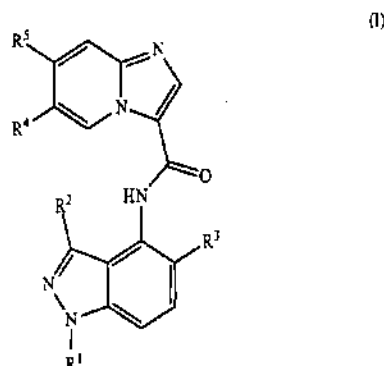
Patent Cooperation Treaty, International Search Report and Written Opinion for PCT/US2010/061341, 9 pages, dated Feb. 24, 2011.

Primary Examiner — Nizal Chandrakumar

(74) Attorney, Agent, or Firm — Viksnins Harris & Padys PLLP; Sarah S. Mastous

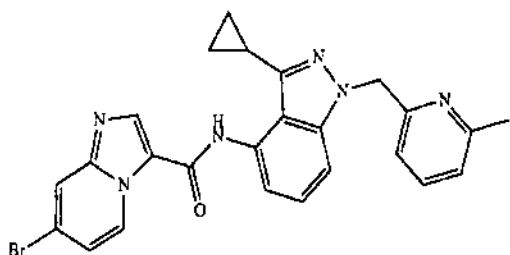
(57) **ABSTRACT**

Compounds of Formula (I); and pharmaceutically acceptable salts thereof in which R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ have the meanings given in the specification, are inhibitors of cFMS and are useful in the treatment of bone-related diseases, cancer, autoimmune disorders, inflammatory diseases, cardiovascular diseases and pain.



41 Claims, No Drawings

7-bromo-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

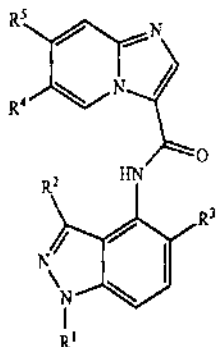


Step A: Preparation of ethyl 7-bromimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate: Potassium (E)-2-chloro-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate (4.4 g, 23 mmol; prepared as in Example 65, step B1) was suspended in toluene (40 mL) and a 4M solution of HCl in dioxane (2.0 mL, 8.1 mmol). The mixture was stirred at ambient temperature for 5 minutes. 4-Bromopyridin-2-amine (2.0 g, 12 mmol) was added to the mixture and heated to 40° C. for 22 hours. The mixture was cooled to ambient temperature and extracted with 2M HCl (3×75 mL). Solid K₂CO₃ was added to the combined aqueous extracts until CO₂ evolution ceased. The aqueous phase was extracted with MTBE (2×50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated to give the product (2.4 g). MS (ES+APCI) m/z=268.7 (M+H).

Step B: Preparation of 7-bromo-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide: A mixture of ethyl 7-bromimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (0.54 g, 2.0 mmol) and 3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-amine (0.56 g, 2.0 mmol; prepared as in Example 65, steps A1-A3) in THF (10 mL) was cooled to -13° C. using an ice/water/MeOH bath. A solution of 1.0M lithium bis(trimethylsilyl)amide (4.4 mL, 4.4 mmol) was added over 5 minutes keeping the internal temperature below -10° C. The mixture was stirred at -10° C. for 10 minutes, warmed to ambient temperature and concentrated to give an oily residue. The residue was dissolved using IPA (10 mL) and treated with a 10% aqueous ammonium chloride solution (20 mL) to give a slurry which was stirred overnight. The slurry was filtered to collect the solid which was dried under vacuum to give the product (0.89 g). MS (ES+APCI) m/z=501.0 (M+H).

What is claimed is:

1. A compound having the general formula I



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ is hetAr¹CH₂—, hetAr²CH₂—, (3-6C cycloalkyl)-CH₂—, tetrahydropyranylCH₂—, benzyl which is optionally substituted with (1-4C)alkoxy, or (N-1-3C alkyl)pyridinonyl-CH₂— which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetAr¹ is pyridyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halogen, hetCyc¹, hetCyc¹-CH₂—, amino(2-4C)alkoxy, [di(1-3C alkyl)amino](2-4C)alkoxy, dihydroxy(3-4C)alkoxy, hetCyc²O—, hetCyc^{2a} (1-2C)alkoxy and OH;

hetCyc¹ is a 6-membered heterocycle having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with NH₂;

hetCyc² and hetCyc^{2a} are independently a 5-6 membered heterocycle having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, OH, and halogen;

hetAr² is a 5-membered heteroaryl ring having 2-3 ring heteroatoms independently selected from N, S and O where at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (2-4C)hydroxyalkyl, (3-4C)dihydroxyalkyl, (3-6C cycloalkyl)CH₂—, hetCyc³, hetCyc^{3a}(1-2C)alkyl, and benzyl optionally substituted with (1-4C)alkoxy;

hetCyc³ and hetCyc^{3a} are independently a 6-membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with a halogen;

R² is (2-4C)alkyl, cyclopropyl, OMe, I or Br;

R³ is H or Cl;

R⁴ is H or CN;

R⁵ is H, halogen, OH, hetAr³, hetAr⁴, N-(1-3C alkyl)pyridinone, hetAr⁵, hetCyc⁴, hetCyc⁴C(=O)—, hetCyc⁶(1-4Calkyl)—, hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)O—, hetCyc⁹(1-4C)alkoxy, (1-3C alkoxy)(1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy, dihydroxy(2-4C)alkoxy, difluoroamino(1-4C)alkoxy, [di(1-3C alkyl)amino](1-4C)alkoxy, [(1-4C alkoxy)carbonylamide]difluoro(1-4C)alkoxy, (1-4C alkyl)C(=O)NH(2-4C)alkylthio-, (1-4Calkyl)OC(=O)—, (1-4C alkyl)C(=O)—, hydroxy(1-4C)alkyl, [hydroxy(2-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, [(1-4C alkoxy)(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl, [di(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl, R¹R²NC(=O)—, 1-6Calkylthio, benzyloxy, [hydroxy(1-4C)alkoxy](1-4C)alkoxy, or [(2-4Calkenyl)oxy](1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy;

hetAr³ is a 5-membered heteroaryl ring having 1-3 ring heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl and [di(1-3C alkyl)amino]CH₂—;

hetAr⁴ is a 6-membered heteroaryl ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetAr⁵ is a 9-membered partially unsaturated bicyclic heterocyclic ring having 3 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetCyc⁴ is a 5-7 membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 ring heteroatoms selected from N and O and at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, OH and oxo;

hetCyc⁵ is a 6 membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl; hetCyc⁶ is a 4-6 membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkoxy and halogen; hetCyc⁷ is a 4-6 membered heterocycle having 1-2 ring heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein one of said ring nitrogen atoms is optionally oxidized to N(=O) and wherein said S ring atom is optionally oxidized to SO or SO₂, wherein hetCyc⁷ is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkylOC(=O)—, (1-4C)alkoxy, OH and halogen; hetCyc⁸ is a 4-6 membered heterocycle having one or two ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl and OH; hetCyc⁹ is a bridged 8-membered heterocyclic ring having 2 ring atoms selected from N and O wherein at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with (1-6C)alkyl; R' is H or (1-4C)alkyl; R'' is (1-4C)alkyl, hetCyc¹⁰, amino(1-4C)alkyl, or [di(1-4C alkyl)amino](1-4C alkyl); and hetCyc¹⁰ is a 5 membered heterocycle having a ring N atom and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl.

2. A compound of claim 1, wherein:

R¹ is hetAr¹CH₂—, hetAr²CH₂—, (3-6C cycloalkyl)-CH₂—, tetrahydropyranylCH₂—, benzyl which is optionally substituted with (1-4C)alkoxy, or (N-1-3C alkyl)pyridinonyl-CH₂— which is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetAr¹ is pyridyl optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkoxy, halogen, hetCyc¹, hetCyc¹-CH₂—, amino(2-4C)alkoxy, [di(1-3C alkyl)amino](2-4C)alkoxy, dihydroxy(3-4C)alkoxy, hetCyc²O— and hetCyc^{2a}(1-2C)alkoxy;

hetCyc¹ is a 6-membered heterocycle having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with NH₂;

hetCyc² and hetCyc^{2a} are independently a 5-6 membered heterocycle having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, OH, and halogen;

hetAr² is a 5-membered heteroaryl ring having 2-3 ring heteroatoms independently selected from N, S and O where at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (2-4C)hydroxyalkyl, (3-4C)dihydroxyalkyl, (3-6C cycloalkyl)CH₂—, hetCyc³, hetCyc^{3a}(1-2C)alkyl, and benzyl optionally substituted with (1-4C)alkoxy;

hetCyc³ and hetCyc^{3a} are independently a 6-membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with a halogen;

R² is (2-4C)alkyl, cyclopropyl, OMe, I or Br;

R³ is H or Cl;

R⁴ is H or CN;

R⁵ is H, F, OH, hetAr³, hetAr⁴, N-(1-3C alkyl)pyridinone, hetAr⁵, hetCyc⁴, hetCyc⁵C(=O)—, hetCyc⁶(1-4Calkyl)-, hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)-O—, hetCyc⁹(1-4C)alkoxy, (1-3C alkoxy)(1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy, dihydroxy(2-4C)alkoxy, difluo-

roamino(1-4C)alkoxy, [di(1-3C alkyl)amino](1-4C)alkoxy, [(1-4C alkoxy)carbonylamide]difluoro (1-4C)alkoxy, (1-4C alkyl)C(=O)NH(2-4C)alkylthio-, (1-4Calkyl)OC(=O)—, (1-4C alkyl)C(=O)—, hydroxy(1-4C)alkyl, [hydroxy(2-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl, [(1-4C alkoxy)(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl, [di(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl, or R'R''NC(=O)—;

hetAr³ is a 5-membered heteroaryl ring having 1-3 ring heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl and [di(1-3C alkyl)amino]CH₂—;

hetAr⁴ is a 6-membered heteroaryl ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetAr⁵ is a 9-membered partially unsaturated bicyclic heterocyclic ring having 3 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetCyc⁴ is a 5-7 membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having 1-2 ring heteroatoms selected from N and O and at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, hydroxy(1-4C)alkyl, OH and oxo;

hetCyc⁵ is a 6 membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl;

hetCyc⁶ is a 4-6 membered heterocyclic ring having 1-2 ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkoxy and halogen;

hetCyc⁷ is a 4-6 membered heterocycle having 1-2 ring heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein one of said ring nitrogen atoms is optionally oxidized to N(=O) and wherein said S ring atom is optionally oxidized to SO or SO₂, wherein hetCyc⁷ is optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl, (1-4C)alkylCO(=O)—, (1-4C)alkoxy, OH and F;

hetCyc⁸ is a 4-6 membered heterocycle having one or two ring N atoms and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl and OH;

hetCyc⁹ is a bridged 8-membered heterocyclic ring having 2 ring atoms selected from N and O wherein at least one of said heteroatoms is N, wherein said ring is optionally substituted with (1-6C)alkyl;

R' is H or (1-4C)alkyl;

R'' is (1-4C)alkyl, hetCyc¹⁰, [amino(1-4C)alkyl], or [di(1-4C alkyl)amino](1-4C alkyl); and

hetCyc¹⁰ is a 5 membered heterocycle having a ring N atom and optionally substituted with one or more substituents independently selected from (1-6C)alkyl.

3. A compound according to claim 1, wherein R¹ is hetAr¹CH₂— or hetAr²CH₂—.

4. A compound according to claim 1, wherein R¹ is hetAr²CH₂—.

5. A compound according to claim 1, wherein R¹ is hetAr²CH₂—.

6. A compound according to claim 1, wherein R¹ is (3-6C cycloalkyl)-CH₂—, tetrahydropyranylCH₂—, or benzyl which is optionally substituted with (1-4C)alkoxy.

7. A compound according to claim 1, wherein R¹ is (N-1-3C alkyl)pyridinonyl-CH₂— optionally substituted with (1-6C)alkyl.

US 8,841,455 B2

211

8. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is halogen.
9. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is selected from H, F and OH.
10. A compound according to a claim 1, wherein R⁵ is selected from hetAr³, hetAr⁴, N-(1-3C alkyl)pyridinone and hetAr⁵.
11. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is selected from hetCyc⁴, hetCyc⁵C(=O)—, hetCyc⁶(1-4Calkyl)—, hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)—O— and hetCyc⁹(1-4C)alkoxy.
12. A compound according to claim 11, wherein R⁵ is selected from hetCyc⁷(1-4C)alkoxy, (hetCyc⁸)—O— and hetCyc⁹(1-4C)alkoxy.
13. A compound according to claim 12, wherein R⁵ is hetCyc⁷(1-4C)alkoxy.
14. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is selected from (1-3C alkoxy)(1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy, dihydroxy(2-4C)alkoxy, difluoroamino(1-4C)alkoxy, {di(1-3C alkyl)amino}(1-4C)alkoxy, [(1-4C alkoxy)carbonylamide]difluoro(1-4C)alkoxy and (1-4C alkyl)C(=O)NH(2-4C)alkylthio.
15. A compound according to a claim 1, wherein R⁵ is selected from (1-4Calkyl)OC(=O)— and (1-4C alkyl)C(=O)—.
16. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is selected from hydroxy(1-4C)alkyl, [(2-4C)hydroxyalkyl]amino-(1-4C)alkyl, [(1-4C alkoxy)(1-4C alkyl)]amino(1-4C)alkyl and [di(1-4C alkyl)amino](1-4C)alkyl.
17. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is R¹R²NC(=O)—.
18. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is (1-6C)alkylthio.
19. A compound according to claim 1, wherein R⁵ is selected from benzyloxy, [hydroxy(1-4C)alkoxy](1-4C)alkoxy and [(2-4Calkenyl)oxy](1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy.
20. A compound according to claim 1, wherein R² is cyclopropyl or (2-4C)alkyl.
21. A compound according to claim 20, wherein R² is cyclopropyl.
22. A compound according to claim 20, wherein R² is (2-4C)alkyl.
23. A compound according to claim 22, wherein R² is ethyl.
24. A compound according to claim 1, wherein R² is OMe, 1 or Br.
25. A compound according to claim 1, wherein R³ is H.
26. A compound according to claim 1, wherein R³ is Cl.
27. A compound according to claim 1, wherein R⁴ is H.
28. A compound according to claim 1, wherein R⁴ is CN.
29. A pharmaceutical composition, which comprises a compound of Formula I as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
30. A compound of Formula I as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.
31. A compound of claim 1, selected from:
- N-(1-Benzyl-3-iodo-1H-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-Benzyl-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-Benzyl-3-cyclopropyl-1H-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-Benzyl-5-chloro-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-Ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

212

- N-(3-ethyl-1-((2-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-((1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-((6-(2-aminoethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-((6-(3-aminopropoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-((6-(3-(dimethylamino)propoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(piperazine-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-(piperazin-1-yl)methyl)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methoxypyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- (S)—N-(3-ethyl-1-((6-(pyrrolidin-3-yloxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-yloxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-(piperidin-4-yloxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-(4-methoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- Ethyl 3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-ylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridine-7-carboxylate;
- N-(3-ethyl-1-((6-ethylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(1-((6-ethoxypyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
- N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(piperazin-1-ylmethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3S,4S)-4-hydroxypyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3R,4R)-4-hydroxypyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3S,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((3R,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(((2R,3S)-3-hydroxypyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 4-(2-(3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-ylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)ethyl)-1-methylpiperazine 1-oxide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(((2R,3S)-3-hydroxypyrrolidin-2-yl)methoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(((2R,3S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(((2R,3S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((2-(piperazin-1-yl)ethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7-(pyrrolidin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
 N7-(2-aminoethyl)-N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
 N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
 N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7-dimethylimidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
 N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-N7-(1-methylpyrrolidin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;
 N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3,7-dicarboxamide;

7-(1,2-dimethyl-1H-imidazol-5-yl)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-(1,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(7-methyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((1-isopropyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-chloro-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-((6-(2,3-dihydroxypropoxy)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-d]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-d]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-yl)pyridin-2-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-((1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 4-(2-(3-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-ylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)ethyl)-1-methylpiperazine 1-oxide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 6-cyano-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

US 8,841,455 B2

215

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(2-(azetidin-1-yl)ethoxy)-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-fluoro-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-ethylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(R)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpiperidin-4-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(S)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpyrrolidin-3-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

tert-butyl 2-((3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)methyl)morpholine-4-carboxylate;

tert-butyl 3-(3-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)-2,2-difluoropropylcarbamate;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(R)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(8-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(S)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpiperidin-4-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(S)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

216

N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-thiomorpholine 1,1-dioxide ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methylpiperidin-4-yloxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(8-Oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-morpholinoethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(2-(azetidin-1-yl)ethoxy)-N-(3-cyclopropyl-1-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-hydroxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(3-amino-2,2-difluoropropoxy)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(azetidin-3-yloxy)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(morpholin-2-ylmethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(R)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-morpholinoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(R)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(4-hydroxypiperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(S)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(4-ethylpiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-oxopiperazin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(1,4-diazepan-1-yl)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-(2,3-dihydroxypropoxy)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(1-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-3-ethyl-1H-indazol-4-yl)-7-(5-((dimethylamino)methyl)furan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 (R)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(3-methoxyazetidin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-((dimethylamino)methyl)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-((dimethylamino)methyl)-N-(3-ethyl-1-((1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-iodo-1-((2-methylthiazol-5-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((2-methyloxazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(pyrimidin-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(6-methylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-methoxy-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-bromo-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-methoxyethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-methoxy-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-(thiazol-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-(thiazol-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((4-methylthiazol-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((2-methylthiazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-ethyl-1-((2-isopropylthiazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((2-isopropylthiazol-4-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-(2-acetamidoethylthio)-N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((5-hydroxy-6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 7-(Benzyloxy)-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-hydroxyimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(methylthio)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
 N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(2-(vinylloxy)ethoxy)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

US 8,841,455 B2

219

N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-bromo-N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

32. A compound of claim 31, which is N-(3-ethyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. A compound according to claim 31, which is N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

34. A compound according to claim 31, which is 4-(2-(3-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yloxy)ethyl)-1-methylpiperazine 1-oxide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

220

35. A compound according to claim 31, which is N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. A compound according to claim 31, which is N-(3-cyclopropyl-1-((6-methylpyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. A compound according to claim 31, which is N-(3-ethyl-1-((5-fluoropyridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. A compound according to claim 4, wherein R⁵ is heterocyc⁷(1-4C)alkoxy.

39. A compound according to claim 38, wherein R² is cyclopropyl.

40. A compound according to claim 39, wherein R³ is hydrogen.

41. A compound according to claim 40, wherein R⁴ is hydrogen.

* * * * *