Industria y
SUPERINT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-122160- -00000-0000
Fecha: 2012-07-19 16:22:42
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 303

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **ARRAY BIOPHARMA, INC**

DOMICILIO BOULDER, ESTADO DE COLORADO, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

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

22. BOGOTÁ, D.C. 19 JUL 2012

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO — ficación
No. 12-122160- -00000-0000
Fecha: 2012-07-19 16:22:42 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 303

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2010/061341	Fecha	20/12/10
Publicación Internacional No.	WO 2011/079076 A1	Fecha	30/06/11

3 (54) Titulo

"COMPUESTOS N–(1H–INDAZOL–4–IL)IMIDAZO[1,2–a]PIRIDIN–3–CARBOXAMIDA SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07D 471/04

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	**ARRAY BIOPHARMA, INC.**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Boulder	E-MAIL	jllcco@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Colorado	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BOYS	Mark Laurence	Estados Unidos de América
2. BRADLEY	Michael F.	
3. DELISLE	Robert Kirk	
4. HENNINGS	D. David	
5. KENNEDY	April, L.	

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Colorado	Boulder	c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
		Boulder	c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
		Boulder	c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
		Boulder	c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
		Denver	2435 California Street, Denver, Colorado 80205, Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	jllcco@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

Sbm

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de America	US	61/288,729	09/12/21

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-0066840	Fecha 03/07/2012

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante
C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 256
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 32
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☐ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO

5	DATOS DEL SOLICITANTE		
PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD

6	(72) INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	MARMSATER	Frederik P.	Suecia
7.	MEDINA	Matthew David	Estados Unidos de América
8.	MUNSON	Mark C.	Estados Unidos de América
9.	RAST	Bryson	Estados Unidos de América
10.	RIZZI	James P.	Estados Unidos de América
11.	RODRIGUEZ	Martha E.	Estados Unidos de América
12.	TOPALOV	George T.	Bulgaria
13.	ZHAO	Qian	China

7	DATOS INVENTOR (ES)			
	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	2865 Telluride Place, Boulder, Colorado 80305, Estados Unidos de América.	Boulder	Colorado	Estados Unidos de América
7.	c/o Array BioPharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.	Boulder	Colorado	
8.	45 Central Street, Acton, MA 01720, Estados Unidos de América.	Acton	Massachusetts	
9.	9802 Quay Way, Westminster, Colorado 80021, Estados Unidos de América.	Westminster	Colorado	
10.	3724 Woodshadow Lane, Addison, TX 75001, Estados Unidos de América.	Addison	Texas	
11.	1315 Lambert Circle, Lafayette, CO 80026, Estados Unidos de América.	Lafayette	Colorado	
12.	3428 Brookdale Drive, Pittsburg, PA 15241, Estados Unidos de América.	Pittsburg	Pennsylvania	
13.	681 St. Andrews Lane, Louisville, CO 80027, Estados Unidos de América.	Louisville	Colorado	

9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

COMPUESTOS N–(1H–INDAZOL–4–IL)IMIDAZO[1,2–a]PIRIDIN–3–CARBOXAMIDA SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS

[0001] La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a los procesos para fabricar los compuestos y el uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos N–(1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridina–3–carboxamida sustituidos que son inhibidores de cFMS, un receptor de las tirosina quinasas tipo III, que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionados con el hueso, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

[0002] El receptor del factor estimulante de colonia de macrófagos 1 (CSF–1R), un receptor de tirosina quinasa también conocido como cFMS, es el receptor para el factor estimulante de colonias (CSF–1), también conocido como M–CSF. CSF–1 es un importante factor de crecimiento para las células progenitoras óseas, monocitos, macrófagos y células del linaje de macrófagos tales como osteoclastos y células dendríticas. La unión de CSF–1 al dominio extracelular de cFMS induce la dimerización y trans–autofosforilación de de cFMS del dominio de quinasa cFMS intracelular. Una vez fosforilada, cFMS sirve como un sitio de acoplamiento para varias moléculas de señalización citoplásmicas, cuya activación produce la expresión y proliferación del gen de novo. La expresión robusta de cFMS está restringida a los monocitos, macrófagos del tejido y osteoclastos y, en consecuencia, los inhibidores de cFMS pueden ser útiles para tratar enfermedades donde los osteoclastos, células dendríticas y macrófagos son patogénicos, tales como enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer y enfermedades relacionadas con los huesos.

[0003] El hueso es un tejido dinámico, sometido a un proceso de remodelación constante que opera para mantener la resistencia y salud

esquelética. Este proceso de remodelación supone dos fases: una fase de osteólisis y una fase de osteogénesis. En la osteólisis, las células osteoclásticas invaden el hueso y lo erosionan al liberar ácidos y enzimas que disuelven el colágeno y los minerales. Se crea una cavidad pequeña en el hueso. En la osteogénesis, las células osteoblásticas depositan nuevo colágeno y minerales en la cavidad. Cuando la osteólisis y la osteogénesis están en equilibrio, se produce cambio neto de la masa ósea. Sin embargo, en ciertos estados de enfermedad, la osteólisis es más activa que la osteogénesis, lo que produce una pérdida neta de hueso.

[0004] Una causa particularmente grave de osteólisis excesiva localizada es la metástasis cancerosa en hueso. Las células cancerosas a menudo secretan factores, tales como M–CSF, que promueven el desarrollo y la actividad de los osteoclastos. Cuando tales cánceres se establecen en el hueso, ellos promueven el daño osteolítico extendido y puede producir, por ejemplo, fractura ósea y compresión espinal. Tal osteólisis asociada al tumor coincide con muchos tipos de neoplasias, que incluyen neoplasias malignas (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mamas, próstata, pulmón, renal y tiroides). Por consiguiente, aun se necesitan terapias que reduzcan o retrasen las complicaciones que surgen de la diseminación del cáncer al hueso.

[0005] Cuando se produce osteólisis excesiva en amplias áreas a lo largo del esqueleto, esto se incluye en la descripción genérica de osteoporosis. Los tipos comunes de osteoporosis incluyen pérdida ósea relacionada con la edad, posmenopáusica, inducida por tratamiento (por ejemplo, como resultado del tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o terapia con antiandrógenos), osteoporosis relacionado con la diabetes y por desuso. En los Estados Unidos solamente, millones de individuos sufren de la enfermedad y su dolor, deformidades y fracturas debilitantes acompañantes.

[0006] Los osteoclastos son células multinucleadas que derivan de precursores monocíticos y operan bajo el control de numerosas citoquinas

y factores de crecimiento. La diferenciación de los precursores monolíticos en los osteoclastos es un proceso complejo que requiere M–CSF y RANKL (activador del receptor del NF–ligando kappa B). La inhibición del desarrollo y la función de los osteoclastos es un método deseable para tratar la osteólisis excesiva. Sin embargo, las sustancias disponibles en la actualidad hacen esto tienen utilidad limitada y a menudo causan efectos secundarios significativos. En consecuencia, existe una necesidad para los tratamientos efectivos y prácticos para las condiciones osteolíticas excesivas.

[0007] Los macrófagos, que se relacionan con los osteoclastos, cumplen un papel importante en la enfermedad inflamatoria, cáncer y trastornos óseos. Por ejemplo, los macrófagos que se relacionan con los osteoclastos, son un componente principal de la respuesta celular del huésped a los cánceres y puede contribuir al crecimiento tumoral. En particular, los macrófagos, así como las células tumorales, secretan M–CSF, una citoquina clave para el desarrollo de los osteoclastos a partir de los precursores de monocitos. Los macrófagos, así como los monocitos y algunas células tumorales, también expresan los receptores de M–CSF.

[0008] Los tumores sólidos comprenden numerosos tipos celulares, que incluyen los macrófagos. Se considera que estos macrófagos asociados con el tumor (TAM) cumplen numerosos papeles para promover la progresión y metástasis tumoral (Pollard, J. W., Nat. Rev. Cancer, 2004, 4:71; Lewis, C.E. y Pollard, J. W., Cancer Res., 2006, 66:605). Después del reclutamiento en el ambiente tumoral, los macrófagos liberan factores que participan en el crecimiento y la motilidad de las células tumorales. El desarrollo y la proliferación de monocitos/macrófagos depende la vía de señalización del CSF–1R y su ligando CSF–1. Los estudios recientes de privación en modelos de cáncer mostraron un papel para M–CSF en la promoción del crecimiento y progresión tumoral a la metástasis (Chitu, V. y Stanley, E. R., Curr. Opin. Immunol., 2006, 18:39–48; Pollard., J. W., Nature Rev. Cancer, 2004, 80:59–65; Paulus, P., et al., Cáncer Res. 2006, 66:4349–4356). La

inhibición de esta vía, en consecuencia, puede reducir los niveles de TAM, que producen múltiples efectos sobre los tipos de tumor en la que los macrófagos tienen una presencia significativa.

[0009] Los macrófagos también son una fuente predominante de factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina 1 (IL–1) en el pannus destructivo de la artritis reumatoidea. TNF y IL–1 activan la expresión estromática de los factores hematopoyéticos que incluyen CSF–1. A su vez, CSF–1 recluta monocitos y promueve la supervivencia, activación funcional de los macrófagos y en algunos escenarios, la proliferación. En consecuencia, TNF y CSF–1 interactúan en un ciclo perpetuo que lleva a la inflamación y destrucción articular.

[0010] Las cantidades de macrófagos también están elevadas en la placa aterosclerótica (Arch. Patol. Lab. Med. 1985, 109: 445–449), donde se considera ellos contribuyen a la progresión de la enfermedad.

[0011] También se considera que los mecanismos inflamatorios cumplen papel importante en la hiperalgesia resultante de la lesión nerviosa. El daño nervioso puede estimular la infiltración de macrófagos y aumentar la cantidad de células T activadas (Abbadie, C., 2005, Trends Immunol. 26(1):529–534). En estas condiciones, las respuestas neuroinflamatorias e inmunológicas contribuyen mucho al desarrollo y mantenimiento del dolor como el daño inicial mismo. Este papel de los monocitos/macrófagos circulantes en el desarrollo de la hiperalgesia neuropática y la degeneración de Wallerian debida a la lesión nerviosa parcial se confirmó en un modelo animal (Liu et al., Pain, 2000, 86: 25–32) en que los macrófagos se redujeron después de la ligadura del nervio ciático. En este estudio, se informa que el tratamiento de las ratas lesionadas en el nervio con Cl_2MDP encapsulado en liposomas (difosfonato de diclorometileno), reduce efectivamente la cantidad de macrófagos en el sitio de transacción nerviosa, alivio de la hiperalgesia térmica y reducción de la degeneración de los axones mielinizados y desmielinizados. Además, en muchos casos el dolor neuropático se asocia con la inflamación nerviosa (neuritis) en ausencia de lesión

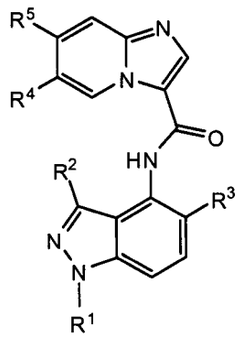
nerviosa. Sobre la base de un modelo animal de neuritis (Tal M., Curr. Rev. Pain 1999, 3(6):440–446), se ha propuesto que existe un papel para algunas citoquinas en la nocicepción e hiperalgesia al provocar sensibilización periférica, en la que no se observan trauma e inflamación del tejido clásicos. En consecuencia, la reducción de los macrófagos por la administración de un inhibidor de cFMS puede tener potencial clínico en el tratamiento de la prevención del dolor neuropático, sea como resultado de la lesión nerviosa o en ausencia de lesión nerviosa.

[0012] Se conocen varias clases de inhibidores de molécula pequeña de cFMS considerados útiles para tratar cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (Huang, H. et al., J. Med. Chem, 2009, 52, 1081–1099; Scott, D.A. et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2009, 19, 697–700).

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0013] En la actualidad se ha hallado que ciertos compuestos de N–(1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridina–3–carboxamida sustituidos son inhibidores de cFMS y son útiles para tratar trastornos y enfermedades sensibles a la inhibición del receptor de las tirosina quinasas tipo III tales como cFMS.

[0014] Conforme a ello, una forma de realización de la presente invención provee un compuesto de la fórmula general **I**:



I

[0015] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se definen en la presente.

[0016] En otro aspecto de la invención, se proveen composiciones

farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula I y un portador, diluyente o excipiente.

[0017] En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de inhibir el receptor de las tirosina quinasas tipo III tales como cFMS en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[0018] En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0019] En otro aspecto de la invención, se proporciona un uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0020] En otro aspecto de la invención, se proporciona a use de un compuesto de la fórmula I en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

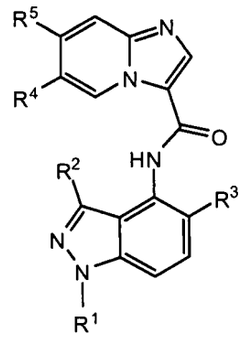
[0021] Otro aspecto proporciona intermediarios para preparar compuestos de la fórmula I. En una forma de realización, ciertos compuestos de la fórmula I se pueden usar como intermediarios para la preparación de otros compuestos de la fórmula I.

[0022] Otro aspecto incluye los procesos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos descriptos en

la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0023] Conforme a ello, una forma de realización de la presente invención provee un compuesto de la fórmula general I:



I

[0024] o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

[0025] R^1 es $hetAr^1CH_2$–, $hetAr^2CH_2$–, (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2–, bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o (N–alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0026] $hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, $hetCyc^1$, $hetCyc^1$–CH_2–, aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), $hetCyc^2O$–, $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}) y OH;

[0027] $hetCyc^1$ es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con NH_2;

[0028] $hetCyc^2$ y $hetCyc^{2a}$ son, de modo independiente, un heterociclo de 5–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), OH y halógeno;

[0029] $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, S y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo

está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{2-4}), dihidroxialquilo (C_{3-4}), (cicloalquil C_{3-6})CH_2–, hetCyc^3, hetCyc^{3a}alquilo (C_{1-2}) y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4});

[0030] hetCyc^3 y hetCyc^{3a} son, de modo independiente, un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con un halógeno;

[0031] R^2 es alquilo (C_{2-4}), ciclopropilo, OMe, I o Br;

[0032] R^3 es H o Cl;

[0033] R^4 es H o CN;

[0034] R^5 es H, halógeno, OH, hetAr^3, hetAr^4, N–(alquil C_{1-3})piridinona, hetAr^5, hetCyc^4, hetCyc^{5}C(=O)–, hetCyc^6(alquilo C_{1-4}), hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O–, hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}), (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxi (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, (alquil C_{1-4})OC(=O)–, (alquil C_{1-4})C(=O)–, hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4}))amino]–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), R'R"NC(=O)–, alquil C_{1-6}–tio, benciloxi, [hidroxialcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}) o [(alquenil C_{2-4}–oxi)alcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4});

[0035] hetAr^3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–;

[0036] hetAr^4 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0037] hetAr^5 es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0038] hetCyc^4 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-4}), OH y oxo;

[0039] hetCyc^5 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0040] hetCyc^6 es un anillo heterocíclico de 4–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno;

[0041] hetCyc^7 es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde uno de dichos átomos de anillo nitrógeno está opcionalmente oxidado en N(O) y en donde dicho átomo de anillo S está opcionalmente oxidado en SO o SO_2, en donde hetCyc^7 está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})OC(=O)–, alcoxi (C_{1-4}), OH y halógeno;

[0042] hetCyc^8 es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y OH;

[0043] hetCyc^9 es un anillo heterocíclico en puente de 8 miembros que tiene 2 átomos de anillo seleccionados de N y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6});

[0044] R' es H o alquilo (C_{1-4});

[0045] R" es alquilo (C_{1-4}), hetCyc^{10}–, aminoalquilo (C_{1-4}) o [di(alquil C_{1-4})amino](alquilo C_{1-4}); y

[0046] $hetCyc^{10}$ es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N del anillo y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}).

[0047] En una forma de realización, un compuesto de la fórmula **I** incluye compuestos en los que:

[0048] R^1 es $hetAr^1CH_2$–, $hetAr^2CH_2$–, (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2–, bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o (N–alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0049] $hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, $hetCyc^1$, $hetCyc^1$–CH_2–, aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), $hetCyc^2O$– y $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2});

[0050] $hetCyc^1$ es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con NH_2;

[0051] $hetCyc^2$ y $hetCyc^{2a}$ son, de modo independiente, un heterociclo de 5–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), OH y halógeno;

[0052] $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, S y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{2-4}), dihidroxialquilo (C_{3-4}), (cicloalquil C_{3-6})CH_2–, $hetCyc^3$, $hetCyc^{3a}$alquilo (C_{1-2}) y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4});

[0053] $hetCyc^3$ y $hetCyc^{3a}$ son, de modo independiente, un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con un halógeno;

[0054] R^2 es alquilo (C_{2-4}), ciclopropilo, OMe, I o Br;

[0055] R^3 es H o Cl;

[0056] R^4 es H o CN;

[0057] R^5 es H, F, OH, $hetAr^3$, $hetAr^4$, N–(alquil C_{1-3})piridinona, $hetAr^5$, $hetCyc^4$, $hetCyc^5C(=O)$–, $hetCyc^6$(alquilo C_{1-4}), $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O–, $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}), (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxi (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, (alquil C_{1-4})OC(=O)–, (alquil C_{1-4})C(=O)–, hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4}))amino]–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-4})amino](C_{1-4})alquilo o R'R''NC(=O)–;

[0058] $hetAr^3$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–;

[0059] $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0060] $hetAr^5$ es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0061] $hetCyc^4$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-4}), OH y oxo;

[0062] $hetCyc^5$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

[0063] hetCyc^{6} es un anillo heterocíclico de 4–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno;

[0064] hetCyc^{7} es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde uno de dichos átomos de anillo nitrógeno está opcionalmente oxidado en N(O) y en donde dicho átomo de anillo S está opcionalmente oxidado en SO o SO_2, en donde hetCyc^{7} está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})OC(=O)–, alcoxi (C_{1-4}), OH y F;

[0065] hetCyc^{8} es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y OH;

[0066] hetCyc^{9} es un anillo heterocíclico en puente de 8 miembros que tiene 2 átomos de anillo seleccionados de N y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6});

[0067] R' es H o alquilo (C_{1-4});

[0068] R" es alquilo (C_{1-4}), hetCyc^{10}–, aminoalquilo (C_{1-4}) o [di(alquil C_{1-4})amino](alquilo C_{1-4}); y

[0069] hetCyc^{10} es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N del anillo y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}).

[0070] Los compuestos de la fórmula **I** son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras del tipo III tales como cFMS y son de utilidad para el tratamiento de enfermedades relacionadas con huesos que incluyen resorción ósea, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades cardiovasculares.

[0071] En una forma de realización, R^1 es hetAr^{1}CH$_2$– o hetAr^{2}CH$_2$–.

[0072] En una forma de realización, R^1 es hetAr^{1}CH$_2$–, en donde hetAr^1 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes

seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, hetCyc^1, hetCyc^1–CH_2–, aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), hetCyc^{2}O–, hetCyc^{2}alcoxi (C_{1-2}) y OH.

[0073] En una forma de realización, R^1 es hetAr^1CH_2–, en donde hetAr^1 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, hetCyc^1, hetCyc^1–CH_2–, aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), hetCyc^{2}O– y hetCyc^{2}alcoxi (C_{1-2}).

[0074] Los ejemplos particulares de sustituyentes de alquilo (C_{1-6}) para hetAr^1 incluyen sustituyentes de alquilo (C_{1-4}) tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

[0075] Los ejemplos particulares de sustituyentes alcoxi (C_{1-4}) para hetAr^1 incluyen metoxi y etoxi.

[0076] Un ejemplo particular de un sustituyente de halógeno para hetAr^1 es flúor.

[0077] Los ejemplos de sustituyentes de hetCyc^1 y hetCyc^1CH_2– para hetAr^1 incluyen sustituyentes de piperidinilo, piperazinilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo que están opcionalmente sustituidos con NH_2. Los ejemplos particulares incluyen piperazin–1–ilo, 4–aminopiperidin–1–ilo y piperazin–1–ilmetilo.

[0078] Los ejemplos de sustituyentes de aminoalcoxi (C_{2-4}) para hetAr^1 incluyen grupos en los que uno de los átomos de carbono de la porción de alcoxi (C_{2-4}) está sustituido con un grupo amino. Los ejemplos particulares incluyen $NH_2CH_2CH_2O$– y $NH_2CH_2CH_2CH_2O$–.

[0079] Los ejemplos de sustituyentes de [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}) para hetAr^1 incluyen grupos en los que uno de los átomos de carbono de la porción de alcoxi (C_{2-4}) está sustituido con un grupo di(alquil C_{1-3})amino, tales como un grupo dimetilamino. Los ejemplos particulares incluyen $Me_2NCH_2CH_2O$– y $Me_2NCH_2CH_2CH_2O$–.

[0080] Los ejemplos de sustituyentes de dihidroxialcoxi (C_{3-4}) para hetAr^1 incluyen radicales alcoxi monovalentes saturados de cadena lineal o

ramificada de tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en donde dos de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo OH, siempre que dos grupos OH no estén en el mismo carbono. Un ejemplo particular incluye $HOCH_2CH(OH)CH_2O$–.

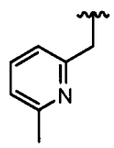
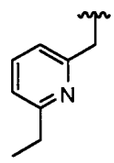
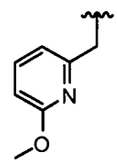
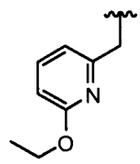
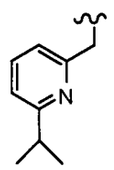
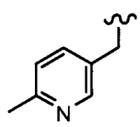
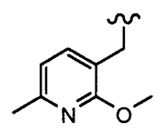
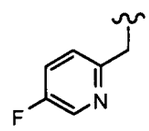
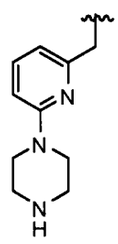
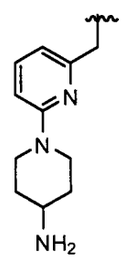
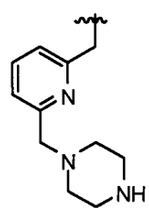
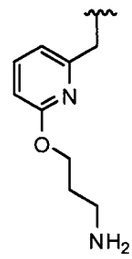
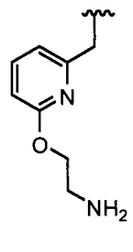
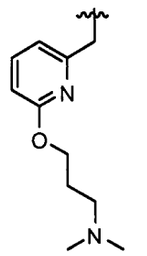
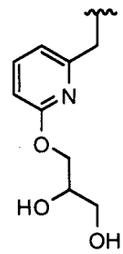
[0081] Los ejemplos de sustituyentes de $hetCyc^2O$– y $hetCyc^{2a}(C_{1-2})$alcoxi para $hetAr^1$ incluyen grupos pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, pirrolidinilmetoxi, piperidinilmetoxi, piperazinilmetoxi, pirrolidiniletoxi, piperidiniletoxi y piperaziniletoxi, en donde las porciones de $hetCyc^2$ y $hetCyc^{2a}$ están opcionalmente sustituidas con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), halógeno y OH. En ciertas formas de realización, $hetCyc^2$ y $hetCyc^{2a}$ están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, fluoro y OH, por ejemplo, uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares de $hetCyc^2O$– y $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}) incluyen piperidin–4–iloxi, (4–metilpiperazin–1–il)etoxi, 2–(piperazin–1–il)etoxi, pirrolidin–3–iloxi, (N–metil–3–hidroxi–pirrolidin–2–il)metoxi, (3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi y 3–fluoropiperidin–4–iloxi.

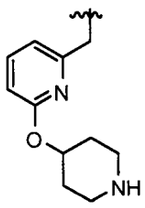
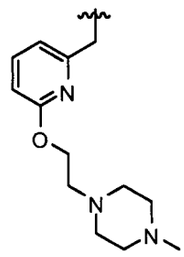
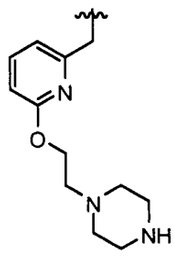
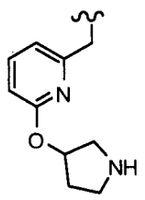
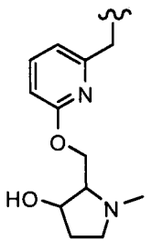
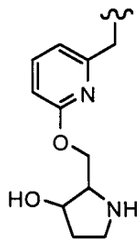
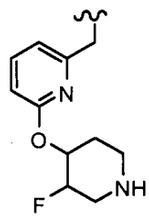
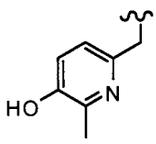
[0082] En ciertas formas de realización, R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxi, aminoetoxi, dimetilaminopropoxi, 2,3–dihidroxipropoxi, piperidin–4–iloxi, (4–metilpiperazin–1–il)etoxi, 2–(piperazin–1–il)etoxi, pirrolidin–3–iloxi, (N–metil–3–hidroxi–pirrolidin–2–il)metoxi, (3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi, 3–fluoropiperidin–4–iloxi e hidroxi. En ciertas formas de realización, $hetAr^1$ está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

[0083] En ciertas formas de realización, R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxi, aminoetoxi, dimetilaminopropoxi, 2,3–dihidroxipropoxi, piperidin–4–iloxi, (4–metilpiperazin–1–il)etoxi, 2–(piperazin–1–il)etoxi, pirrolidin–3–iloxi, (N–metil–

3–hidroxi–pirrolidin–2–il)metoxi, (3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi y 3–fluoropiperidin–4–iloxi. En ciertas formas de realización, $hetAr^1$ está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

[0084] Valores particulares para R^1 cuando está representado por $hetAr^1CH_2$– incluyen las estructuras:

[0085] En una forma de realización, R^1 es $hetAr^2CH_2$–, en donde $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, S y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{2-4}), dihidroxialquilo (C_{3-4}), (cicloalquil C_{3-6})CH_2–, $hetCyc^3$, $hetCyc^3$alquilo (C_{1-2}) y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}).

[0086] Los ejemplos particulares de anillos $hetAr^2$ incluyen tiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y oxazolilo.

[0087] Los ejemplos de sustituyentes de alquilo (C_{1-6}) para $hetAr^2$ incluyen grupos alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo, etilo, propilo y isopropilo.

[0088] Un ejemplo de un sustituyente de hidroxialquilo (C_{2-4}) para $hetAr^2$ es $HOCH_2CH_2$–.

[0089] Un ejemplo de un sustituyente de dihidroxialquilo (C_{3-4}) para $hetAr^2$ es $HOCH_2CH(OH)CH_2$–.

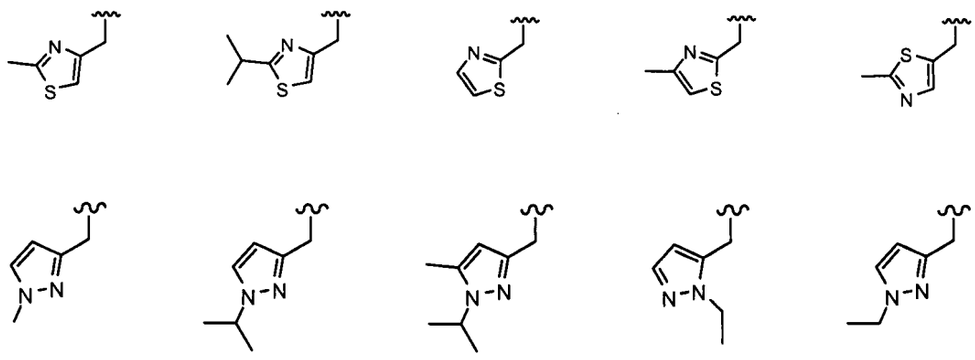
[0090] Un ejemplo de un sustituyente de (cicloalquil C_{3-6})CH_2– para $hetAr^2$ es ciclopropilmetilo.

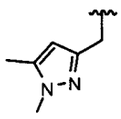
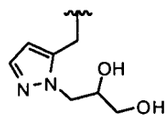
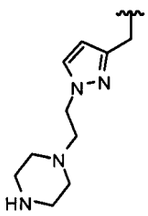
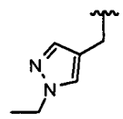
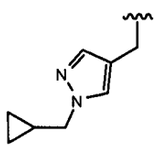
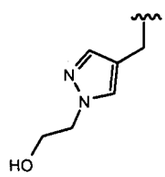
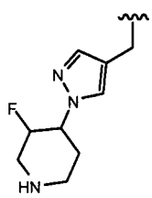
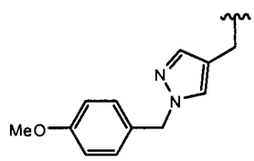
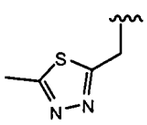
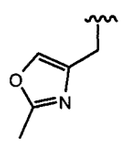
[0091] Los ejemplos de un sustituyente de $hetCyc^3$ y $hetCyc^{3a}$alquilo (C_{1-2}) para $hetAr^2$ incluyen piperidinilo, piperidiniletilo y piperaziniletilo, en donde la porción heterocíclica está opcionalmente sustituida con halógeno, por ejemplo, fluoro. Los ejemplos particulares incluyen 2–piperaziniletilo y 3–fluoropiperidin–4–ilo.

[0092] Los ejemplos de sustituyentes de bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}) incluyen grupos bencilo sustituidos con metoxi, tales como 4–metoxibencilo.

[0093] En una forma de realización, $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, metilo, etilo, isopropilo, 2–hidroxietilo, 2,3–dihidroxipropilo, 2–piperaziniletilo, ciclopropilmetilo, 2–hidroxietilo, 3–fluoropiperidin–4–ilo y 4–metoxibencilo.

[0094] Los ejemplos particulares de R^1 cuando está representado por $hetAr^2CH_2$– incluyen las estructuras:

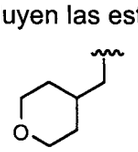
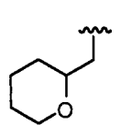


[0095] En una forma de realización, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}).

[0096] En una forma de realización, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–. Un ejemplo particular incluye ciclopropilmetilo.

[0097] En una forma de realización, R^1 es tetrahidropiranil–CH_2–. Los ejemplos incluyen las estructuras:

[0098] En una forma de realización, R^1 es bencilo opcionalmente sustituido con (alcoxi C_{1-4}). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi y etoxi. Los ejemplos particulares de R^1 incluyen bencilo y 4–metoxibencilo.

[0099] En una forma de realización, R^1 es N–(alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo

(C_{1-6}). Los ejemplos de sustituyentes incluyen grupos alquilo (C_{1-4}) tales como metilo y etilo. Los ejemplos particulares de R^1 incluyen las estructuras:



[00100] En una forma de realización, R^5 es halógeno.

[00101] En una forma de realización, R^5 es F, Cl o Br.

[00102] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de H, F, Cl, Br y OH.

[00103] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de H, F y OH.

[00104] En una forma de realización, R^5 es H.

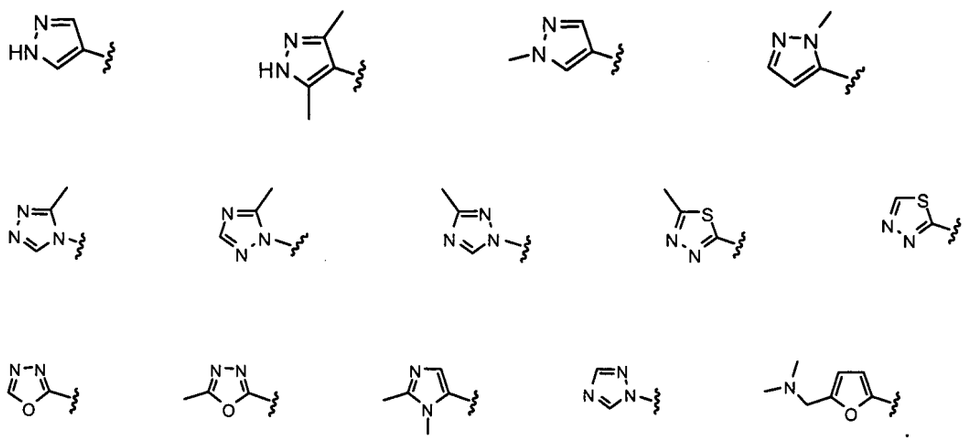
[00105] En una forma de realización, R^5 es F.

[00106] En una forma de realización, R^5 es OH.

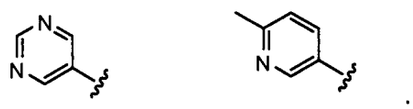
[00107] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de $hetAr^3$, $hetAr^4$, N–(alquil C_{1-3})piridinona y $hetAr^5$.

[00108] En una forma de realización, R^5 es $hetAr^3$, en donde $hetAr^3$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2. En una forma de realización, al menos uno de dichos heteroátomos del anillo es nitrógeno. En formas de realización en las que al menos uno de dichos heteroátomos del anillo es nitrógeno, $hetAr^3$ puede ser un radical nitrógeno (en donde $hetAr^3$ está ligado al anillo imidazopiridina de la fórmula **I** a través de un átomo de nitrógeno del anillo de $hetAr^3$) o un radical de carbono (en donde $hetAr^3$ está ligado al anillo imidazopiridina de la fórmula **I** a través de un átomo de carbono del anillo de $hetAr^3$). Los ejemplos de $hetAr^3$ incluyen anillos pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y furanilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo

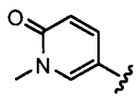
independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–. En ciertas formas de realización, $hetCyc^3$ está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización, $hetAr^3$ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, metilo, etilo y Me_2NCH_2. Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por $hetAr^3$ incluyen las estructuras:



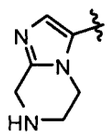
[00109] En una forma de realización, R^5 es $hetAr^4$. El ejemplo de $hetAr^4$ incluyen anillos pirimidilo y piridilo opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de (alquilo C_{1-6}), por ejemplo, alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo o etilo. Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por $hetAr^4$ incluyen las estructuras:

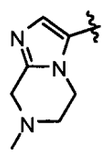


[00110] En una forma de realización, R^5 es N–(alquil C_{1-3})piridinona. Un ejemplo particular es N–metilpiridinona que puede estar representada por la estructura:



[00111] En una forma de realización, R^5 es $hetAr^5$. Los ejemplos de $hetAr^5$ incluyen un anillo heteroarilo de 5 miembros fusionado a un anillo heterociclo de 6 miembros, en donde uno o ambos de dichos anillos están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado, de modo independiente, (alquilo C_{1-6}). Los ejemplos particulares incluyen anillos 5,6,7,8–tetrahidroimidazopirazina opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de (alquilo C_{1-6}), por ejemplo, alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo o etilo. Los valores particulares para R^5 cuando está representado por $hetAr^5$ incluyen las estructuras:



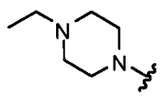
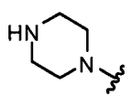
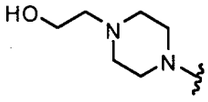
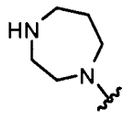
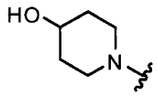
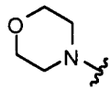


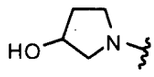
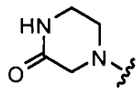
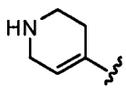
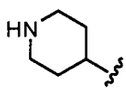
[00112] En una forma de realización, R^5 es pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o furanilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–; pirimidilo o piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de (alquilo C_{1-6}); N–metilpiridinona; o 5,6,7,8–tetrahidroimidazopirazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de (alquilo C_{1-6}).

[00113] En una forma de realización, R^5 es $hetCyc^4$. Los ejemplos de $hetCyc^4$ incluyen anillos piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, diazepanilo, morfolinilo y tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-4}), OH y oxo (siempre que el oxo sea un átomo de carbono del anillo). En ciertas formas de realización, $hetCyc^4$ está sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo,

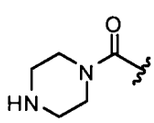
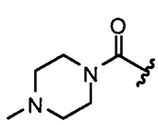
etilo, OH, $HOCH_2CH_2-$ y oxo. En una forma de realización, $hetCyc^4$ está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una forma de realización, $hetCyc^4$ es un radical nitrógeno, es decir, $hetCyc^4$ está ligado al anillo imidazopiridina de la fórmula I a través de un átomo de nitrógeno del anillo de $hetCyc^4$. En una forma de realización, $hetCyc^4$ es un radical de carbono, es decir, $hetCyc^4$ está ligado al anillo imidazopiridina de la fórmula I a través de un átomo de carbono del anillo de $hetCyc^4$.

[00114] Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por $hetCyc^4$ incluyen las estructuras:

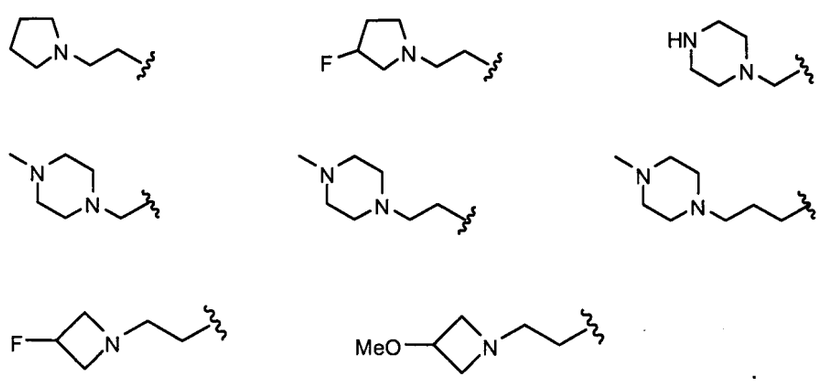







[00115] En una forma de realización, R^5 es $hetCyc^5C(=O)-$. Los ejemplos de $hetCyc^5$ incluyen anillos piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos con alquilo (C_{1-6}), por ejemplo, alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, metilo o etilo. Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por $hetCyc^5C(=O)-$ incluyen las estructuras:

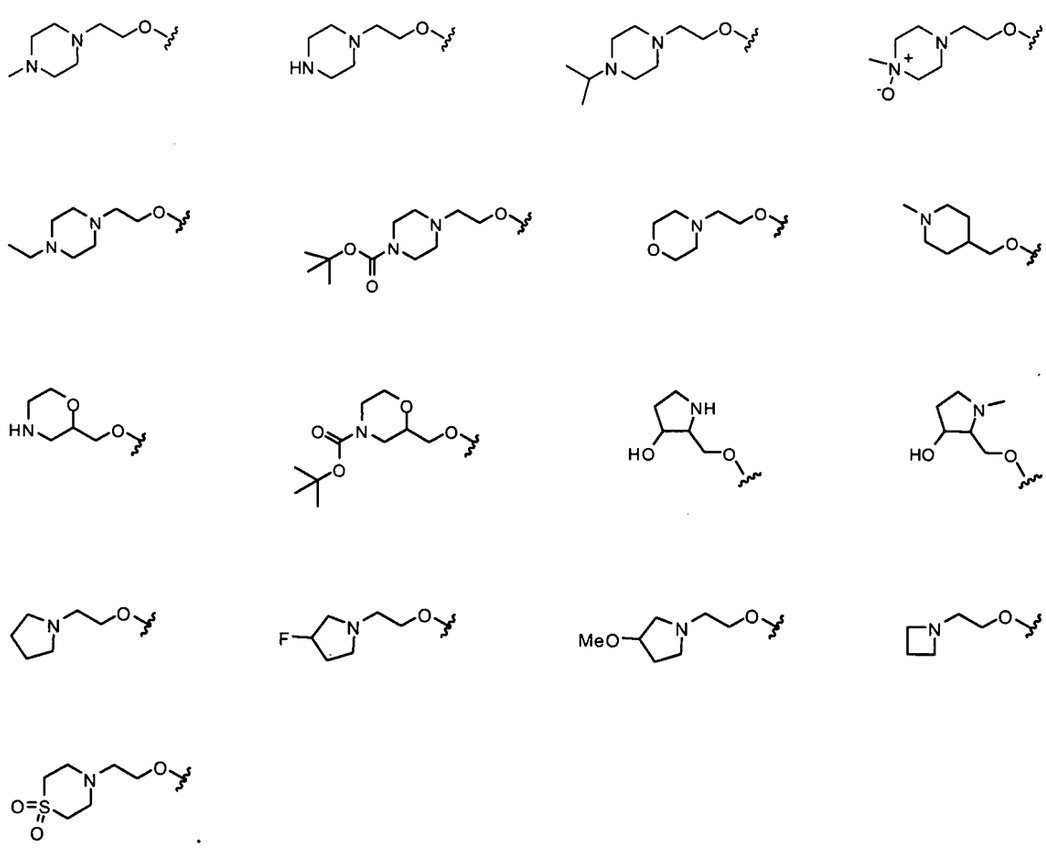
[00116] En una forma de realización, R^5 es hetCyc^6(alquilo C_{1-4})–. Los ejemplos de hetCyc^6 incluyen anillo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno. En ciertas formas de realización, hetCyc^6 está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, fluoro y metoxi. En ciertas formas de realización, hetCyc^6 está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización, R^5 es hetCyc^6(1–3C)alquilo. Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por hetCyc^6(alquilo C_{1-4})– incluyen las estructuras:



[00117] En una forma de realización, R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}). Los ejemplos de grupos hetCyc^7 incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1–metil–piperazinil–1–óxido y tiomorfolinil–1,1–dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})OC(=O)–, alcoxi (C_{1-4}), OH y halógeno. En ciertas formas de realización, hetCyc^7 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1–metil–piperazinil–1–óxido o tiomorfolinil–1,1–dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})OC(=O)–, alcoxi (C_{1-4}), OH y F. En ciertas formas de realización, hetCyc^7

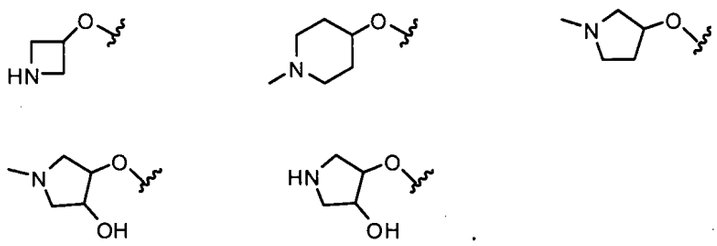
es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1–metil–piperazinil–1–óxido o tiomorfolinil–1,1–dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, OH y $(CH_3)_3OC(=O)$–. En ciertas formas de realización, hetCyc^7 está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización, R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-2}).

[00118] Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}) incluyen las estructuras:



[00119] En una forma de realización, R^5 es hetCyc^{8}O–. Los ejemplos de hetCyc^{8}O– incluyen anillos azetidiniloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaziniloxi opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes

seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y OH. En ciertas formas de realización, hetCyc^{8}O– es azetidiniloxi, pirrolidiniloxi o piperidiniloxi opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo y OH, por ejemplo, uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por (hetCyc^8)–O– incluyen las estructuras:



[00120] En una forma de realización, R^5 es hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}). Los ejemplos de anillos hetCyc^9 incluyen anillos 3,8–diazabiciclo[3,2,1]octano y 8–oxa–3–azabiciclo[3,2,1]octano opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}). Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}) incluyen las estructuras:



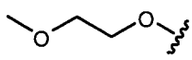
[00121] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de hetCyc^4, hetCyc^{5}C(=O)–, hetCyc^6(alquilo C_{1-4}), hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O– y hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}).

[00122] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O– y hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}).

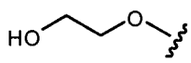
[00123] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}) y hetCyc^{8}alcoxi (C_{1-4}).

[00124] En una forma de realización, R^5 es (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con (alcoxi C_{1-3}), por ejemplo, un grupo metoxi. Un ejemplo

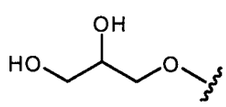
particular de R^5 cuando está representado por (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}) incluye la estructura:



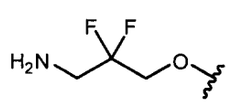
[00125] En una forma de realización, R^5 es hidroxialcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con hidroxi. Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por hidroxialcoxi (C_{1-4}) incluye la estructura:



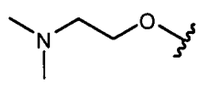
[00126] En una forma de realización, R^5 es dihidroxialcoxi (C_{2-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{2-4}) en donde dos de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxi, siempre que los grupos hidroxi no estén en el mismo átomo de carbono. Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por dihidroxialcoxi (C_{2-4}) incluye la estructura:



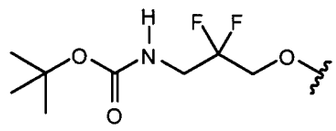
[00127] En una forma de realización, R^5 es difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi tal como se define en la presente se reemplaza por un grupo amino y dos de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi tal como se define en la presente están reemplazados cada uno por un átomo de flúor. Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}) incluye la estructura:



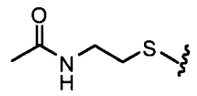
[00128] En una forma de realización, R^5 es [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un di(alquil C_{1-3})amino, por ejemplo, un grupo dimetilamino. Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}) incluye la estructura:



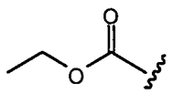
[00129] En una forma de realización, R^5 es [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde dos de los átomos de carbono están sustituidos cada uno con un átomo de flúor y uno de los átomos de carbono está sustituido con una (alcoxi C_{1-4})carbonilamida, por ejemplo, un grupo $(CH_3)_3OC(=O)NH-$. Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}) incluye la estructura:



[00130] En una forma de realización, R^5 es (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, es decir, un grupo alquil (C_{2-4})–tio en que el radical está en el átomo de azufre, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo (alquil C_{1-4})C(=O)NH–. Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})–tio incluye la estructura:



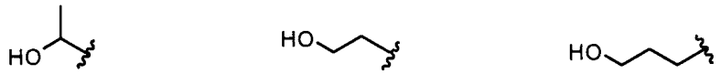
[00131] En una forma de realización, R^5 es (alquil C_{1-4})OC(=O)–. Un ejemplo particular de R^5 incluye la estructura:



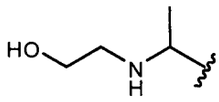
[00132] En una forma de realización, R^5 es (alquil C_{1-4})C(=O)–. Un ejemplo particular de R^5 incluye la estructura:



[00133] En una forma de realización, R^5 es hidroxialquilo (C_{1-4}). Los ejemplos particulares de R^5 incluyen las estructuras:

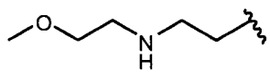


[00134] En una forma de realización, R^5 es [(hidroxialquil (C_{2-4}))amino]–alquilo (C_{1-4}), es decir, un grupo alquilo (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo [hidroxialquil (C_{2-4})]amino, por ejemplo, un grupo $HOCH_2CH_2NH$–. Un ejemplo particular de R^5 incluye la estructura:



[00135] En una forma de realización, R^5 es [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), es decir, un grupo alquilo (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo [(alcoxi C_{1-4})alquil (C_{1-4})]amino, por ejemplo, un grupo metoxi(alquil C_{1-4})NH–.

[00136] Un ejemplo particular de R^5 cuando está representado por [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-4}) incluye la estructura:



[00137] En una forma de realización, R^5 es [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), es decir, un grupo alquilo (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un di(alquil C_{1-4})amino. En una forma de realización, R^5 es dimetilamino(alquilo C_{1-4}). Los ejemplos particulares cuando R^5 es [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}) incluyen las estructuras:



[00138] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxilo (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{1-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}) y (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio.

[00139] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de (alquil C_{1-4})OC(=O)– y (alquil C_{1-4})C(=O)–.

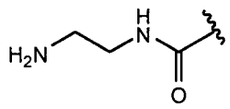
[00140] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4})]amino–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-4}) y [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}).

[00141] En una forma de realización, R^5 es R'R"NC(=O)–, en donde R' es H o metilo y R" es alquilo (C_{1-4}), $hetCyc^{10}$–, [aminoalquilo (C_{1-4}))] o [di(alquil C_{1-4})amino](alquilo (C_{1-4}). En una forma de realización, R' es H. En una forma de realización, R' es metilo.

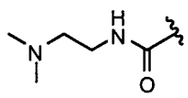
[00142] En una forma de realización, R^5 es $hetCyc^{10}$–NR'C(=O). Los ejemplos de grupos $hetCyc^{10}$ incluyen anillos pirrolidinilo opcionalmente sustituidos con (alquilo C_{1-6}), por ejemplo, (alquilo C_{1-4}), por ejemplo, metilo o etilo. Los ejemplos particulares de R^5 cuando está representado por $hetCyc^{10}$–NR'C(=O) incluyen las estructuras:



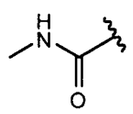
[00143] En una forma de realización, R^5 es [aminoalquilo (C_{1-4}))]NR'C(=O)–. Un ejemplo particular de R^5 incluye la estructura:

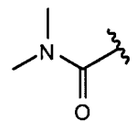


[00144] En una forma de realización, R^5 es [di(alquil C_{1-4})amino](alquil C_{1-4})NHC(=O)–. En una forma de realización R^5 es dimetilamino(alquil C_{1-4})NR'C(=O)–. Un ejemplo particular de R^5 incluye la estructura:



[00145] En una forma de realización, R^5 es (alquil C_{1-4})NR'C(=O). Un ejemplo particular de R^5 incluye las estructuras:

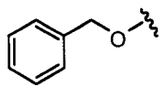




[00146] En una forma de realización, R^5 es alquil C_{1-6}–tio. En una forma de realización, R^5 es CH_3S–.

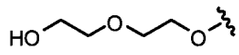
[00147] En una forma de realización, R^5 está seleccionado de benciloxi, [hidroxialcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}) y [(alquenil C_{2-4}–oxi)alcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}).

[00148] En una forma de realización, R^5 es benciloxi, que puede estar representado por la estructura:

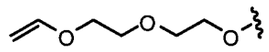


[00149] En una forma de realización, R^5 es [hidroxialcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de

carbono está sustituido con un sustituyente hidroxialcoxi (C_{1-4}), tales como un grupo hidroxietoxi. Un ejemplo particular es la estructura:



[00150] En una forma de realización, R^5 es [(alquenil C_{2-4}–oxi)alcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}), es decir, un grupo alcoxi (C_{1-4}) en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un sustituyente de [(alquenil C_{2-4}–oxi)alcoxi (C_{1-4})]. Un ejemplo particular es la estructura:



[00151] En ciertas formas de realización, R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}).

[00152] En ciertas formas de realización, R^2 es alquilo (C_{2-4}). Los ejemplos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter–butilo.

[00153] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es etilo.

[00154] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es ciclopropilo.

[00155] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es OMe, I o Br.

[00156] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es OMe.

[00157] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es I o Br.

[00158] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^3 es H.

[00159] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^3 es Cl.

[00160] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^4 es H.

[00161] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^4 es CN.

[00162] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es etilo, ciclopropilo, OMe, I o Br.

[00163] En ciertas formas de realización, de la fórmula I, R^2 es etilo o ciclopropilo.

[00164] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es

hidrógeno; y R^5 es $hetCyc^4$, $hetCyc^5C(=O)$–, $hetCyc^6$(alquilo C_{1-4}), $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O– y $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}).

[00165] En una forma de realización de la fórmula **I**, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O– o $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}).

[00166] En una forma de realización de la fórmula **I**, R^1 es $hetAr^1CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O– o $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}).

[00167] En una forma de realización de la fórmula **I**, R^1 es $hetAr^1CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}).

[00168] En una forma de realización de la fórmula **I**, R^1 es $hetAr^1CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1–metil–piperazinil–1–óxido o tiomorfolinil–1,1–dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})OC(=O)–, alcoxi (C_{1-4}), OH y F.

[00169] En una forma de realización de la fórmula **I**, R^1 es $hetAr^1CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1–metil–piperazinil–1–óxido o tiomorfolinil–1,1–dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, OH y $(CH_3)_3OC(=O)$–.

[00170] En una forma de realización de la fórmula **I**, R^1 es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxi, aminoetoxi, dimetilaminopropoxi, 2,3–dihidroxipropoxi, piperidin–4–iloxi, (4–metilpiperazin–1–il)etoxi, 2–(piperazin–1–il)etoxi, pirrolidin–3–iloxi, (N–metil–3–hidroxi–pirrolidin–2–il)metoxi, (3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi, 3–

fluoropiperidin–4–iloxi e hidroxi; R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1–metil–piperazinil–1–óxido o tiomorfolinil–1,1–dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, OH y $(CH_3)_3OC(=O)$–.

[00171] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}); R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 está seleccionado de hetCyc^4, hetCyc^{5}C(=O)–, hetCyc^6(alquilo C_{1-4}), hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O– y hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}).

[00172] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}); R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O– o hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}).

[00173] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}); R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O– o hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}).

[00174] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}); R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}).

[00175] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}); R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}).

[00176] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es hetAr$^1CH_2$– o hetAr$^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es hetAr^3, hetAr^4, N–(alquil C_{1-3})piridinona o hetAr^5.

[00177] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o furanilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–; pirimidilo o piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de (alquilo C_{1-6}); N–metilpiridinona; o 5,6,7,8–tetrahidroimidazopirazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de (alquilo C_{1-6}).

[00178] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxilo (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}) o (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio.

[00179] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxilo (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}) o (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio.

[00180] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es (alquil C_{1-4})OC(=O)– o (alquil C_{1-4})C(=O)–.

[00181] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 es (alquil C_{1-4})OC(=O)– o (alquil C_{1-4})C(=O)–.

[00182] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}); R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y R^5 está seleccionado de hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4})]amino–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-4}) y [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}).

[00183] En una forma de realización de la fórmula I, R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–; R^2 es ciclopropilo o etilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno; y

R^5 está seleccionado de hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4})]amino–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-4}) y [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}).

[00184] Los términos "alquilo (C_{1-6})" y "alquilo (C_{1-4})" tal como se usan en la presente se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a seis átomos de carbono o uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, 1–propilo, isopropilo, 1–butilo, isobutilo, sec–butilo, ter–butilo, 2–metil–2–propilo, pentilo y hexilo.

[00185] Los términos "alcoxi (C_{1-4})" y "alcoxi (C_{2-4})" tal como se usan en la presente se refieren a radicales alcoxi monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono o dos a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en donde el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

[00186] El término "hidroxialquilo (C_{1-4})" tal como se usan en la presente se refiere a radicales monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxi.

[00187] El término "dihidroxialquilo (C_{3-4})" tal como se usan en la presente se refiere a radicales monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de tres a cuatro átomos de carbono, en donde dos de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxi, siempre que ambos grupos hidroxi no estén en el mismo átomo de carbono.

[00188] El término "aminoalquilo (C_{1-4})" tal como se usan en la presente se refiere a radicales monovalentes saturados de cadena lineal o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono, en donde uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo amino (NH_2).

[00189] El término "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

[00190] Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, la línea de puntos en el lado derecho de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre.

[00191] Cuando se usan términos para describir un sustituyente multicomponente, la porción más a la derecha del sustituyente tiene la valencia libre. Para ilustrar, el término [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}) contiene tres componentes: (alcoxi C_{1-4}), (alquil C_{1-4})amino y alquilo (C_{1-4}). Tal como se escribió, la valencia libre está en la porción alquilo (C_{1-4}) de este sustituyente.

[00192] Un prefijo unido a un sustituyente multicomponente sólo se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. De esta manera, el prefijo "halo" en el haloalcoxialquilo indica que sólo el componente alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o varios radicales halógeno. De modo alternativo, si la sustitución de halógeno sólo puede ocurrir en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en su lugar como "alcoxihaloalquilo".

[00193] Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención puede contener uno o más centros de asimetría y en consecuencia se pueden preparar y aislar como una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica o diastereomérica o en una forma enantioméricamente o diasteroméricamente pura. Se considera que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención.

[00194] En las estructuras mostradas en la presente, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, luego se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica con una cuña entera o línea discontinua que representa una configuración particular, luego este estereoisómero se especifica y define de este modo.

[00195] También se apreciará que ciertos compuestos de la fórmula **I** se pueden usar como intermediarios para la preparación de otros compuestos de la fórmula **I**.

[00196] Los compuestos de la fórmula I incluyen las sales de estos. En ciertas formas de realización, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de la fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como intermediarios para preparar y/o purificar compuestos de la fórmula I y/o para separar enantiómeros de los compuestos de la fórmula I.

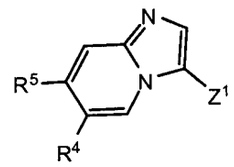
[00197] También se apreciará que los compuestos de la fórmula I y sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos y por consiguiente ninguno de estos solvatos se incluye dentro del ámbito de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula I pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. El uso de un agente desecante para extraer cantidades traza de solvente en la preparación de un compuesto de la fórmula I no impide la existencia de una forma solvatada de un compuesto de la fórmula I obtenido por este proceso.

[00198] Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Es decir, un átomo, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de acuerdo con Fórmula I, comprende todos los isótopos y las mezclas isotópicas de este átomo, sea naturales o producidos sintéticamente, con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se considera que se refiere a ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H o sus mezclas; cuando se menciona carbono, se considera que se refiere a ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C o sus mezclas; cuando se menciona nitrógeno, se considera que se refiere a ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N o sus mezclas; cuando se menciona oxígeno, se considera que se refiere a ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O o sus mezclas; y cuando se menciona fluoro, se considera que se refiere a ^{18}F, ^{19}F o sus mezclas. Los compuestos de acuerdo con la invención en consecuencia también comprende compuestos con uno o más isótopos de

uno o más átomos y sus mezclas, que incluyen compuestos, en donde uno o más átomos no radiactivos se ha reemplazado con uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes terapéuticos del cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivos o no, se consideran abarcados en el ámbito de la presente invención.

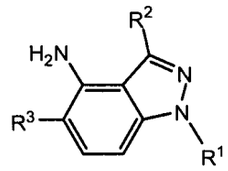
[00199] La presente invención también provee un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula **I** o una de sus sales tal como se define en la presente que comprende:

[00200] (a) acoplamiento de un correspondiente compuesto de la fórmula **II**



II

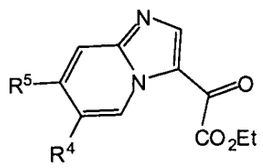
[00201] en donde Z^1 es –COOH o uno de sus derivados reactivos con un correspondiente compuesto de la fórmula **III**



III

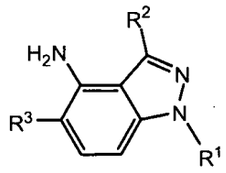
[00202] en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

[00203] (b) acoplamiento de un correspondiente compuesto de la fórmula **IV**



IV

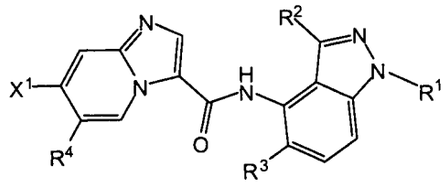
[00204] con un compuesto de la fórmula **III**



III

[00205] en presencia de una base; o

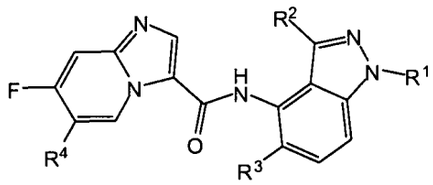
[00206] (c) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O–, $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxi (C_{1-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}) o [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V**



V

[00207] en donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R^{5a}–O–, en donde R^{5a} es $hetCyc^7$alquil (C_{1-4})–OH, $hetCyc^8$–OH, $hetCyc^9$alquil (C_{1-4})–OH, P^1O–alquil (C_{1-4})–OH, difluoroaminoalquil (C_{1-4})–OH o [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalquil (C_{1-4})–OH, respectivamente, en presencia de una base, en donde P^1 es un grupo protector de hidroxilo; o

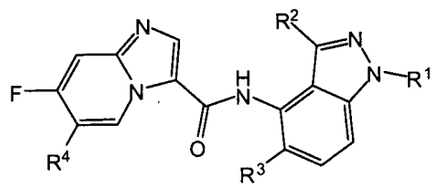
[00208] (d) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^4$ en donde $hetCyc^4$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–a**



V–a

[00209] con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^4$–H; o

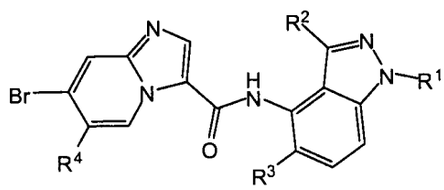
[00210] (e) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetAr^3$ y $hetAr^3$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–a**



V–a

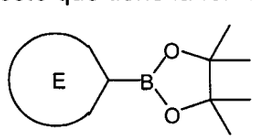
[00211] con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^3$–H en presencia de una base; o

[00212] (f) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es un sustituyente ligado a carbono seleccionado de $hetAr^3$, $hetAr^4$ y N–(alquil C_{1-3})piridinona, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–b**



V–b

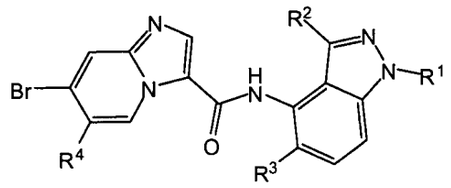
[00213] con un compuesto que tiene la fórmula **VI**



VI

[00214] en donde el anillo E es un radical ligado a carbono seleccionado de $hetAr^3$–, $hetAr^4$– y N–(alquil C_{1-3})piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

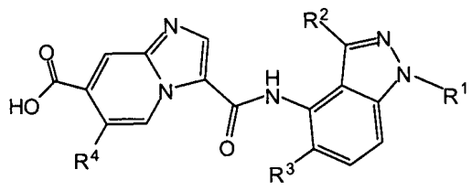
[00215] (g) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetAr^3$– o $hetAr^5$–, en donde $hetAr^3$ y $hetAr^5$ son radicales de carbono, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–b**



V–b

[00216] con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^3$–H o $hetAr^5$–H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando; o

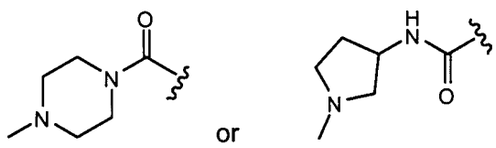
[00217] (h) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^5C(=O)$–, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **VII**



VII

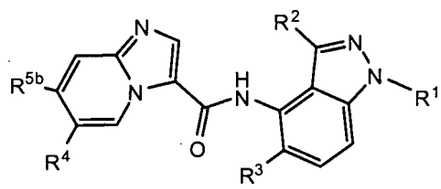
[00218] con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^5$–H en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

[00219] (i) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 tiene la estructura:



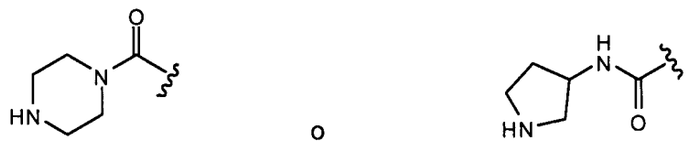
or

[00220] haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **VIII**



VIII

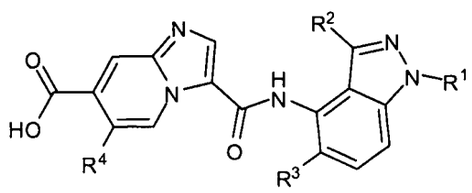
[00221] en donde R^{5b} es



o

[00222] respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente de reducción; o

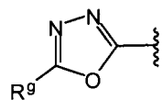
[00223] (j) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es R'R"NC(=O)–, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **IX**



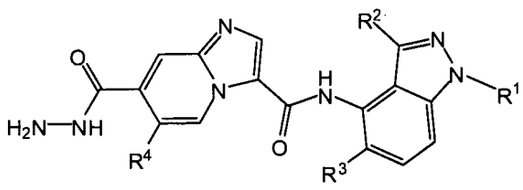
IX

[00224] con un compuesto que tiene la fórmula R'R"NH en presencia de un agente de acoplamiento; o

[00225] (k) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es un sustituyente de oxadiazol que tiene la fórmula:



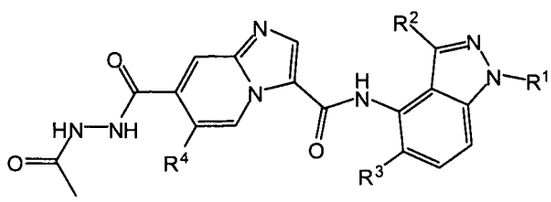
[00226] en donde R^g es H o Me, ciclando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula X



X

[00227] en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

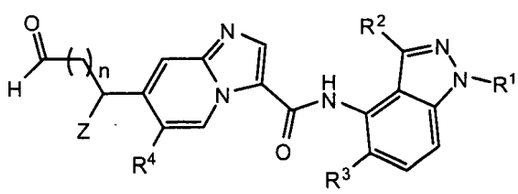
[00228] (l) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es 1,3,4–tiadiazol–2–ilo, ciclando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XI**



XI

[00229] en presencia de P_2S_5; o

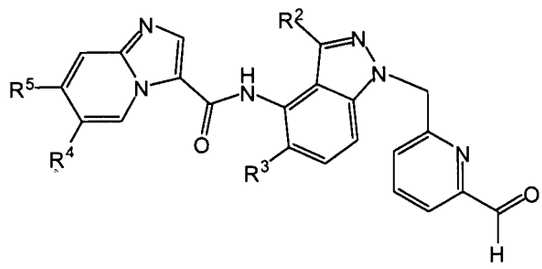
[00230] (m) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^6$(alquilo C_{1-2})– (en donde $hetCyc^6$ es un radical nitrógeno), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-2}) o [hidroxialquil (C_{2-4}))]amino–alquilo (C_{1-2}), haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **XII**



XII

[00231] en donde n es 0 ó 1 y Z es H o Me, con hetCyc^6–H, [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]NH_2 o [hidroxialquil (C_{2-4}))]NH_2, respectivamente, en presencia de un agente de reducción; o

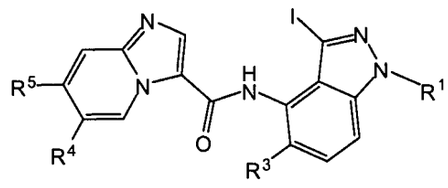
[00232] (n) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hetAr$^1CH_2$–, en donde hetAr^1 está sustituido con hetCyc^1 en donde hetCyc^1 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula **XIII**



XIII

[00233] con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^1–H en presencia de un agente de reducción; o

[00234] (o) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^2 es etilo, acoplamiento de un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XIV**

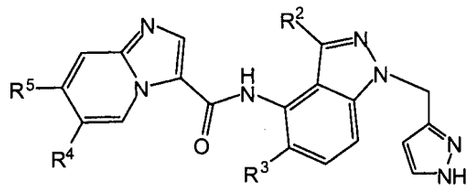


XIV

[00235] con un compuesto que tiene la fórmula $(CH_2=CH)BF_3K$ en presencia de un catalizador de paladio y una base, seguido de reducción del intermediario 3–vinil–1H–indazolilo; o

[00236] (p) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hetAr$^2CH_2$– y hetAr^2 es un anillo pirazolilo que tiene un átomo de N del anillo sustituido con un sustituyente seleccionado de hetCyc^3(alquilo C_{1-2})– o

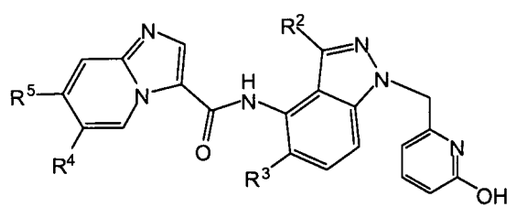
alquilo (C_{1-6})–, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XV**



XV

[00237] con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^3(alquil C_{1-2})–X^2 o alquil (C_{1-6})–X^2, respectivamente, en donde X^2 es un grupo saliente o átomo, en presencia de una base; o

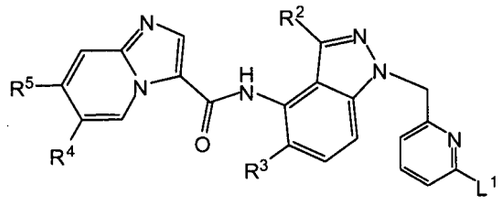
[00238] (q) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hetAr^{1}CH$_2$, en donde hetAr^1 es piridilo sustituido con aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), hetCyc^{2}O– o hetCyc^{2a}alcoxi (C_{1-2}), haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI**



XVI

[00239] con un compuesto que tiene la fórmula amino(C_{2-4})–X^3, [di(alquil C_{1-3})amino](C_{2-4})–X^3, dihidroxi(C_{3-4})–X^3, hetCyc^2–X^3 o hetCyc^{2a}(C_{1-2})–X^3, respectivamente, en donde X^3 es un átomo o grupo saliente en presencia de una base; o

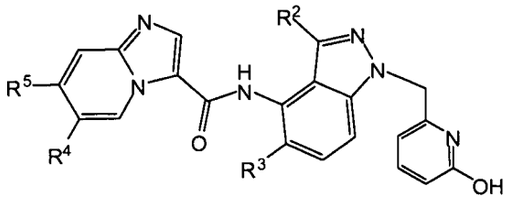
[00240] (r) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hetAr^{1}CH$_2$–, en donde hetAr^1 es piridilo sustituido con –CH_2NMe_2 o etilo, acoplamiento de un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI–a**



XVI–a

[00241] en donde L^1 es un grupo saliente o átomo, con un compuesto que tiene la fórmula $Me_2NCH_2BF_3K$ o $(CH_2=CH)BF_3K$, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio (y una base cuando se acopla con $(CH_2=CH)BF_3K$), seguido de reducción del grupo vinilo cuando el compuesto **XVI–a** se acopla con $(CH_2=CH)BF_3K$; o

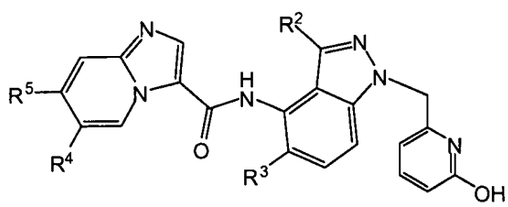
[00242] (s) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es N–(alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI**



XVI

[00243] con (alquil C_{1-6})–L^2 en donde L^2 es un grupo saliente o átomo en presencia de una base; o

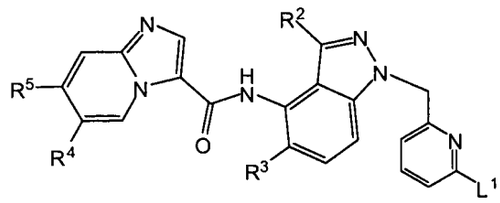
[00244] (t) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}), acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI**



XVI

[00245] con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^{2a}(C_{1-2})OH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

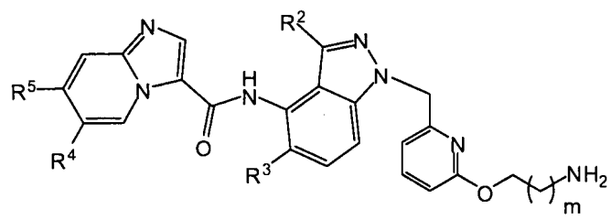
[00246] (u) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $hetCyc^1$–, en donde $hetCyc^1$– es un radical nitrógeno, acoplamiento de un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI–a**



XVI–a

[00247] en donde L^1 es un grupo saliente o átomo, con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^1$–H en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base; o

[00248] (v) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con dimetilaminoalcoxi (C_{2-4}), haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula **XVI–b**

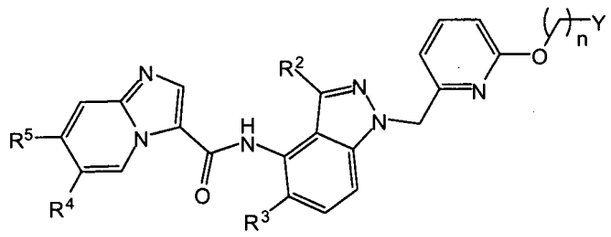


XVI–b

[00249] en donde m es 1, 2 ó 3, con formaldehído en presencia de una base; o

[00250] (w) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}) y

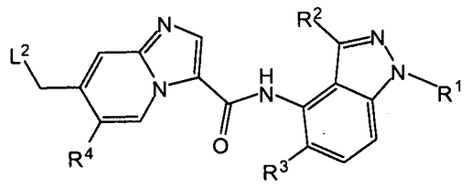
hetCyc^{2a} tiene un átomo de N del anillo sustituido con N–metilo, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI–c**



XVI–c

[00251] en donde n es 1 ó 2 e Y es un hetCyc^{2a} que tiene un grupo NH del anillo, con formaldehído en presencia de un agente de reducción; o

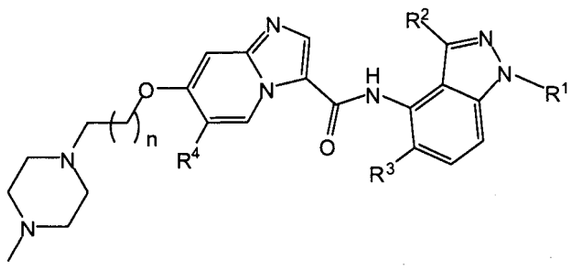
[00252] (x) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es hetCyc$^6CH_2$–, en donde hetCyc^6 es un radical nitrógeno, acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVII**



XVII

[00253] en donde L^2 es un grupo saliente con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^6–H en presencia de una base; o

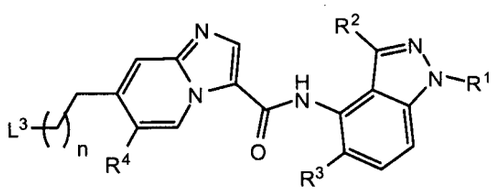
[00254] (i) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}) y hetCyc^7 es N–metilpiperazin–1–óxido, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **XVIII**



XVIII

[00255] en donde n es 0, 1, 2 ó 3, con un agente de oxidación; o

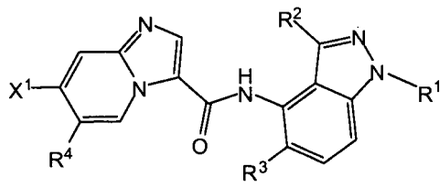
[00256] (z) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^6$(alquilo C_{1-4})–, en donde $hetCyc^6$ un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XIX**



XIX

[00257] en donde n es 0, 1, 2 ó 3 y L^3 es un grupo saliente, con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^6H$ en presencia de una base; o

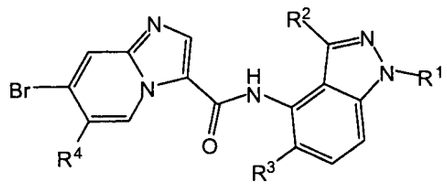
[00258] (aa) para el compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **V**



V

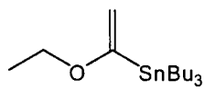
[00259] en donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})–SH en presencia de una base; o

[00260] (bb) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $CH_3C(=O)$–, acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **V–b**



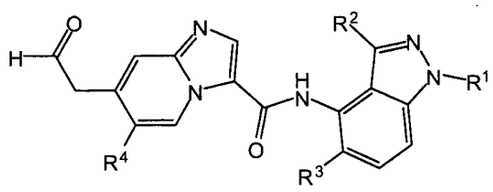
V–b

[00261] con un compuesto que tiene la fórmula



[00262] en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido de tratamiento con ácido; o

[00263] (cc) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $HO(CH_2CH_2)$–, tratando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XX**



XX

[00264] con un agente de reducción; y

[00265] eliminando cualquier grupo protector, si se desea, y formando una de sus sales, si se desea.

[00266] Haciendo referencia al método (a), el acoplamiento del compuesto de la fórmula **II** con un compuesto de la fórmula **III** se puede llevar a cabo usando condiciones de formación de enlaces amida convencionales, por ejemplo, por tratamiento del ácido carboxílico con un agente activante, seguido de la adición de la amina en presencia de una base. Los agentes activantes apropiados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro

de tionilo, EDCI, HATU y HOBt. Las bases apropiadas incluyen bases de amina, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o exceso de amoníaco. Los solventes apropiados incluyen DCM, DCE, THF y DMF.

[00267] De modo alternativo, la formación de enlaces amida se puede llevar a cabo por acoplamiento de un derivado reactivo de un ácido carboxílico de la fórmula **II**, por ejemplo, un haluro de ácido tales como un cloruro de ácido o una de sus sales de litio.

[00268] Haciendo referencia al método (b), las bases apropiadas incluyen hidruros de metales alcalinos tales como NaH, bases de amina de metales alcalinos tales como diisopropilamida de litio y amidas de metales alcalinos con contenido de silicona (por ejemplo, hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de litio).

[00269] Haciendo referencia al método (c), las bases apropiadas incluyen carbonatos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como por ejemplo, carbonato de cesio o ter–butóxido de sodio.

[00270] Haciendo referencia al método (d), los solventes apropiados incluyen tolueno y THF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas por ejemplo, a temperaturas de entre 110–120 °C.

[00271] Haciendo referencia al método (e), las bases apropiadas incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), DMF o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, temperaturas que van de 90 a 110 °C.

[00272] Haciendo referencia al método (f), los catalizadores apropiados de paladio incluyen $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ y $Pd(OAc)_2$. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), tolueno o DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, temperaturas que van de 70 a 90 °C.

[00273] Haciendo referencia al método (g), los catalizadores apropiados de paladio incluyen $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ y $Pd(OAc)_2$. Los

ligandos apropiados incluyen trifuran–2–ilfosfina, rac–BINAP, DIPHOS y similares. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tales como por ejemplo, carbonato de cesio o ter–butóxido de sodio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), tolueno o DMF.

[00274] Haciendo referencia al método (h), los reactivos de acoplamiento apropiados incluyen 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (EDCI), DCC, 1,1'–carbonildiimidazol (CDI) y similares.

[00275] Haciendo referencia al método (i), los agentes de reducción apropiados incluyen $Na(OAc)_3BH$ y $NaCNBH_3$. Los solventes apropiados incluyen solventes neutros tales como acetonitrilo, THF y dicloroetano.

[00276] Haciendo referencia al método (j), los ejemplos de agentes de acoplamiento apropiados incluyen CDI, EDCI, fosgeno y bis(triclorometil)carbonato. Los solventes apropiados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por ejemplo, a aproximadamente 60–80 °C.

[00277] Haciendo referencia al método (k), la reacción se lleva a cabo convenientemente con exceso de trimetoximetano o trietoxietano a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 100–120 °C.

[00278] Haciendo referencia al método (l), los solventes apropiados incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), tolueno y/o DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 100–120 °C.

[00279] Haciendo referencia a los métodos (m), (n), (v), (w) y (cc), los agentes de reducción apropiados incluyen $Na(OAc)_3BH$ y $NaCNBH_3$. Los solventes apropiados incluyen metanol, etanol y diclorometano o mezclas de ellos. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

[00280] Haciendo referencia al método (o), los catalizadores apropiados de paladio incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y complejo de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–$PdCl_2$–

diclorometano. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), tolueno, DMF, DME, IPA o mezclas de ellos. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que va de temperatura ambiente a 120 °C, por ejemplo, de 80 a 110 °C.

[00281] Haciendo referencia al método (p), el grupo saliente X^2 puede ser un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato o un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tales como un mesilato o un grupo tosilato. De modo alternativo, X^2 puede ser un átomo saliente tales como Cl o Br. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato, hidróxido o alcóxido de metal alcalino, tales como por ejemplo, carbonato de cesios, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio o ter–butóxido de potasio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), tolueno, DMF o DME. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

[00282] Haciendo referencia al método (q), el átomo saliente X^3 puede ser, por ejemplo, un haluro tales como Br o I. De modo alternativo, X^3 puede ser un grupo saliente, tales como un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tales como un grupo tosilato o un grupo mesilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), DMF, DMA o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que va de temperatura ambiente a 100 °C.

[00283] Haciendo referencia al método (r), los catalizadores apropiados de paladio incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y copmplejo de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–$PdCl_2$–diclorometano. Las bases apropiadas incluyen bases de amina terciaria tales como diisopropiletilamina (DIEA) y trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo neta o en una mezcla de solventes como dioxano/agua. La reacción se

puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo, de 80 a 110 °C. La reducción del intermediario de vinilo se puede llevar a cabo usando condiciones de hidrogenación estándar conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, en presencia de paladio sobre carbón.

[00284] Haciendo referencia al método (s), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano), DMF o acetona.

[00285] Haciendo referencia al método (t), el reactivo de acoplamiento puede ser cualquier reactivo apropiado conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, DEAD y PPh_3. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que va de –78 a 100 °C.

[00286] Haciendo referencia al método (u), el átomo saliente L^1 puede ser, por ejemplo, un haluro tales como Br o I. De modo alternativo, L^1 puede ser un grupo saliente, por ejemplo, un grupo triflato o un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tales como un grupo tosilato o un grupo mesilato. Los catalizadores de paladio apropiados incluyen $Pd_2(dba)_3$ y $Pd(OAc)_2$. Los ligandos apropiados incluyen (rac–2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo (rac–BINAP) o DIPHOS. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tales como, por ejemplo, carbonato de cesio o ter–butóxido de sodio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano) o tolueno.

[00287] Haciendo referencia al método (x), el grupo saliente L^2 puede ser un grupo alquilsulfoniloxi, tales como un grupo tosilato o un grupo mesilato. La base puede ser un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, tales como carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo,

tetrahidrofurano o p–dioxano) y DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que va de temperatura ambiente a 50 °C.

[00288] Haciendo referencia al método (y), los agentes de oxidación apropiados incluyen ácidos perbenzoicos orgánicos tales como ácido metacloroperbenzoico. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como DCM, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano) y DMF. La temperatura de reacción para esta etapa de oxidación está típicamente en el rango de −25 °C a temperatura ambiente, por ejemplo, entre −20 °C y 0 °C

[00289] Haciendo referencia al método (z), el grupo saliente L^3 puede ser un grupo alquilsulfoniloxi, tales como un grupo tosilato o un grupo mesilato. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano) y DMF.

[00290] Haciendo referencia al método (aa), las bases apropiadas incluyen un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tales como por ejemplo, carbonato de cesio o ter–butóxido de sodio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano o p–dioxano) y DMF.

[00291] Haciendo referencia al método (bb), los catalizadores apropiados de paladio incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y complejo de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–$PdCl_2$–diclorometano.

[00292] Los grupos amina en los compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores se pueden proteger con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo, tal como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de los grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcoxicarbonilo, tales como t–butoxicarbonilo (BOC) y [2–(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Del mismo modo, los grupos carboxilo se pueden proteger por medio de cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo, tal como se describe en Greene & Wuts, eds.,

"Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo (C_{1-6}), tales como metilo, etilo y t–butilo. Los grupos alcohol se pueden proteger con cualquier grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo, tal como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen éteres de bencilo, tritilo, y similares.

[00293] También se cree que los compuestos de las fórmulas **V**, **V–a**, **V–b**, **VII**, **VIII**, **IX**, **X**, **XI**, **XII**, **XIII**, **XIV**, **XV**, **XVI**, **XVI–a**, **XVI–b**, **XVI–c**, **XVII**, **XVIII**, **XIX** y **XX** también son nuevos y se proveen como otros aspectos de la invención.

[00294] Los compuestos de la fórmula **I** representan nuevos inhibidores potentes de proteína tirosina quinasas, tales como cFMS y pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos resultantes de las acciones de estas quinasas. La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de cFMS se pueden demostrar por el ensayo enzimático descripto en el Ejemplo A o el ensayo celular descripto en el Ejemplo D.

[00295] Además, los compuestos representativos de la invención han demostrado ser selectivos para cFMS quinasa sobre el receptor de las tirosina quinasas tipo III. Por ejemplo, los compuestos representativos de la fórmula **I** donde R^2 es etilo o ciclopropilo en general muestran un aumento de selectividad para cFMS versus PDGFR y cKit cuando se compara con los compuestos donde R^2 es H, metilo, F o Cl. En particular, los compuestos representativos de la fórmula **I** donde R^2 es etilo o ciclopropilo en general muestran un aumento de selectividad para cFMS versus PDGFR y cKit cuando se compara con los compuestos donde R^2 es H o F.

[00296] Como se usa en la presente, "aumento de selectividad" implica que un compuesto de la fórmula **I** es al menos 10 veces más potente para inhibir cFMS con respecto a inhibir PDGFR o cKit cuando se

analiza en un ensayo celular apropiado tal como los ensayos descriptos en los Ejemplos D, E y F.

[00297] Los compuestos de la fórmula I pueden ser de un valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

[00298] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos.

[00299] Los ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen enfermedad ósea metastática, pérdida de hueso inducida por el tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget y enfermedad periodontal. La osteoporosis se puede atribuir a (1) menopausia en mujeres, (2) envejecimiento en hombres o mujeres, (3) crecimiento óseo subóptimo durante la infancia y adolescencia que causó falla par alcanzar la masa ósea pico, y/o (4) pérdida de hueso secundaria a otras condiciones de enfermedad, trastornos alimentarios, medicaciones y/o tratamientos médicos (por ejemplo, como un resultado de tratamiento con glucocorticoides, terapia de inhibición de aromatasa o terapia con antiandrógenos).

[00300] Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son más localizadas. Un ejemplo particular es osteólisis inducida por tumor metastático. En esta condición, los cánceres óseos o metastásis ósea inducen osteólisis localizadas que causa dolor, debilidad ósea y fracturas. Tal osteólisis localizada también permite que los tumores se hagan más grandes por la creación de más espacio para ellos en el hueso y la liberación de factores de crecimiento de la matriz ósea. Los cánceres conocidos en la actualidad por causar osteólisis inducida por tumor incluyen neoplasias hematológicas (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mamas, próstata, pulmón, riñón y tiroides), a los cuales la presente invención contempla el tratamiento.

[00301] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de cánceres y trastornos proliferativos. Los ejemplos incluyen mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de próstata, cáncer de mamas, cáncer ovárico, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de células gigantes del hueso (también conocido como osteoclastoma), tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (también conocido como tumor de células gigantes tenosinovial o TGCT), metástasis de tumores a otros tejidos, otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis y sinovitis villonodular pigmentada (PVNS).

[00302] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

[00303] Los ejemplos de trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias incluyen pero sin limitación, artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still de adulto, glomerulonefritis, osteoporosis, síndrome de Sjogren, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, histiocitosis de las células de Langerhans, síndrome hemagofacítico, reticulohistiocitosis multicéntrico y enfermedad de Paget.

[00304] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad arterial coronaria, isquemia/reperfusión, hipertensión, restenosis e inflamación arterial.

[00305] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor. En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor como resultado de la lesión nerviosa. En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor neuropático asociado con inflamación nerviosa (neuritis) en ausencia de lesión nerviosa. Tales síndromes del dolor incluyen dolor de espalda,

trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ) y artritis reumatoidea.

[00306] Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar solos como una terapia única o se pueden administrar además con uno o más sustancias diferentes y/o tratamientos que actúan por un mecanismo de acción igual o diferente. Tal tratamiento conjunto se puede obtener por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

[00307] Por consiguiente, la invención además proporciona métodos de tratar enfermedades relacionadas con los huesos en mamíferos, que incluyen seres humanos, por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar solos o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos que actúan por un mecanismo de acción igual o diferente.

[00308] La invención además proporciona métodos de tratar cáncer en los mamíferos, que incluyen los seres humanos, por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00309] En el campo de la oncología médica es de práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica, los otros componentes de tal tratamientos conjuntos, además de las composiciones de la presente invención, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidor de transducción de señales y/o anticuerpos monoclonales.

[00310] Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de los inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de transducción de señal, inhibidores del ciclo

celular, inhibidores de enzima, moduladores del receptor retinoide, inhibidores de proteasoma, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de angiogénesis, agentes citostáticos, antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de HMG–CoA reductasa e inhibidores de prenil–proteína transferasa.

[00311] La invención también proporciona métodos de tratar enfermedades cardiovasculares en mamíferos, que incluyen los seres humanos, por la administración de al menos un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar solos o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que actúan por un mecanismo de acción igual o diferente.

[00312] La invención también proporciona métodos de tratar enfermedades inflamatorias en mamíferos, que incluyen los seres humanos, por la administración de al menos un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para tratar enfermedades inflamatorias que actúan por un mecanismo de acción igual o diferente, tales como sales de oro o metotrexato.

[00313] La invención también proporciona métodos de tratar dolor en mamíferos, que incluyen los seres humanos, por la administración de al menos un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de dolor o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para tratar el dolor que actúan por un mecanismo de acción igual o diferente.

[00314] En una forma de realización, como se usa en la presente, el término tratamiento incluye profilaxis así como el tratamiento de una enfermedad preexistente.

[00315] En una forma de realización, los términos "tratamiento" o "tratar" como se usan en la presente, significan aliviar, en total o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o afección (por ejemplo, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, descriptos en la presente) o lentificar o detener la progresión adicional o empeoramiento de estos síntomas.

[00316] En una forma de realización, el término "prevenir" como se usa en la presente implica la prevención del inicio, recurrencia o difusión, en total o en parte, de la enfermedad o afección (por ejemplo, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor que se describen en la presente) o un síntoma de este.

[00317] La frase "cantidad efectiva" implica una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) prevenir o retrasar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descripto en la presente.

[00318] La cantidad de un compuesto de la fórmula **I** que corresponderá a tal cantidad variará de acuerdo con factores tales como el compuesto particular, condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante puede ser determinado de rutina por los expertos en la técnica.

[00319] Como se usa en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o están en riesgo de desarrollar una enfermedad descripta en la presente e incluye, pero sin limitación, cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámster y primates, que incluyen los seres humanos.

[00320] Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo en el aparato gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o vía transdérmica o dérmica. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo, comprimidos, polvos, cápsulas,, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, spray, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, portadores, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de volumen y otros agentes activos. Si se desea administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de solución o suspensión para inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

[00321] La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, definidas anteriormente en la presente. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la fórmula I junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

[00322] La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia. En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

[00323] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes,

enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

[00324] Particular compuestos de la invención incluyen uno o varios compuestos seleccionados, de modo independiente, de:

[00325] *N*–(1–Bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00326] *N*–(1–Bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00327] *N*–(1–Bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00328] *N*–(1–Bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00329] *N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00330] *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00331] *N*–(3–etil–1–((1–(2–(piperazin–1–il)etil)–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00332] *N*–(1–((1–(2,3–dihidroxipropil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00333] *N*–(1–((6–(2–aminoetoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00334] *N*–(1–((6–(3–aminopropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00335] *N*–(1–((6–(3–(dimetilamino)propoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00336] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00337] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(4–metilpiperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00338] *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–ilmetil)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00339] N–(3–etil–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00340] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00341] (S)–*N*–(3–etil–1–((6–(pirrolidin–3–iloxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00342] *N*–(3–etil–1–((6–((3R,4R)–3–fluoropiperidin–4–iloxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00343] *N*–(3–etil–1–((6–(piperidin–4–iloxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00344] *N*–(3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00345] *N*–(3–etil–1–((1–(2–hidroxietil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00346] *N*–(3–etil–1–((1–((3R,4R)–3–fluoropiperidin–4–il)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00347] 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxilato de etilo;

[00348] *N*–(3–etil–1–((6–etilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00349] *N*–(3–etil–1–((1–metil–6–oxo–1,6–dihidropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00350] *N*–(3–etil–1–((1–etil–6–oxo–1,6–dihidropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00351] *N*–(1–((6–etoxipiridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00352] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1,3,4–oxadiazol–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00353] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00354] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–ilmetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00355] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((4–metilpiperazin–1–il)metil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00356] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3S,4S)–4–hidroxipirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00357] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3R,4R)–4–hidroxipirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00358] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3S,4S)–4–hidroxi–1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00359] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3R,4R)–4–hidroxi–1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00360] *N*–(3–etil–1–((6–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00361] 1–óxido de 4–(2–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–iloxi)etil)–1–metilpiperazina;

[00362] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–ilmetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00363] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00364] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00365] *N*–(3–etil–1–((6–(((2R,3S)–3–hidroxi–1–metilpirrolidin–2–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00366] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(((2R,3S)–3–hidroxi–1–metilpirrolidin–2–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00367] *N*–(3–etil–1–((6–(2–(piperazin–1–il)etoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00368] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1,3,4–tiadiazol–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00369] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00370] *N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7–(pirrolidin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida;

[00371] *N*7–(2–aminoetil)–*N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida;

[00372] *N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida;

[00373] *N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7,*N*7–dimetilimidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida;

[00374] *N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7–(1–metilpirrolidin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida;

[00375] *N*–(2–(dimetilamino)etil)–*N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida;

[00376] 7–(1,2–dimetil–1*H*–imidazol–5–il)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00377] *N*–(1–((1,6–dimetil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00378] *N*–(3–etil–1–((6–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00379] *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00380] *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00381] *N*–(3–etil–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00382] *N*–(3–etil–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00383] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00384] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(7–metil–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00385] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00386] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00387] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00388] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00389] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00390] 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00391] *N*–(1–((6–(2,3–dihidroxipropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00392] *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–il)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00393] *N*–(1–((6–(4–aminopiperidin–1–il)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00394] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00395] *N*–(1–((1–(ciclopropilmetil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00396] 4–(2–(3–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxi)etil)–1–metilpiperazina 1–óxido;

[00397] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(piperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00398] 6–ciano–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00399] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00400] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00401] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00402] 7–(2–(azetidin–1–il)etoxi)–*N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00403] 7–fluoro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00404] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–((1–metilpiperidin–4–il)metoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00405] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–etilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00406] (R)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00407] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpiperidin–4–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00408] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00409] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00410] (S)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00411] 2–((3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxi)metil)morfolin–4–carboxilato de ter–butilo;

[00412] 3–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxi)–2,2–difluoropropilcarbamato ter–butilo;

[00413] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00414] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00415] (R)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–metoxipirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00416] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(8–metil–3,8–diazabiciclo[3,2,1]octan–3–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00417] (S)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–metoxipirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00418] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00419] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpiperidin–4–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00420] (S)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoropirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00421] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2– tiomorfolina 1,1–dióxido etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00422] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpiperidin–4–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00423] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(8–Oxa–3–azabiciclo[3,2,1]octan)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00424] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00425] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00426] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00427] 7–(2–(azetidin–1–il)etoxi)–N–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00428] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(piperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00429] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–hidroxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00430] 7–(3–amino–2,2–difluoropropoxi)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00431] 7–(azetidin–3–iloxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00432] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(morfolin–2–ilmetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00433] (R)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoropirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00434] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00435] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–morfolinoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00436] (R)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipirrolidin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00437] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00438] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(4–hidroxipiperidin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00439] (S)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipirrolidin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00440] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(4–etilpiperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00441] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–oxopiperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00442] 7–(1,4–diazepan–1–il)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00443] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1*H*–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00444] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00445] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1H–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00446] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–metil–1H–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00447] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(5–metil–1H–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00448] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–metil–4H–1,2,4–triazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00449] 7–(2,3–dihidroxipropoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00450] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00451] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1–metil–1*H*–pirazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00452] *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(5–((dimetilamino)metil)furan–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00453] (R)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoropirrolidin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00454] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00455] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoroazetidin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00456] 7–(2–(dimetilamino)etil)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00457] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(3–metoxiazetidin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00458] 7–((Dimetilamino)metil)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00459] 7–((dimetilamino)metil)–*N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00460] *N*–(3–yodo–1–((2–metiltiazol–5–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00461] *N*–(3–ciclopropil–1–((5–metil–1,3,4–tiadiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00462] *N*–(3–ciclopropil–1–((2–metiloxazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00463] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(pirimidin–5–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00464] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(6–metilpiridin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00465] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–(4–metilpiperazin–1–il)propil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00466] *N*–(3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00467] *N*–(3–bromo–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00468] *N*–(3–metoxi–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00469] *N*–(3–etil–1–(tiazol–2–ilmetil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00470] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00471] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00472] *N*–(3–etil–1–(tiazol–2–ilmetil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00473] *N*–(3–etil–1–((4–metiltiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00474] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00475] *N*–(3–etil–1–((2–metiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00476] *N*–(3–etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00477] *N*–(3–ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00478] *N*–(3–ciclopropil–1–((2–metiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00479] *N*–(3–etil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00480] *N*–(3–ciclopropil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00481] *N*–(3–ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida;

[00482] 7–(2–acetamidoetiltio)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00483] *N*–(3–ciclopropil–1–((5–hidroxi–6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00484] 7–(Benciloxi)–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00485] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–hidroxiimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00486] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(metiltio)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00487] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(2–(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00488] *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(2–hidroxietoxi)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida;

[00489] 7–bromo–*N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida; y

[00490] sus sales farmacéuticamente aceptables. Se hace particular mención de sales de clorhidrato (incluyendo sales de clorhidrato, diclorhidrato y triclorhidrato) de los compuestos antes mencionados.

EJEMPLOS

[00491] Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos más abajo, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Alpha, Aesar, TCI, Maybridge u otros proveedores apropiados y se usaron sin ulterior purificación a menos que se indique otra cosa. Se compraron tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, dimetilformamida (DMF) y dioxano de Aldrich en botellas Sure/Seal™ y se usaron tal como se recibieron.

[00492] Las reacciones establecidas más abajo se realizaron, en general, a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca otra cosa) en solventes anhidros y los frascos de reacción se equiparon típicamente con septos de goma para la introducción

de sustratos y reactivos por medio de jeringa. Los objetos de vidrio se secaron en el horno y/o se secaron con calor o se secaron bajo una corriente de nitrógeno seco.

[00493] La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Diax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o columna en fase inversa C–18 o en un cartucho de sílice SepPak (Waters) o usando cromatografía flash en columna de gel de sílice convencional.

[00494] Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los siguientes significados:

AcOH	Ácido acético
Ag_2CO_3	Carbonato de plata
APCI	Ionización química a presión atmosférica
Boc	*ter*–butoxicarbonilo
CBr_4	Tetrabromuro de carbono
CH_3CN	Acetonitrilo
$CHCl_3$	Cloroformo
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
DCE	1,2–Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	*N*,*N*–Dimetilacetamida
DMF	*N*,*N*–Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et_2O	Éter dietílico
Et_3N	Trietilamina
Et_3SiH	Trietilsilano
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
GF/F	Filtro de filtro de vidrio
HATU	Hexafluorofosfato de (2–(7–Aza–1H–benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametiluronio)

HCHO	Formaldehído
HCl	Cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
IPA	Alcohol isopropílico
K_2CO_3	Carbonato de potasio
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio (también conocida como hexametildisilazida de litio)
MeOH	Metanol
MTBE	Éter *ter*–butil–metílico
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
$Na_2SO_4,10H_2O$	Sulfato de sodio decahidrato
$NaBH(OAc)_3$	Triacetoxiborhidruro de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4OH	Hidróxido de amonio
NMP	*N*–Metilpirrolidona
P_2S_5	Pentasulfuro de fósforo
$Pd(PPh_3)_4$:	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
$PdCl_2$(dppf)*dcm	Complejo de dicloruro de 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano
PMB	4–metoxibencilo
t–BuOH	ter–Butanol
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo A

Ensayo de cFMS quinasa

[00495] La capacidad de los compuestos de la fórmula **I** para inhibir cFMS se determinó por medio del siguiente ensayo. La actividad enzimática de cFMS se midió usando la tecnología de ensayo LANCE® *Ultra* TR–FRET de PerkinElmer (Waltam, MA). Las mezclas de incubación contenían lo siguiente: 50 mM de NaHEPES, pH 7,3, 10 mM de $MgCl_2$, 0,5 mM de $MnCl_2$, 0,01% de Triton X–100, 1 mM de DTT, 1% de DMSO, 10 µM de ATP, 25 nM de LANCE® *Ultra* ULight™–poly GAT y 0,5 nM de cFMS en un volumen total de 10 µL. La concentración de compuestos de la fórmula **I** varió en series de dilución de 10 puntos, de tres veces, siendo 10.000 nM típicamente la dosis más alta. Se llevaron a cabo incubaciones en placas blancas ProxiPlate™–384 Plus (PerkinElmer) a 22 °C durante 20 minutos, después de añadir 10 µL de una solución de neutralización/detección con 1x LANCE® Detection Buffer, 2 nM de LANCE® Eu–W1024 Anti–fosfotirosina (PY20) y 36 mM de EDTA. Después de 60 minutos más de incubación a 22 °C, la placa de ensayo se leyó en un lector EnVision™ 2103 Multilabel Reader (PerkinElmer) usando una longitud de onda de excitación de 340 nm y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. Se calculó el porcentaje de control (POC) usando la siguiente ecuación:

$$POC = 100\left[\frac{Em665_{muestra} - AvgEm665_{antecedente}}{AvgEm665_{no\ inhibido} - AvgEm665_{antecedente}}\right]$$

[00496] Un modelo logístico estándar de 4 parámetros se fijó para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición, definiendo IC_{50} como la concentración de inhibidor que da 50 POC.

[00497] La Tabla A provee valores de IC_{50} promedio para compuestos de la invención cuando se prueban en este ensayo.

Tabla A

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
1	112,0
2	117,9
3	57,9
4	42,0
5	137,0
6	515,8
7	3066,9
8	3002,7
9	454,9
10	395,4
11	4876,5
12	903,2
13	2558,8
14	3844,8
15	138,2
16	145,1
17	1396,9
18	1136,4
19	860,1
20	1037,9
21	2907,5
22	2256,2
23	141,2
24	409,9
25	1973,5
26	4910,5
27	100,8
28	176,2

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
29	555,6
30	191,3
31	333,1
32	341,5
33	286,8
34	688,5
35	488,2
36	554,6
37	725,3
38	98,3
39	331,8
40	358,5
41	931,9
42	275,1
43	395,7
44	232,6
45	172,1
46	264,6
47	310,6
48	426,4
49	738,2
50	348,1
51	430,1
52	134,6
53	1617,8
54	1253,3
55	936,5
56	313,5

Ej. N.°	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
57	1611,6
58	492,1
59	250,1
60	391,2
61	95,1
62	92,8
63	94,7
64	121,9
65 Etapa C	283,7
65 Etapa D	93,6
66	591,8
67	1721,2
68	1215,7
69	1718,9
70	977,1
71	621,2
72	102,3
73	1229,0
74	157,6
75	106,8
76	266,9
77 Etapa B	497

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
77 **Etapa C**	149,8
78	82,5
79	120,4
80	184,6
81	163,7
82	172,6
83	305,2
84	188,2
85	379,9
86	876,7
87	167,7
88	141,0
89	155,9
90	163,5
91	183,3
92	193,5
93	198,2
94	219,3
95	238,7
96	267,7
97	271,3
98	497,2
99	325,9
100	558,4
101	703,3
102	276,2

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
103	192,4
104	380,0
105	187,4
106	141,2
107	371,1
108	87,9
109	96,6
110	184,6
111	152,3
112	170,5
113	218,7
114	91,4
115	204,9
116	173,7
117 Etapa A	633
117 Etapa B	462,7
118	235,8
119	232,2
120	522,6
121	929,2
122	280,0
123	72,8
124	155,8
125	141,1

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
126	278,4
127	157,4
128	217,3
129	6551,3
130	2135,6
131	1893,7
132	4121,9
133	183,3
134	449,3
135	1171,4
136	400,6
137	54,6
138	274,8
139	137,5
140	108,4
141	32,7
142	1563,4
143	711,3
144	276,2
145	178,8
146	102,4
147	123,0
148	259,5
149	200,7
150	136,1
151	148,5
152	79,5
153	118,3

Ej. N.º	Enzima cFMS IC_{50} (nM)
154	131,7
155	217,8
156	86,75
157	493,5
158	227,05
159	18,5
160	90,4
161	753,2
162	74,4

Ejemplo B

Modelo de hueso osteolítico

[00498] Las metástasis óseas de los carcinomas son las neoplasias más comunes del hueso. Este modelo se desarrolló para analizar compuestos de la fórmula **I** en un modelo de hueso osteolítico para determinar la capacidad de los compuestos de la fórmula **I** para inhibir la osteólisis. En breves palabras, las células de carcinoma mamario de rata se resuspendieron en PBS (Ca^+, Mg^+) a razón de 3,0 x 10^6 células/mL. Las ratas Sprague Dawley se colocaron bajo isofluorano y se realizó una pequeña incisión en la piel cerca de la articulación de la rodilla. Para garantizar el mínimo daño tisular, se realizó una disección roma de la tibia usando aplicadores con punta de algodón, estéril. Se usó un taladro de hueso para perforar la tibia proximal y exponer la médula. Las células se inyectaron (10 µL/animal) en la médula usando una jeringa Hamilton de 25 µL y el sitio de inyección se selló usando una cera de hueso. El sitio de incisión se cerró usando pinzas de herida estériles y los animales se colocaron de nuevo en las jaulas con lecho para la recuperación. Los animales se dosificaron y controlaron una vez por día durante 14 días. Se

evaluó alodinia mecánica en el día 0 y 14. Quince días después de las inyecciones en la tibia, los animales se sacrificaron y se amputó el miembro inyectado y se colocaron en 10% de NBF. El análisis radiográfico de las tibias fijadas con formalina se realizó para evaluar la osteólisis.

[00499] Se demostró o se demostrará que los compuestos descriptos en la presenten son efectivos en este modelo.

Ejemplo C

Modelo de artritis inducida con adyuvante (AIA)

[00500] La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica discapacitante que destruye progresivamente las articulaciones periféricas. El modelo de artritis inducido con adyuvante de rata se usó para examinar la capacidad de compuestos de la fórmula **I** para inhibir la inflamación de la articulación, medida por edema de tobillo e histología y resorción ósea.

[00501] Animales

[00502] Se aclimataron ratas de Lewis macho (7–9 semanas de edad; 8 por grupo para artritis, 4 por grupo para control normal) durante 7 días después de la llegada.

[00503] Protocolo experimental

[00504] Los animales aclimatados se aleatorizaron en grupos por peso corporal y luego se anestesiaron con isoflurano y amina lipoidal dada (LA) en adyuvante de Freund completo (inyección de 100 µL de 6,5 mg LA, administración intradérmica en la base de la cola, Día 0). Se tomaron mediciones de calibre de las articulaciones del tobillo derecho e izquierdo normales (preenfermedad) en el día 7 después de la inyección con adyuvante. En el día 8, la dosificación comenzó en los grupos de tratamiento con vehículo y compuesto. El tratamiento con metotrexato (0,075 mg/kg) comenzó el día 0 antes de la inyección con adyuvante. Los animales recibieron tratamiento con dosis diarias orales en los días 1–18 del compuesto de ensayo (10, 30 o 100 mg/kg) y fue bien tolerado en todas las dosis administradas. Las ratas se pesaron en los días 0, 4 y 8–

14 y se tomaron mediciones de calibre de los tobillos en los días 7 y 9–18. Los pesos corporales finales y las mediciones con calibre de los tobillos y patas se tomaron en el día 18. En el día 18, los animales se sacrificaron, se extirparon ambas patas traseras y se pesaron las patas traseras. Las patas se analizaron por tomografía microcomputada (μCt) y luego se colocaron en formalina para los análisis histopatológicos. También se extirparon los bazos, se pesaron y colocaron en formalina para los análisis histopatológicos.

[00505] Se demostró o se demostrará que los compuestos descriptos en la presenten son efectivos en este modelo.

Ejemplo D

Ensayo basado en células cFMS

[00506] La capacidad de los compuestos de la fórmula **I** para inhibir la activación de cFMS en las células se determinó por el siguiente ensayo. Las células THP–1 (línea celular de leucemia monocítica aguda humana) se privaron de suero durante 4 horas antes del tratamiento con compuestos de la fórmula **I** durante 1 hora. La concentración de los compuestos de la fórmula **I** varió sobre una serie de dilución de 3 veces de 9 puntos, 5.000 nM es normalmente la dosis más alta. El cultivo celular y el tratamiento se realizaron en un incubador con 5% de CO_2 humidificado 37 °C. Las células tratadas se estimularon con 250 ng/mL de MCSF humana recombinante durante 1 minuto para inducir la activación de cFMS. Las células se lisaron en una manera que conserva fosfoproteínas y el lisado se analizó por ELISA (R&D Systems, Fosfo–M–CSF **R** DuoSet humano IC DYC3268), en el que la proteína de cFMS total del lisado se captura y se detectan los residuos de fosfotirosina de cFMS. Una curva estándar, realizada usando proteína de fosfo–M–CSF R purificada se usó para cuantificar fosfo–c–FMS en pocillos tratados con compuesto. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó para la curvas de dosis de inhibidor –respuesta, la IC_{50} se define como la concentración del inhibidor que da 50 POC.

Ejemplo E

Ensayo celular fosfo PDGFR LICOR

[00507] Los compuestos se analizaron para determinar la inhibición de la beta fosforilación del PDGFR en la línea celular de fibroblastos humanos HS27. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos, luego se incubaron durante la noche en un incubador de 37 °C/5% CO_2. El día siguiente, las células se trataron durante una hora con diluciones del compuesto de ensayo. Después de la estimulación con ligando PDGF–BB durante 10 minutos, las células se lavaron con PBS y se fijaron en 3,7% de formaldehído en PBS durante 10 minutos. Esto fue seguido por el lavado en PBS/0,2% de Triton X–100 y se permeabiliza en 100% de MeOH durante 10 minutos. Las células se incubaron en buffer de bloqueo durante 1 hora. Los anticuerpos para PDGFRβ fosforilado y ERK total, se añadieron a las células y se incubaron durante 3 horas. Después del lavado con PBS/0,2% de Triton X–100, las células se incubaron con anticuerpos secundarios marcados con fluorescencia durante una hora adicional. Las células luego se lavaron con PBS y se analizaron para determinar la fluorescencia en ambas longitudes de onda usando el sistema de imágenes infrarrojo Odissey (LI–COR Biosciences). La señal de PDGFR fosforilada se normalizó a la señal de ERK total. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó para la curvas de dosis de inhibidor–respuesta, la IC_{50} se define como la concentración del inhibidor que da 50 POC.

Ejemplo F

Ensayo basado en células c–Kit

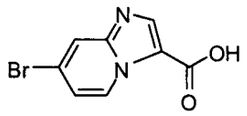
[00508] La capacidad de los compuestos de la fórmula **I** para inhibir la activación de c–Kit en las células se determinó por el siguiente ensayo. Las células M–07e (línea celular de leucemia megacarioblástica aguda humana) se privaron de suero durante 4 horas antes del tratamiento con los compuestos de la fórmula **I** durante 1 hora. La concentración de los compuestos de la fórmula **I** varió en una serie de diluciones 3 veces, de 9 punto, 5,000 nM normalmente es la dosis más alta. Se realizaron el cultivo celular y el tratamiento en un incubador humidificado 37 °C, 5% de CO_2.

Las células tratadas se estimularon con 150 ng/ml de SCF humana recombinante durante 4 minutos para inducir la activación de c–Kit. Las células se lisaron de una manera que preserva las fosfoproteínas y el lisado se analizó por ELISA (R&D Systems, Phosfo–SCF R ***DuoSet*** humano IC DYC3527), en el que la proteína de c–Kit total en el lisado se captura y se detectan los residuos de fosfotirosina de c–Kit. Se usó una curva estándar, realizada usando fosfo–SCF R proteína purificada, para cuantificar en pocillos tratados con el compuesto fosfo–c–Kit. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó para la curvas de dosis de inhibidor –respuesta, la IC_{50} se define como la concentración del inhibidor que da 50 POC.

Preparación de intermediarios sintéticos utilizados en los Ejemplos

Preparación A

Ácido 7–bromoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico



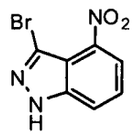
[00509] Etapa A: Preparación de 7–bromoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 4–Bromopiridin–2–amina (10,0 g, 0,06 mol) se mezcló con etanol (50 mL) en un recipiente de reacción, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Una solución de 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 222 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 °C bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (500 mL) y solución de bicarbonato de sodio (200 mL) y se agitó hasta disolver. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo luego con acetato de etilo (100 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones

que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar 7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo (15 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

[00510] Etapa B: Preparación de ácido 7–bromoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico: 7–bromoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (15 g, 56 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3 g, 71,4 mmol) se mezclaron con una mezcla 1:2:1 de tetrahidrofurano/etanol/agua (560 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío para dar una goma amarilla. Se añadieron agua (300 mL) y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se enfrió en un baño de agua helada antes de ajustar el pH a 3 usando ácido sulfúrico 2 N. El producto precipitó, se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua (50 mL), luego se secó al vacío para dar ácido 7–bromoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (8,3 g) en forma de un sólido blanquecino.

Preparación B

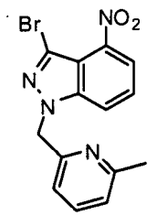
3–Bromo–4–nitro–1*H*–indazol



[00511] Acetato de sodio (52,8 g, 644 mmol) y 4–nitro–1*H*–indazol (100 g, 613 mmol) se mezclaron con ácido acético (1000 mL) y cloroformo (1000 mL) en un recipiente de 4 bocas de 5 litros con agitación mecánica. Una solución de bromo (103 g, 644 mmol) en ácido acético (120 mL) se añadió durante aproximadamente 3,5 horas, mientras se mantenía la temperatura a menos de 21 °C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (2000 mL) al residuo. Los sólidos amarillos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 1000 mL). Los sólidos se secaron al aire en el filtro y luego al vacío a 40 °C para dar el producto deseado (129 g) en forma de un sólido amarillo.

Preparación C

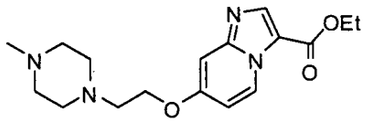
3–Bromo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol



[00512] A una solución agitada de 3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación B; 40 g, 165 mmol) en DMF anhidra (320 mL) se añadió a temperatura ambiente carbonato de potasio (45,7 g, 331 mmol). El clorhidrato de 2–(clorometil)–6–metilpiridina (31 g, 174 mmol) se añadió en porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en agua (800 mL) y cloruro de metileno (1000 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo luego con cloruro de metileno (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para dar un sólido marrón. El producto crudo se trituró con éter (400 mL) y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron al vacío para obtener el producto deseado en forma de un sólido marrón (46 g).

Preparación D

7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo

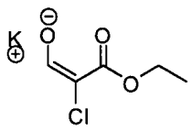


[00513] 2–cloro–3–etoxi–3–oxoprop–1–en–1–olato de potasio (120 g, 635 mmol) se suspendió (mediante agitación magnética vigorosa) en 1800 mL de éter y el ácido sulfúrico 6 N (53 mL, 317 mmol) se añadió lentamente. La suspensión menos acuosa se muestreó periódicamente en cuanto a acidez. El agua adicional (100 mL) se añadió para ayudar a la separación de las fases. Cuando el pH de la fase menos acuosa cayó a menos de 3, la fase de éter se separó. La fase acuosa luego se extrajo con éter (200 mL). Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y sulfato de

magnesio durante 10 minutos. La solución se filtró y se concentró a presión reducida, no excediendo la temperatura los 20 °C. Se obtuvo un semisólido blanquecino (100 g). Esto se disolvió en etanol absoluto (800 mL). 4–(2–(4–Metilpiperazin–1–il)etoxi)piridin–2–amina (Preparación F; 75 g, 317 mmol) se añadió y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 65 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la suspensión resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con THF, se recolectaron por filtración y luego se secaron al vacío. El material (una sal de HCl) se mezcló con agua (1 L) y etanol (500 mL). El bicarbonato de sodio (50 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 18 horas. La suspensión se evaporó hasta sequedad al vacío. Los sólidos se extrajeron con un gran volumen de acetato de etilo (4L) y THF (1L) hasta no extraer más producto. La solución orgánica luego se secó con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. El material se trituró con éter (500 mL) y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para obtener el producto deseado (86,2 g) en forma de un sólido blanquecino.

Preparación E

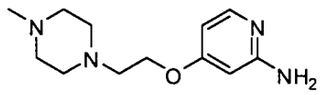
(E)–2–cloro–3–etoxi–3–oxoprop–1–en–1–olato de potasio



[00514] Una mezcla de 2–cloroacetato de etilo (220,8 g; 1802 mmol) y formiato de etilo (133,5 g; 1802 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de t–butóxido de potasio (202,2 g; 1802 mmol) en éter diisopropílico (2000 mL) a 0 °C (manteniendo la temperatura <20 °C) con agitación mecánica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropílico (500 mL) y acetonitrilo (2 x 1500 mL). El material se secó al vacío para dar el producto (270 g) que se usó sin ulterior purificación.

Preparación F

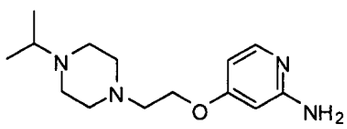
4–(2–(4–Metilpiperazin–1–il)etoxi)piridin–2–amina



[00515] Hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 43,56 g; 1089 mmol) se añadió a un recipiente de reacción de 3 litros bajo nitrógeno. Se unió un agitador mecánico y una termocupla. Diglime seco (400 mL) se añadió. Una solución de 2–(4–metilpiperazin–1–il)etanol (157 g; 1089 mmol) en diglime (450 mL) se añadió lentamente con agitación. La mezcla se agitó con calentamiento hasta 40 °C durante 1 hora. 4–cloropiridin–2–amina (70,0 g; 544,5 mmol) se añadió en forma de un sólido. La mezcla se calentó hasta 80 °C con agitación hasta que cesó la efervescencia. La temperatura se incrementó hasta 157 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua (500 mL). THF (1000 mL) se añadió seguido de cloruro de sodio (suficiente para saturar la fase acuosa). Las fases se separaron y la fase acuosa luego se extrajo con THF (3 x 800 mL). Se añadió agua adicional según lo requerido para ayudar a la separación de las fases. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (1000 g) durante 16 horas y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para eliminar la mayoría del THF. La solución se filtró a través de Celite® para eliminar las partículas finas enjuagando con diglime. El diglime se eliminó al vacío (10 mm Hg de vacío, elevando la temperatura del baño hasta 60 °C). El residuo se colocó a alto vacío durante 1 hora y luego se trituró con éter (400 mL). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron al vacío para dar el producto (100,4 g) en forma de un sólido blanquecino.

Preparación G

4–(2–(4–Isopropilpiperazin–1–il)etoxi)piridin–2–amina

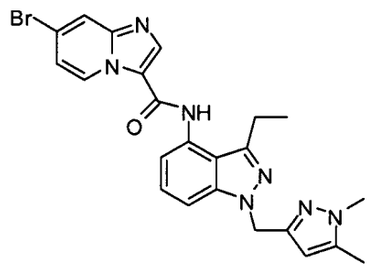


[00516] Hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 21,00 g; 525 mmol) se añadió a un recipiente de 4 bocas (2 L) bajo nitrógeno con agitador mecánico, condensador, termocupla y embudo de adición unido. Diglime

seco (450 mL) se añadió. Una solución de 2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etanol (90,45 g; 525 mmol) en diglime (150 mL) se añadió lentamente con agitación. La temperatura se elevó lentamente hasta 40 °C hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se dejó enfriar y se añadió 4–cloropiridin–2–amina (45,00 g; 350 mmol). La mezcla se calentó a 157 °C durante 16 horas y se dejó enfriar. Se añadió agua (300 mL) seguido de THF (750 mL). El cloruro de sodio se añadió (suficiente para saturar la fase acuosa). Las fases se separaron y la fase acuosa luego se extrajo con THF (3 x 600 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (600 g) durante 16 horas y luego se filtraron. El solvente se eliminó al vacío (8 mm Hg, temperatura del baño a 60 °C, para eliminar el diglime). El residuo se disolvió en THF (1000 mL) y se filtró (Celite) para eliminar algunas partículas finas. El solvente se eliminó al vacío para dar un aceite marrón pálido. El material se colocó a alto vacío. Se formó lentamente un sólido (aproximadamente 130 g). El éter (200 mL) se añadió y el material físicamente se rompió. El hexano (aproximadamente 200 mL) se añadió y los sólidos resultantes se agitaron mecánicamente para romperlos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron (hexano/éter 1:1). El material se secó al vacío para dar el producto deseado (38,4 g) en forma de un sólido de color.

Preparación H

7–bromo–*N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida

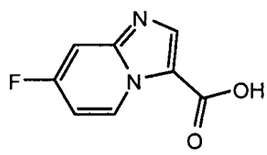


[00517] A una solución enfriada (baño de hielo/agua) de 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (1,16 g; 4,31 mmol) en THF anhidro (15 mL), bajo nitrógeno, se añadió LHMDS (1,0 M en THF; 4,22 mmol). Una solución de 7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–

carboxilato de metilo (0,50 g; 1,96 mmol) en DMA (5 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó con enfriamiento durante 2 horas y luego se añadió a un exceso de agua. La mezcla se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (3:97) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco.

Preparación I

Ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico



[00518] Etapa A: Preparación de 4–fluoropiridin–2–ilcarbamato de *ter*–*butilo*: A un recipiente de 2 litros, se cargó 2–cloro–4–fluoropiridina (20 g, 152 mmol), carbamato de *ter*–butilo (89 g, 760 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (1,39 g, 1,52 mmol), X–PHOS (2–(diciclohexilfosfino)–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenilo) (1,48 g, 3,10 mmol), carbonato de cesio (99 g, 588 mmol) y tetrahidrofurano (500 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Esta mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 7 horas. Se añadió otro equivalente de carbonato de cesio para completar la reacción (se calentó durante otras 7 horas). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se dividió en bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 4–fluoropiridin–2–ilcarbamato de *ter*–butilo en forma de un sólido amarillo pálido (22,6 g).

[00519] Etapa B: Preparación de 4–fluoropiridin–2–amina: A un recipiente de 1 litro, se añadió 4–fluoropiridin–2–ilcarbamato de *ter*–butilo (3,5 g, 16,5 mmol) y diclorometano (100 mL). La mezcla se enfrió hasta 0–5 °C usando un baño de hielo/agua. El ácido trifluoroacético (75 mL) se añadió

lentamente con agitación continua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío antes de dividir en bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio antes de concentrar al vacío para dar 4–fluoropiridin–2–amina en forma de un sólido amarillo pálido (1,76 g).

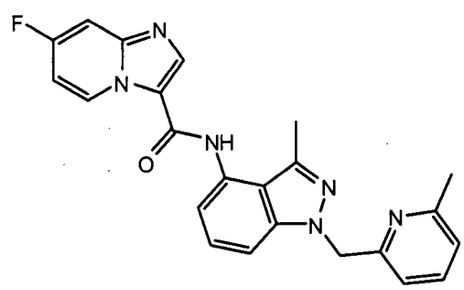
[00520] Etapa C: Preparación de 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 4–Fluoropiridin–2–amina (10,0 g, 48,0 mmol) se mezcló con etanol (40 mL) en un recipiente de reacción, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Una solución de 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 mL, solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (300 mL) y solución de bicarbonato de sodio (75 mL) y se agitó hasta disolver. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo luego con acetato de etilo (75 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (13 g).

[00521] Etapa D: Preparación de ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico: 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (8 g; 44,4 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) y agua (55 mL). Hidróxido de litio monohidrato (0,962 g; 22,9 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar tetrahidrofurano y etanol. El ácido clorhídrico 2 N se añadió a la mezcla para ajustar al pH 3. Se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico en forma de un sólido

blanco (6,3 g).

Preparación J

7–fluoro–*N*–(3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00522] Etapa A: Preparación de 3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: Un recipiente de base redonda seco de 100 mL equipado con un condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno se cargó con 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (Ejemplo 142, Etapa B; 100 mg, 0,254 mmol), tri–o–tolilfosfina (15,4 mg, 0,051 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0,025 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno y se añadieron N,N–dimetilformamida anhidra (30 mL) y tetrametilestannano (0,04 mL, 0,28 mmol), seguido de trietilamina (0,04 mL, 0,30 mmol). El recipiente se desgasificó completamente bajo nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía preparativa en capa delgada de sílice con 2% de MeOH–DCM en forma de eluyente para obtener 56,8 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

[00523] Etapa B: Preparación de 3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Una suspensión de 3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (54 mg, 0,19 mmol) en EtOH absoluto (1,5 mL) se trató a temperatura ambiente con hidróxido de paladio sobre carbón el 10% (27 mg, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas y luego se filtró a través de un

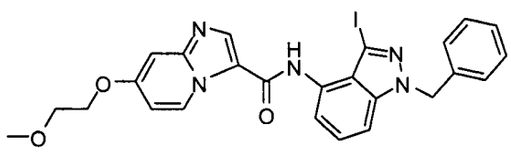
taco de celite, lavando con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto (36 mg) en forma de un aceite amarillo.

[00524] Etapa C: Preparación de 7–fluoro–*N*–(3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (Preparación I; 0,15 g, 0,84 mmol) en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra (4 mL) se trató con trietilamina anhidra (0,3 mL, 2,11 mmol). La mezcla se agitó hasta que la reacción se volvió homogénea. El cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (0,22 g, 0,89 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En un lapso de 5 minutos, se formó el precipitado anhidro y se requirió una vigorosa agitación. 3–Metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,19 g, 0,75 mmol) se añadió en forma de una solución 0,5 M en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración, lavando la torta filtrante con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para eliminar acetato de etilo. La solución restante se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se formó un precipitado marrón oscuro que se aisló por filtración para dar 7–fluoro–*N*–(3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido marrón (170 mg).

EJEMPLOS

Ejemplo 1

N–(1–Bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00525] Etapa A: Preparación de 2–cloro–4–(2–metoxietoxi)piridina: A un recipiente de 1 litro, se cargó 2–cloro–4–nitropiridina (100 g, 630,7 mmol) y 2–metoxietanol (746,8 mL, 9461 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se enfrió, con agitación, hasta 0 °C utilizando un baño de

hielo/agua. Ter–butóxido de potasio (81,95 g, 693,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se retiró el baño de hielo/agua y la mezcla se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2–cloro–4–(2–metoxietoxi)piridina en forma de un aceite dorado (115 g).

[00526] Etapa B: Preparación de 4–(2–metoxietoxi)piridin–2–amina: 2–cloro–4–(2–metoxietoxi)piridina (30,0 g; 159,9 mmol), X–PHOS (diciclohexil[2',4',6'–tris(1–metiletil)[1,1'–bifenil]–2–il]–fosfina) (3,03 g, 6,356 mmol) y Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,26 g; 2,468 mmol) se combinaron en un recipiente de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno seco. El tetrahidrofurano anhidro (150 mL) se añadió. La mezcla se desgasificó evacuando alternativamente el recipiente seguido de llenado con nitrógeno seco (tres veces). La mezcla se enfrió hasta 0–5 °C usando un baño de hielo/agua. Hexametildisilazida de litio (LHMDS) (325 mL, 325,0 mmol) se añadió por medio de embudo de adición manteniendo la temperatura a menos de 5 °C. Se retiró el baño de hielo/agua y la mezcla se calentó hasta reflujo (60–65 °C) durante 1,5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se ubicó un baño de hielo/agua. Ácido clorhídrico (2 N; 300 mL) se añadió con agitación, manteniendo la temperatura a menos de 30°C. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de separación con la adición de éter t–butilmetílico (MTBE) (300 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se alcalinizó por la adición de hidróxido de sodio (50%; 10 mL) y luego se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El heptano (300 mL) se añadió. La solución se concentró al vacío hasta aproximadamente un tercio del volumen inicial. Heptano (200 mL) se añadió. La posterior concentración dio como resultado la precipitación de los sólidos. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con heptano (100 mL). Los sólidos se secaron al vacío a 55 °C para dar 4–(2–metoxietoxi)piridin–2–amina en forma de un sólido blanquecino

(23,62 g).

[00527] Etapa C: Preparación de 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 4–(2–Metoxietoxi)piridin–2–amina (5,00 g; 29,7 mmol) se mezcló con etanol (20 mL) en un recipiente de reacción, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Una solución de 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 110 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón (9 g). El sólido se mezcló con acetato de etilo (200 mL) y solución de bicarbonato de sodio (50 mL) y se agitó hasta disolver. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo con acetato de etilo adicional (50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido marrón (7,0 g). El material se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo en forma de un sólido de color (3,77 g).

[00528] Etapa D: Preparación de ácido 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico: 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo (6,0 6g; 22,9 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) y agua (55 mL). Hidróxido de litio monohidrato (0,962 g; 22,9 mmol) se añadió. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 40 °C durante 22 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se agitó hasta volverse homogénea. Ácido clorhídrico (2 N) se añadió con agitación para ajustar hasta un pH de 3. La mezcla se enfrió con un baño de hielo/agua. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua (10 mL). El material se secó al vacío para dar ácido 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxílico en forma de un sólido blanco (4,90 g).

[00529] Etapa E: Preparación de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol: Una

solución de 4–nitro–1*H*–indazol (50,0 g; 306 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (600 mL) se enfrió hasta 5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación. El hidróxido de potasio en polvo (68,8 g; 1226 mmol) se añadió. Una solución de yodo (156 g; 613 mmol) en DMF (200 mL) se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 2 horas manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. Se añadió más yodo (39,0 g; 153,2 mmol) e hidróxido de potasio (17,2 g; 306,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de bisulfito de sodio (solución al 10%; 3300 mL) con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno de vacío a 40 °C. El material se disolvió en cloruro de metileno/metanol (10:1; 1,5 L) y se filtró a través de Celite® para eliminar impurezas orgánicas. La concentración de la solución al vacío dio 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol en forma de un sólido amarillo (75 g).

[00530] Etapa F: Preparación de 1–bencil–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol: 3–Yodo–4–nitro–1*H*–indazol (0,50 g; 1,73 mmol) se disolvió con agitación en dimetilformamida (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. El carbonato de potasio (0,478 g; 3,46 mmol) se añadió seguido de bromuro de bencilo (0,325 g; 1,90 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25 °C. La mezcla se añadió a agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL) con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y las fases se separaron. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío para dar 1–bencil–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol en forma de un aceite amarillo (456 mg).

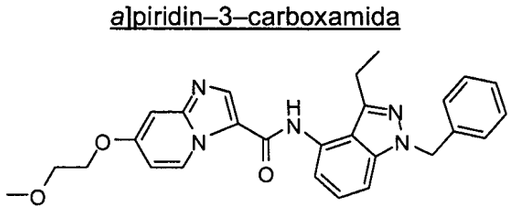
[00531] Etapa G: Preparación de 1–bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–amina: 1–Bencil–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (340 mg; 0,897 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (8 mL) y agua (2 mL). Cloruro de amonio (24 mg; 0,45 mmol) y hierro en polvo (501 mg; 8,97 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó con calentamiento hasta 75 °C bajo una atmósfera de

nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró a través de un taco de Celite. La solución se concentró a presión reducida para dar 1–bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–amina (313 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

[00532] Etapa H: Preparación de *N*–(1–bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: El ácido 7–(2–Metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (150 mg; 0,635 mmol) se suspendió en cloruro de metileno (2 mL), con agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Cloruro de oxalilo (0,698 mmol) se añadió como una solución 2 N en diclorometano (0,35 mL). Una cantidad catalítica de dimetilformamida (1 gota) se añadió. La mezcla se agitó hasta que cesó la efervescencia (30 minutos). 1–Bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–amina (producto de la etapa G) (222 mg; 0,635 mmol) se añadió como una solución en diclorometano (2 mL). Diisopropiletilamina (213 mg; 0,29 mL; 1,65 mmol) se añadió y la mezcla se agitó bajo nitrógeno en un recipiente sellado durante 24 horas. Se formó una suspensión espesa. La mezcla se diluyó con éter dietílico (20 mL) y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con éter y agua y luego se secaron al vacío. Esto dio el producto deseado, *N*–(1–Bencil–3–yodo–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida, en forma de un sólido blanquecino (139 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 568,1 (M+H).

Ejemplo 2

N–(1–Bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00533] Etapa A: Preparación de 1–bencil–3–etil–4–nitro–1*H*–indazol: A una mezcla de 1–bencil–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (304 mg, 0,802 mmol) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas E–F) y complejo de dicloruro de 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (196 mg, 0,241

mmol) en dioxano (4,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añadió una solución de dietilzinc (1,6 mL, 1,60 mmol; 1 molar en hexano) con agitación magnética. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de dejar enfriar, se añadió metanol (1 mL) seguido de diclorometano (30 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 15–20% acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar 1–bencil–3–etil–4–nitro–1*H*–indazol (46 mg).

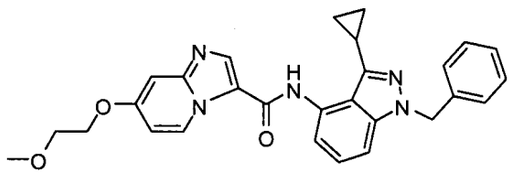
[00534] Etapa B: Preparación de 1–bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–amina: Una mezcla de 1–bencil–3–etil–4–nitro–1*H*–indazol (46,0 mg, 0,164 mmol), hierro en polvo (91,3 mg, 1,64 mmol) y cloruro de amonio (4,4 mg, 0,082 mmol) se agitó en una mezcla 4:1 de etanol y agua (5 mL) con calentamiento hasta 85 °C durante 60 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida. Acetato de etilo (4 mL) y trietilamina (1 mL) se añadieron y la mezcla se calentó durante 15 minutos a 85 °C. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, enjuagando con metanol, diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proveer 1–bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–amina en forma de un aceite (40 mg).

[00535] Etapa C: Preparación de *N*–(1–bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: A una suspensión magnéticamente agitada de ácido 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxílico (32,1 mg, 0,136 mmol) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas A–D) en dri diclorometano (1,5 mL), en un vial sellado, se añadió *N,N*–dimetilformamida seca (5 µL). La mezcla agitada se enfrió hasta 5 °C usando baño de hielo. Una solución de cloruro de oxalilo (86,8 µL, 0,174 mmol; 2 M en diclorometano) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 minutos, ocasionalmente dejando ventilar los gases resultantes. A la solución resultante se añadió 1–bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (40 mg, 0,159

mmol) y trietilamina (30,2 µL, 0,217 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano. El material luego se purificó con una segunda cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 8% de metanol en cloroformo con solución al 0,5% de hidróxido de amonio para proveer *N*–(1–bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (12 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 470,3 (M+H).

Ejemplo 3

N–(1–Bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00536] Etapa A: Preparación de 1–bencil–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 4–nitro–1*H*–indazol (1,00 g; 6,13 mmol) en DMF seca (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añadió carbonato de potasio (1,69 g; 12,3 mmol) y bromuro de bencilo (1,15 g; 6,74 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido marrón que era una mezcla de dos regioisómeros. El isómero deseado se separó por cromatografía en sílice (columna Biotage SNAP, 100 g), eluyendo con hexano/acetato de etilo (20:1 a 10:1 a 5:1). El regioisómeros deseado (N1) fue el primero en eluir. Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a presión reducida para dar 1–bencil–4–nitro–1*H*–indazol (730 mg) en forma de un sólido amarillo.

[00537] Etapa B: Preparación de 1–bencil–3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 1–bencil–4–nitro–1*H*–indazol (350 mg, 1,38

mmol) en ácido acético (5 mL), en un recipiente de reacción se añadió bromo (265 mg, 1,66 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C, con agitación magnética, durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar. Se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (suficiente para que la mezcla alcance pH 8). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con agua. El material se secó al vacío para dar 1–bencil–3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (455 mg).

[00538] Etapa C: Preparación de 1–bencil–3–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol: A un recipiente de reacción se añadió 1–bencil–3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (100 mg, 0,301 mmol), ácido ciclopropilborónico (33,6 mg, 0,391 mmol) y fosfato de potasio (192 mg, 0,903 mmol). Tolueno (1,5 mL) y agua (0,1 mL) se añadieron. La mezcla se purgó con argón durante 30 minutos. Acetato de paladio (II) (3,38 mg, 0,0151 mmol) y tri–ciclohexilfosfina (8,44 mg, 0,0301 mmol) se añadieron. El recipiente de reacción se purgó con argón y se selló. La mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con acetato de etilo y metanol seguido de concentración a presión reducida. El material se purificó por cromatografía preparativa en sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1). La banda que contenía el producto deseado se aisló y se concentró a presión reducida para dar 1–bencil–3–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol (60,5 mg).

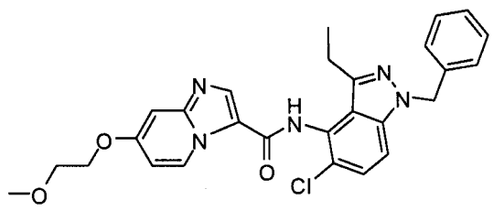
[00539] Etapa D: Preparación de 1–bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–amina: A un recipiente de reacción se añadieron 1–bencil–3–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol (60,0 mg, 0,205 mmol), hierro en polvo (114 mg, 2,05 mmol) y cloruro de amonio (10,9 mg, 0,205 mmol). Etanol (0,8 mL) y agua (0,2 mL) y la mezcla se calentó a 85 °C con agitación durante 60 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida. Acetato de etilo (0,8 mL) y trietilamina (0,2 mL) se añadieron y la mezcla se calentó a 60 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía preparativa, eluyendo con 3% de metanol en diclorometano, con solución al 0,5% de hidróxido de

amonio para dar 1–bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–amina (36 mg).

[00540] Etapa E: Preparación de *N*–(1–bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una suspensión helada agitada magnéticamente de ácido 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (29,5 mg, 0,125 mmol) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas A–D) en diclorometano (1 mL) se añadió *N,N*–dimetilformamida (5 µL) seguido de cloruro de oxalilo (79,7 µL, 0,159 mmol; solución 2 M en diclorometano). La mezcla se agitó en un vial sellado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El vial se ventiló ocasionalmente para permitir que los gases se fueran. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 1–bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–amina (35,0 mg, 0,133 mmol) en diclorometano seguido de trietilamina (27,8 µL; 0,199 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. Después se llevó a cabo la purificación eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1). La banda deseada se aisló y se concentró para dar *N*–(1–bencil–3–ciclopropil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (17,5 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 482,3 (M+H).

Ejemplo 4

N–(1–Bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



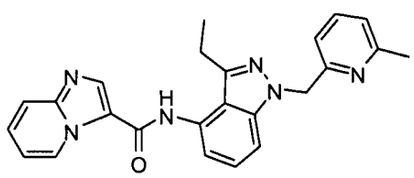
[00541] Etapa A: Preparación de 1–bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–amina: A un recipiente de reacción se añadió 1–bencil–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (20,0 mg, 0,0796 mmol) (preparado como en el Ejemplo 2, etapas A–B), *N*–clorosuccinimida (12,8 mg, 0,0955 mmol) y acetonitrilo (0,4 mL). El recipiente de reacción se selló y se calentó, con agitación magnética, a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16

horas. El solvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 5% de metanol en cloroformo con solución al 0,5% de cloruro de amonio. El producto de monocloración deseado, 1–bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (MS, APCI, m/z = 286,1, M+H) se aisló como componente de menor elución (8,7 mg).

[00542] Etapa B: Preparación de *N*–(1–bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una suspensión helada agitada magnéticamente de ácido 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (6,76 mg, 0,0286 mmol) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas A–D) en diclorometano (1 mL) se añadió *N,N*–dimetilformamida (1 µL) seguido de cloruro de oxalilo (18,3 µL, 0,0365 mmol; solución 2 M en diclorometano). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente con ventilación ocasional para evacuar los gases. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 1–bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (8,70 mg, 0,0304 mmol) como una solución en diclorometano (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 60 minutos y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar *N*–(1–bencil–5–cloro–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5,4 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 504,3 (M+H).

Ejemplo 5

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



[00543] Etapa A: Preparación de 2–(bromometil)–6–metilpiridina: A una solución helada de (6–metilpiridin–2–il)metanol (400 mg, 3,25 mmol) en diclorometano (16 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añadió

trifenilfosfina (1278 mg, 4,87 mmol) y tetrabromuro de carbono (1616 mg, 4,87 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 2–4% de metanol en diclorometano para dar 2–(bromometil)–6–metilpiridina en forma de un aceite (402 mg).

[00544] Etapa B: Preparación de 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (172 mg, 0,596 mmol) (preparada como en el Ejemplo 1, etapa E) en N,N–dimetilformamida seca (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añadió 2–(bromometil)–6–metilpiridina (122 mg, 0,656 mmol) y carbonato de potasio (165 mg, 1,19 mmol) con agitación magnética. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa en sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (213 mg).

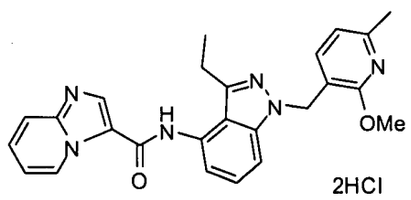
[00545] Etapa C: Preparación de 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: A un recipiente de reacción se añadió 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (216 mg, 0,548 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (156 mg, 1,64 mmol). Isopropanol (2 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadieron. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 20 minutos. Trietilamina (229 µL, 1,64 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (44,8 mg, 0,0548 mmol) se añadieron. El vial se selló y la mezcla se calentó a 90–100 °C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con acetato de etilo. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (30 mL) y se lavó con agua (10 mL). La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol en forma de un aceite (141 mg).

[00546] Etapa D: Preparación de 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Una mezcla de 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (161 mg, 0,547 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (38,4 mg, 0,0547 mmol) se agitó en metanol (3 mL) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (142 mg).

[00547] Etapa E: Preparación de *N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una suspensión agitada de ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (36,5 mg, 0,225 mmol) en diclorometano (0,6 mL) se añadió *N*,*N*–dimetilformamida. Cloruro de oxalilo (84,5 µL, 0,169 mmol) se añadió y la mezcla se agitó en un recipiente sellado con enfriamiento con hielo. El enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas con ventilación ocasional para dejar escapar los gases. Diisopropiletilamina (21,6 µL, 0,124 mmol) y 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina (30 mg, 0,113 mmol) se añadieron. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio. Una segunda purificación eluyendo con 5% de metanol en acetato de etilo con solución al 0,5% de hidróxido de amonio se llevó a cabo para proveer *N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (12,5 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 411,3 (M+H).

Ejemplo 6

Diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00548] Etapa A: Preparación de 2–metoxi–6–metilnicotinato de metilo: A una mezcla agitada de ácido 2–hidroxi–6–metilnicotínico (5,00 g, 32,7 mmol) en cloroformo (160 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de plata (9,00 g, 32,7 mmol) y yoduro de metilo (6,11 mL, 98,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2–metoxi–6–metilnicotinato de metilo (5,60 g) que se usó sin purificación.

[00549] Etapa B: Preparación de (2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metanol: Una solución de 2–metoxi–6–metilnicotinato de metilo (5,60 g, 30,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (155 mL, 30,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió en un baño de hielo. Hidruro de litio y aluminio (1,23 g, 30,9 mmol) se añadió como una suspensión en tetrahidrofurano y la mezcla se agitó con enfriamiento en un baño de hielo durante 75 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (30 mL). Un poco de Celite® se añadió seguido de sulfato de sodio decahidrato para neutralizar. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar (2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metanol (4,7 g) que se usó sin purificación.

[00550] Etapa C: Preparación de 3–(bromometil)–2–metoxi–6–metilpiridina: A una solución de (2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metanol (4,7 g, 30,7 mmol) en diclorometano (150 mL) se añadió trifenilfosfina (12,1 g, 46,0 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Tetrabromuro de carbono (15,3 g; 46,0 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna en sílice, eluyendo con diclorometano/hexanos (1:1) para dar 3–(bromometil)–2–metoxi–6–metilpiridina (2,0 g).

[00551] Etapa D: Preparación de 3–yodo–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: Una mezcla de 3–(bromometil)–2–metoxi–6–metilpiridina (500 mg, 2,314 mmol) y 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (668,8 mg, 2,314 mmol) (preparado como en el Ejemplo 1, etapa E) se disolvió en N,N–dimetilformamida seca (11,6 mL) con agitación bajo una atmósfera de

nitrógeno. El carbonato de potasio (479,7 mg, 3,471 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3–yodo–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (1,0 g) que se usó sin purificación.

[00552] Etapa E: Preparación de 1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: Una solución de 3–yodo–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (982 mg, 2,31 mmol) en una mezcla 4:1 de alcohol isopropílico/tetrahidrofurano (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón. Se burbujeó argón a través de la solución durante 20 minutos. Trietilamina (968 µL, 6,94 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (189 mg, 0,231 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (659 mg, 6,94 mmol) se añadieron a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se filtró a través de Celite®, enjuagando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El material se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 15–20% de acetato de etilo en hexanos para dar 1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (395 mg).

[00553] Etapa F: Preparación de 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: 1–((2–Metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (395 mg, 1,22 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón (171 mg, 0,244 mmol; 20%) se añadieron a un recipiente de hidrogenación. Metanol (6 mL) se añadió junto con una pequeña cantidad de diclorometano. El recipiente de reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno antes de agitar en un aparato Parr bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, enjuagando con

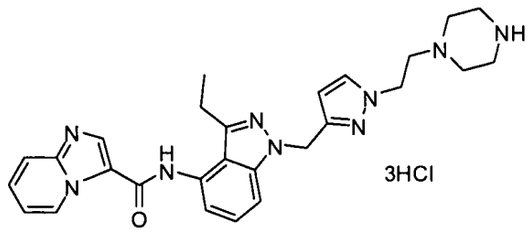
metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio. Después se llevó a cabo la purificación usando cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 1% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio para proveer 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (108 mg). Se aisló un poco de material donde el grupo nitro no se había reducido por completo (186 mg). Este material se disolvió en etanol (3 mL). Hierro en polvo (318 mg; 5,70 mmol) y cloruro de amonio (15,2 mg; 0,285 mmol) se añadieron y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio enjuagando con etanol. La solución se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano con solución al 0,25% de hidróxido de amonio para proveer 108 mg más de 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina.

[00554] Etapa G: Preparación de diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (118 mg, 0,729 mmol) se añadió a una mezcla de diclorometano (4 mL) y cloruro de tionilo (1 mL; 13,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. A este material se añadió 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina suspendida en tetrahidrofurano (4 mL) y 1,2–dicloroetano (4 mL). La mezcla se calentó con agitación a 75 °C durante 30 minutos bajo una atmósfera inerte. Después de dejar enfriar, la mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) en un embudo de separación. La solución se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía en columna en sílice, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio para dar *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–

a]piridin–3–carboxamida (57,6 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 441,2 (M+H). Una parte de este material (8,5 mg) se convirtió en la sal de diclorhidrato: diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida disolviendo en una mezcla de metanol y diclorometano seguido de adición de 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. La eliminación del solvente a presión reducida dio la sal deseada (9,9 mg).

Ejemplo 7

Triclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((1–(2–(piperazin–1–il)etil)–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00555] Etapa A: Preparación de *N*–(1–((1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 39, Etapa H.

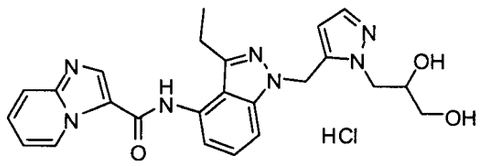
[00556] Etapa B: Preparación de 4–(2–(3–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)–1*H*–pirazol–1–il)etil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo: A una solución de *N*–(1–((1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40,0 mg; 0,104 mmol) en DMF seca (0,5 mL) se añadió 4–(2–bromoetil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (30,4 mg; 0,104 mmol) e hidróxido de cesio hidratado (17,4 mg; 0,104 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró, lavando con metanol y acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo (una mezcla de dos regioisómeros) se purificó por cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El isómero deseado 4–(2–(3–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)–1*H*–pirazol–1–il)etil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo se aisló (21,5 mg) junto con un

poco del isómero alternativo.

[00557] Etapa C: Preparación de triclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((1–(2–(piperazin–1–il)etil)–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 4–(2–(3–((3–etil–4–(imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamido)–1H–indazol–1–il)metil)–1H–pirazol–1–il)etil)piperazin–1–carboxilato de ter–butilo (21,5 mg; 0,0360 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano. Una solución de hidróxido de amonio se añadió para neutralizar. El material se purificó por cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio. El producto aislado se disolvió en una mezcla de metanol y acetato de etilo y se trató con cloruro de hidrógeno (1 mL; 2 M en éter). La eliminación del solvente a presión reducida seguido de al vacío dio triclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((1–(2–(piperazin–1–il)etil)–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (9,5 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 498,3 (M+H).

Ejemplo 8

Clorhidrato de *N*–(1–((1–(2,3–dihidroxipropil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



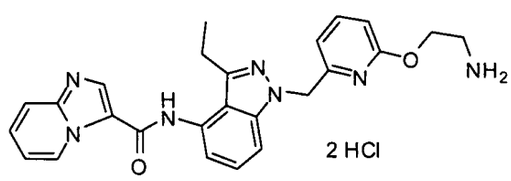
[00558] Etapa A: Preparación de *N*–(1–((1–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de *N*–(1–((1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,104 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (0,5 mL) se añadió 4–(bromometil)–2,2–dimetil–1,3–dioxolano (20,2 mg, 0,104 mmol) e hidróxido de cesio hidratado (17,4 mg, 0,104 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura

ambiente, se filtró, lavando con metanol y acetato de etilo y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El producto aislado (22,5 mg) era una mezcla 7:3 de dos regioisómeros, *N*–(1–((1–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida y *N*–(1–((1–(2,3–dihidroxipropil)–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida. Este material se continuó en la siguiente etapa como una mezcla.

[00559] Etapa B: Preparación de clorhidrato de *N*–(1–((1–(2,3–dihidroxipropil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de la mezcla obtenida de la Etapa A (22,5 mg; 0,0450 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4–dioxano; 0,5 mL; 2 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se neutralizó con la adición de solución de hidróxido de amonio. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio. El isómero deseado se aisló, se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol y se trató con cloruro de hidrógeno (2 M en éter) para convertir en la sal: clorhidrato de *N*–(1–((1–(2,3–dihidroxipropil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (13,3 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 460,2 (M+H).

Ejemplo 9

Diclorhidrato de N–(1–((6–(2–aminoetoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



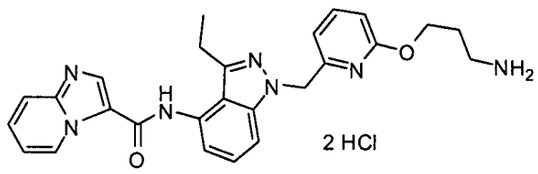
[00560] Etapa A: Preparación de 2–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–

a]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)etilcarbamato de *ter*–butilo: A una solución de *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 17, Etapa A; 50 mg, 0,121 mmol) y metansulfonato de 2–(*ter*–butoxicarbonilamino)etilo (71 mg, 0,297 mmol) en *N*,*N*–dimetilacetamida (2 mL) se añadió carbonato de cesio (79,0 mg, 0,242 mmol). La mezcla se calentó hasta 80–85 °C durante 90 minutos. Después de dejar enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y metanol, se filtró y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 5% de metanol y 1% trietilamina en acetato de etilo para dar el producto 21,9 mg (33%).

[00561] Etapa B: Preparación de diclorhidrato de *N*–(1–((6–(2–aminoetoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 2–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)etilcarbamato de *ter*–butilo (21,9 mg, 0,0394 mmol) en acetato de etilo se añadió cloruro de hidrógeno (1 mL; 4 M en dioxano). La mezcla se agitó durante 30 minutos y el solvente se eliminó a presión reducida para dar diclorhidrato de *N*–(1–((6–(2–aminoetoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (14,3 mg; 69%). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 456,1 (M+H).

Ejemplo 10

Diclorhidrato de *N*–(1–((6–(3–aminopropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



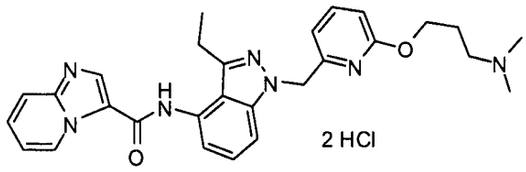
[00562] Etapa A: Preparación de 3–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)propilcarbamato de *ter*–butilo: A una solución de *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–

carboxamida (50 mg, 0,121 mmol) (preparado como en el Ejemplo 17, Etapa A) y metansulfonato de 3–(ter–butoxicarbonilamino)propilo (107 mg, 0,422 mmol) en *N*,*N*–dimetilacetamida (2,0 mL) se añadió carbonato de cesio (79,0 mg, 0,242 mmol). La mezcla se calentó a 80–85 °C durante 90 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y metanol. La suspensión se filtró y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 5% de metanol y 1% de trietilamina en acetato de etilo para dar el producto (17,2 mg).

[00563] Etapa B: Preparación de diclorhidrato de *N*–(1–((6–(3–aminopropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 3–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)propilcarbamato de *ter*–butilo (17,2 mg, 0,0302 mmol) en acetato de etilo se añadió cloruro de hidrógeno (1 mL; 4 M en dioxano). La mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida para dar diclorhidrato de *N*–(1–((6–(3–aminopropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (11,6 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 470,1 (M+H).

Ejemplo 11

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

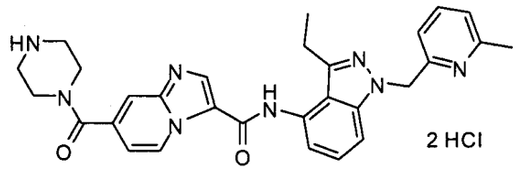


[00564] A una mezcla agitada de diclorhidrato de N–(1–((6–(3–aminopropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (10 mg, 0,018 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió formaldehído (0,55 mg, 0,01 mmol; 30% en agua) y triacetoxiborhidruro de sodio (20 mg, 0,092 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y luego se filtró, enjuagando con

diclorometano y metanol. La solución se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 15% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para proveer el producto deseado (forma de base libre), que se disolvió en metanol/diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en éter (0,5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar diclorhidrato de *N*–(1–((6–(3–(dimetilamino)propoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (1,7 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 498,1 (M+H).

Ejemplo 12

Diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00565] Etapa A: Preparación de ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico: A una solución de 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–carboxilato de etilo (430 mg, 0,891 mmol) (Ejemplo 23) en THF/agua (6 mL/1 mL) se añadió hidróxido de litio (21,3 mg, 0,89 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C con agitación en un tubo sellado durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y el cloruro de hidrógeno (0,45 mL, 4 M en dioxano) se añadió. El solvente se eliminó a presión reducida para dar una mezcla del producto y cloruro de litio (410 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

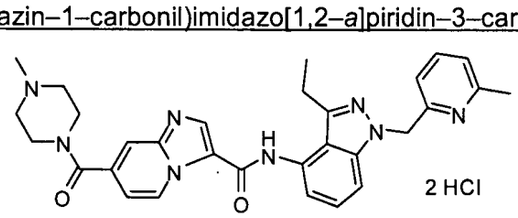
[00566] Etapa B: Preparación de 4–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carbonil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo: A una solución de ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico (50 mg, 0,110 mmol) en DMF seca (0,55 mL) se

añadió piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (24,6 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1–(3–dimetilaminopropil)–3–etilcarbodiimida (31,6 mg, 0,16 mmol), 1–hidroxibenzotriazol (22,3 mg, 0,165 mmol) y trietilamina (23,0 µL, 0,165 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluyó con diclorometano y metanol y se filtró. El filtrado se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 8% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para dar el producto (10,2 mg).

[00567] Etapa C: Preparación de diclorhidrato de N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: A una solución de 4–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carbonil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (10,2 mg, 0,0164 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (1 mL; 4 M en dioxano) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida y se secó a alto vacío para dar diclorhidrato de N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (9,5 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 523,3 (M+H).

Ejemplo 13

Diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(4–metilpiperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida

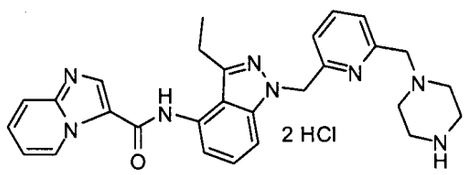


[00568] A una solución de diclorhidrato de N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 12; 5 mg, 0,0084 mmol) en diclorometano/metanol (1:1; 1 mL) se añadió un exceso de triacetoxiborhidruro de sodio y solución de formaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Otro exceso de triacetoxiborhidruro de sodio y solución de

formaldehído se añadieron y la mezcla se agitó 0,5 horas más. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 15% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para proveer el producto deseado (forma de base libre). Este material se disolvió en metanol y se filtró. Al filtrado se añadió cloruro de hidrógeno (1 mL; 2 M en éter) y el solvente se evaporó hasta una película residual bajo una corriente de nitrógeno. El material se secó a alto vacío para dar diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(4–metilpiperazin–1–carbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (3,3 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 537,3 (M+H).

Ejemplo 14

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



[00569] Etapa A: Preparación de *N*–(1–((6–(1,2–dihidroxietil)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de *N*–(3–etil–1–((6–vinilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 24, Etapa B; 40 mg, 0,095 mmol) en acetona/agua (2 mL/0,5 mL) se añadió N–óxido de N–metilmorfolina (44 mg, 0,19 mmol), seguido de tetróxido de osmio (2,5% en *ter*–butanol, 15 µL). La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se neutralizó con la adición de una solución saturada de tiosulfato de sodio (1 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar acetona y se diluyó con diclorometano y solución saturada de cloruro de sodio (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano/isopropanol (10:1; 2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (40 mg).

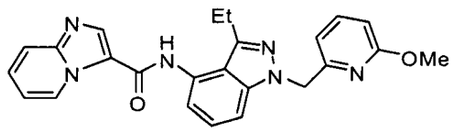
[00570] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–formilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una suspensión de gel de sílice (200 mg) en diclorometano (1 mL) se añadió, gota a gota, solución de peryodato de sodio (202 µL, 0,13 mmol; 0,65 M en agua). La suspensión se agitó durante 10 minutos y se trituró en una suspensión fina con una espátula. A ello se añadió lentamente *N*–(1–((6–(1,2–dihidroxietil)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,088 mmol) en diclorometano (1 mL). La suspensión se agitó durante 30 minutos, luego se filtró y se lavó con diclorometano (5 mL). La solución se concentró a presión reducida para proveer el producto deseado (28 mg).

[00571] Etapa C: Preparación de 4–((6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)metil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo: A una mezcla de *N*–(3–etil–1–((6–formilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (20 mg, 0,0471 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (49,9 mg, 0,236 mmol) en una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol (1 mL) se añadió piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (10,5 mg, 0,0565 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 12% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para dar el producto deseado (12,6 mg).

[00572] Etapa D: Preparación de diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–ilmetil)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 4–((6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)metil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo en acetato de etilo se añadió cloruro de hidrógeno (1 mL; 4 M en dioxano) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida y el material se secó a alto vacío para dar diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–ilmetil)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (12 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 495,3 (M+H).

Ejemplo 15

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



[00573] Etapa A: Preparación de 6–metoxipicolinato de metilo: Al ácido 6–hidroxipicolínico (4,08 g, 29,3 mmol) en $CHCl_3$ (100 mL) se añadió yodometano (9,16 g, 64,5 mmol) y Ag_2CO_3 (8,90 g, 32,3 mmol). La mezcla de reacción se cubrió de la luz, se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró para proveer el producto deseado (4,65 g).

[00574] Etapa B: Preparación de (6–metoxipiridin–2–il)metanol: A 6–metoxipicolinato de metilo (4,65 g, 27,8 mmol) en Et_2O (100 mL) se añadió LAH (1,06 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Celite (10 g) se añadió, seguido de sulfato de sodio–decahidrato (5 g). La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proveer el producto deseado (3,36 g).

[00575] Etapa C: Preparación de 2–(bromometil)–6–metoxipiridina: A (6–metoxipiridin–2–il)metanol (3,36 g, 24,1 mmol) en DCM (30 mL) se añadió perbromometano (12,0 g, 36,2 mmol) y trifenilfosfina (9,50 g, 36,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexano 1:5) para proveer el producto deseado (4,23 g).

[00576] Etapa D: Preparación de 3–yodo–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (5,01 g, 17,3 mmol) en DMF (40 mL) se añadió K_2CO_3 (4,79 g, 34,7 mmol) y 2–(bromometil)–6–metoxipiridina (4,20 g, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar DMF, se diluyó con EtOAc y se lavaron con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:5) dio el producto deseado (5,68 g).

[00577] Etapa E: Preparación de 1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–4–

nitro–3–vinil–1*H*–indazol: A 3–yodo–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (2,65 g, 6,46 mmol) en IPA/THF (40 mL/10 mL) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (1,30 g, 9,69 mmol), trietilamina (1,31 g, 12,9 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (0,264 g, 0,323 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para eliminar el solvente. El residuo se disolvió con EtOAc (100 mL) y se lavó con NH_4Cl saturado, H_2O y salmuera. La solución se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proveer el producto deseado (1,89 g).

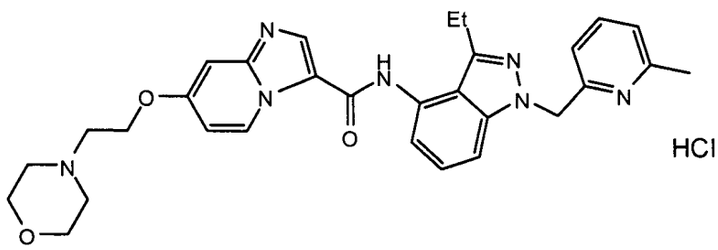
[00578] Etapa F: Preparación de 3–etil–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A 1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (1,89 g, 6,09 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió $Pd(OH)_2/C$ (20% en peso, 400 mg). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y se cargó con H_2 (45 psi). La mezcla de reacción se recargó con H_2 hasta 45 psi después de 45 minutos. La reacción se detuvo después de 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH (200 mL) y se concentró para proveer el producto deseado (1,36 g).

[00579] Etapa G: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Al ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (194 mg, 1,20 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró para dar sal cruda de HCl de cloruro de acilo, a la que se añadió DCE/THF (2 mL/2 mL) y 3–etil–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (211 mg, 0,747 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (226 mg). MS (ES+APCI) m/z = 427 (M+H).

Ejemplo 16

Clorhidrato de N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–

(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00580] Etapa A: Preparación de 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (28,2 g, 95,8 mmol, Ejemplo 5, etapa C) en EtOH/DCM (300 mL/10 mL) se añadió hidróxido de paladio (15 g, 20% en peso). La reacción se purgó con N_2 y se cargó con hidrógeno hasta 45 psi. La reacción se recargó durante la reacción hasta 45 psi 4–5 veces durante los primeros 30 minutos. Después de 2 horas, la reacción se detuvo, se filtró a través de Celite y el taco de filtro se lavó con MeOH/DCM/Et_3N (1L, 10:1:1). El filtrado se concentró y la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:3) para proveer el producto deseado (22,4 g).

[00581] Etapa B: Preparación de 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio:

[00582] Etapa B1: Preparación de 4–(2–morfolinoetoxi)piridin–2–amina: 2–Morfolinoetanol (2,2 g, 16,8 mmol) se trató con sodio (116 mg, 5,0 mmol) en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente hasta volverse homogénea. 4–cloropiridin–2–amina (1,1 g, 8,9 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 145 °C y se agitó en un tubo sellado durante 10 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de diluir con acetato de etilo y agua. Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La concentración al vacío dio un aceite viscoso que requirió la purificación usando una columna Biotage 40 + Silica eluyendo con 10% de metanol/diclorometano para dar 4–(2–morfolinoetoxi)piridin–2–amina en forma de un aceite viscoso que solidificó después de secar a alto vacío (1,4 g).

[00583] Etapa B2: Preparación de 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 4–(2–Morfolinoetoxi)piridin–2–amina (1,37 g,

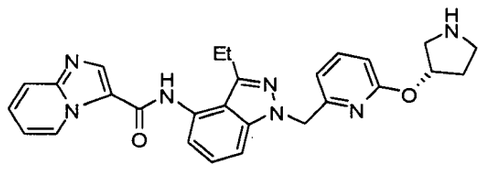
6,14 mmol) se disolvió en etanol (20 mL) en un recipiente de base redonda de 250 mL. 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 30 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió y la mezcla se calentó hasta reflujo con agitación durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío para dar un sólido beige (1,31 g). Este material se purificó usando una columna de sílice Biotage (25+) eluyendo con un gradiente del 50 – 100% de acetato de etilo/hexanos durante 800 mL seguido de un cambio a 10% de metanol/diclorometano eluyendo con 400 mL. El producto se eluyó limpio después de cambiar a metanol/diclorometano para dar 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (1 g).

[00584] Etapa B3: Preparación de 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio: 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (1 g, 3,13 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano/agua (4:1, 0,5 M). Hidróxido de litio monohidrato (131 mg, 3,13 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano adicional y se concentró. El secado a alto vacío durante 6 horas dio 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio en forma de un sólido amarillo pálido (979 mg).

[00585] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (158 mg, 0,593 mmol) en DMA (4 mL) se añadió 7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (168 mg, 0,565 mmol), HATU (430 mg, 1,13 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,14 mL, 4 M en dioxano). La reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado como la base libre. La base libre se disolvió en MeOH (2 mL) y se añadió HCl (0,1 mL, 4 M en dioxano). La mezcla se concentró para dar el producto final en forma de sal de cloruro de hidrógeno (50 mg). MS (ES+APCI) m/z = 540 (M+H).

Ejemplo 17

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



[00586] Etapa A: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–etil–1–((6–metoxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (210 mg, 0,492 mmol) en THF (6 mL) se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 2 mL). El recipiente de reacción se selló, se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ se añadió hasta pH = 7. THF y H_2O se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante se lavó con H_2O (20 mL) y se secó al vacío para proveer el producto deseado (198 mg).

[00587] Etapa B: Preparación de 3–(metilsulfoniloxi)pirrolidin–1–carboxilato de (R)–*ter*–butilo: A 3–hidroxipirrolidin–1–carboxilato de (R)–*ter*–butilo (87 mg, 0,465 mmol) en DCM (2 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (58,5 mg, 0,511 mmol) y trietilamina (56,4 mg, 0,558 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con 5 mL de DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto final (131 mg).

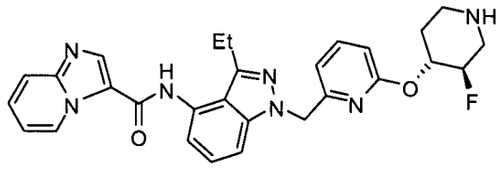
[00588] Etapa C: Preparación de 3–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)pirrolidin–1–carboxilato de (S)–*ter*–butilo: A *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (21 mg, 0,051 mmol) en DMA (2 mL) se añadió 3–(metilsulfoniloxi)pirrolidin–1–carboxilato de (R)–*ter*–butilo (20 mg, 0,076 mmol) y Cs_2CO_3 (33 mg, 0,10 mmol). El recipiente de reacción se selló y la reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 6 horas. DMA se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc

(20 mL), se lavó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (5 mL) y salmuera (5 mL) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice del material crudo (DCM/MeOH 10:0,5) dio el producto deseado (15 mg).

[00589] Etapa D: Preparación de ((S)-*N*-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*ter*-butilo (15 mg, 0,026 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y luego se concentró. La cromatografía en gel de sílice del material crudo (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 482 (M+H).

Ejemplo 18

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



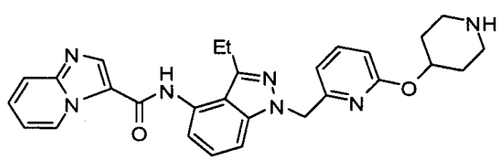
[00590] Etapa A: Preparación de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3R,4R)-*ter*-butilo: A *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (25 mg, 0,061 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 17, Etapa A) en DMA (2 mL) se añadió una mezcla (aproximadamente 9:1) de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (3R,4S)-*ter*-butilo (preparado como se describe en el documento WO 2008/124323) y 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (27 mg). Cs_2CO_3 (39 mg, 0,12 mmol) se añadió, el vial de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 6 horas. DMA se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:0,5) dio el producto deseado (12 mg). (El producto no

fluorado, que también se aisló, se utilizó en el Ejemplo 19, Etapa A).

[00591] Etapa B: Preparación de (*N*–(3–etil–1–((6–((3R,4R)–3–fluoropiperidin–4–iloxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 4–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)–3–fluoropiperidin–1–carboxilato de (3R,4R)–*ter*–butilo (12 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). La reacción se agitó durante una hora y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (7 mg). MS (ES+APCI) m/z = 514 (M+H).

Ejemplo 19

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

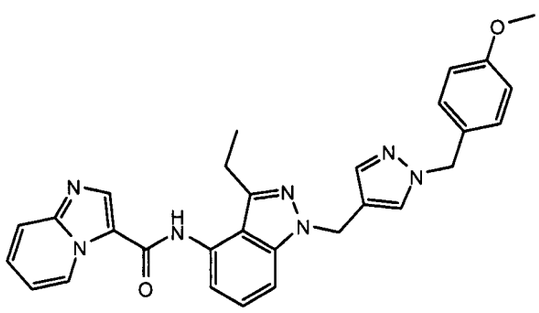


[00592] Etapa A: Preparación de 4–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo: Se aisló en el Ejemplo 18, Etapa A.

[00593] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–(piperidin–4–iloxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 4–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (3 mg, 0,02 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentró. La cromatografía en gel de sílice del material crudo (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (2 mg). MS (ES+APCI) m/z = 496 (M+H).

Ejemplo 20

N–(3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00594] Etapa A: Preparación de 1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–carboxilato de etilo: Al 1*H*–pirazol–4–carboxilato de etilo (5,01 g, 35,7 mmol) en DMF (60 mL) se añadió 1–(clorometil)–4–metoxibenceno (6,16 g, 39,3 mmol) y K_2CO_3 (7,41 g, 53,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró a presión reducida para eliminar DMF. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H_2O (30 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:5) dio el producto deseado (8,31 g).

[00595] Etapa B: Preparación de (1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metanol: A 1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–carboxilato de etilo (8,31 g, 31,9 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,45 g, 38,3 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (200 mL) y el Celite (10 g) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y sulfato de sodio decahidrato se añadió cuidadosamente para neutralizar la reacción, que luego se filtró y el taco de filtro se lavó con EtOAc (100 mL) y se concentró para proveer el producto deseado (5,26 g).

[00596] Etapa C: Preparación de 4–(clorometil)–1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol: A (1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metanol (5,01 g, 23,0 mmol) en DCM (20 mL) se añadió cloruro de tionilo (8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se concentró para proveer el producto deseado (6,37 g).

[00597] Etapa D: Preparación de 3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (2,13 g, 7,37 mmol) en DMF (20 mL) se añadió clorhidrato de 4–(clorometil)–1–(4–

metoxibencil)–1*H*–pirazol (2,21 g, 8,11 mmol) y K_2CO_3 (3,06 g, 22,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) dio el producto deseado (2,88 g).

[00598] Etapa E: Preparación de 3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A 3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (1,13 g, 2,31 mmol) en EtOH/H_2O (20 mL/5 mL) se añadió hierro (1,29 g, 23,1 mmol) y NH_4Cl (0,124 g, 2,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (30 mL) y Et_3N (5 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 30 minutos y se filtró a través de Celite® y el taco de filtro se lavó con DCM/MeOH (50 mL, 10:1). El filtrado se concentró para proveer el producto deseado (0,89 g).

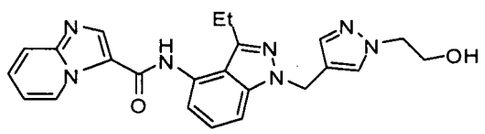
[00599] Etapa F: Preparación de *N*–(3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (0,44 g, 2,7 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se concentró al vacío para dar el intermediario de cloruro de acilo, al que se añadió 3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,83 g, 1,8 mmol) y DCE/THF (2 mL/2 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 mL) y se lavaron con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (0,56 g).

[00600] Etapa G: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (0,59 g, 0,98 mmol)

en THF/IPA (1 mL/3 mL) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (0,20 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,20 g, 2,0 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'–Bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (0,080 g, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 86 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se trituró con Et_2O (30 mL) para dar producto crudo de vinilo, al que se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (20% en peso, 0,27 mmol) y MeOH (20 mL). El sistema se purgó con N_2 tres veces y se aplicó un balón de H_2 al sistema durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (20 mL) y se concentró para dar el producto (0,32 g). MS (ES+APCI) m/z = 506 (M+H).

Ejemplo 21

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



[00601] Etapa A: Preparación de *N*–(1–((1H–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida de etilo: A *N*–(3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (320 mg, 0,633 mmol; preparado como en el Ejemplo 20) en TFA (2 mL) se añadió Et_3SiH (2 mL). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (176 mg).

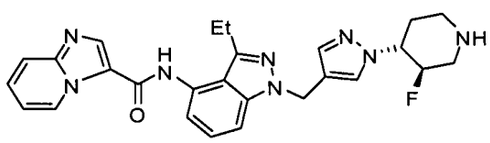
[00602] Etapa B: Preparación de *N*–(1–((1–(2–(*ter*–butildimetilsililoxi)etil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(1–((1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (20 mg, 0,052 mmol) en DMF (5 mL) se añadió (2–bromoetoxi)(*ter*–butil)dimetilsilano (37 mg, 0,16 mmol), hidróxido de cesio hidratado (17 mg, 0,10 mmol) y tamices

moleculares de 4 angstrom (2 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró. La purificación por la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (16 mg).

[00603] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–(2–hidroxietil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(1–((1–(2–(*ter*–butildimetilsililoxi)etil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (15 mg, 0,028 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 gotas). La reacción se agitó durante 3 horas y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (8 mg). MS (ES+APCI) m/z = 430 (M+H).

Ejemplo 22

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



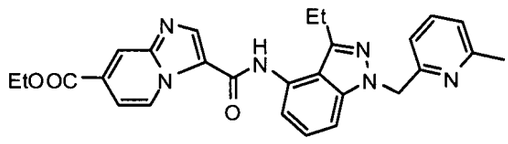
[00604] Etapa A: Preparación de 4–(4–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)–1*H*–pirazol–1–il)–3–fluoropiperidin–1–carboxilato de (3R,4R)–*ter*–butilo: A *N*–(1–((1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,10 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa A) en DMA (5 mL) se añadió hidruro de sodio (7,5 mg, 0,31 mmol) y una mezcla (aproximadamente 9:1) de 3–fluoro–4–(metilsulfoniloxi)piperidin–1–carboxilato de (3R,4S)–*ter*–butilo (preparado como en el documento WO 2008/124323) y 4–(metilsulfoniloxi)piperidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (62 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto (21 mg).

[00605] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–((3R,4R)–3–fluoropiperidin–4–il)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–

a]piridin–3–carboxamida]: A 4–(4–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)–1*H*–pirazol–1–il)–3–fluoropiperidin–1–carboxilato de (3R,4R)–*ter*–butilo (7 mg, 0,01 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 487 (M+H).

Ejemplo 23

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



[00606] Etapa A: Preparación de 2–cloro–3–oxopropanoato de bencilo: A ter–butóxido de potasio (141 mL, 141 mmol) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de 2–cloroacetato de bencilo (26,8 g, 141 mmol) y formiato de etilo (11,6 mL, 141 mmol) en Et_2O (45 mL). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter frío (100 mL). La sal potásica se disolvió en H_2O (50 mL) y la solución se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 4 en un baño frío. La solución se extrajo con éter y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar el producto crudo. Una impureza de bajo punto de ebullición se eliminó por destilación al vacío (90 °C, 5 mm Hg) y el residuo se tomó directamente en la siguiente etapa.

[00607] Etapa B: Preparación de imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxilato de 3–bencil 7–etilo: A 2–aminoisonicotinato de etilo (2,35 g, 14,1 mmol) en t–BuOH (30 mL) se añadió 2–cloro–3–oxopropanoato de bencilo (6,01 g, 28,3 mmol). La reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 5:1) dio el producto (3,12 g).

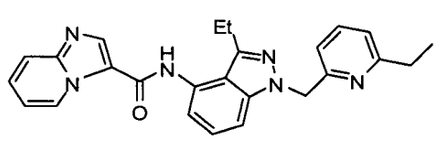
[00608] Etapa C: Preparación de clorhidrato de ácido 7–(etoxicarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico: A imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxilato de 3–bencil 7–etilo (2,12 g, 6,54 mmol) en EtOH/DCM (30

mL/5 mL) se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 0,752 mmol). El sistema se purgó con N_2 y luego con H_2. Un balón de H_2 se aplicó a la mezcla de reacción durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con DCM/MeOH/AcOH (10:1:0,1) y se concentró a presión reducida. Ácido clorhídrico (2 mL, 4 M en 1,4–dioxano) se añadió al residuo, que se volvió a concentrar a presión reducida para eliminar AcOH para dar el producto como su sal de clorhidrato (1,36 g).

[00609] Etapa D: Preparación de 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxilato de etilo: A clorhidrato de ácido 7–(etoxicarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (501 mg, 1,85 mmol) en NMP (10 mL) se añadió trietilamina (468 mg, 4,63 mmol). La suspensión se volvió una solución clara. Se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (474 mg, 1,94 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. Resultó una suspensión lechosa después de 10 minutos. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos. 3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (444 mg, 1,67 mmol) se añadió en una porción a la mezcla de reacción. La mezcla se selló y se calentó hasta 75 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar NMP. El residuo se diluyó con EtOAc/H_2O (20 mL/10 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 5:1 a 10:1) dio el producto final (665 mg). MS (ES+APCI) m/z = 483 (M+H).

Ejemplo 24

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



[00610] Etapa A: Preparación de trifluorometansulfonato de 6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–

ilo: A *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (110 mg, 0,267 mmol; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en DMF (6 mL) se añadió 1,1,1–trifluoro–*N*–fenil–*N*–(trifluorometilsulfonil)metansulfonamida (114 mg, 0,320 mmol) y trietilamina (35,1 mg, 0,347 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 50 °C durante 16 horas. DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se concentró y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proveer el producto deseado (128 mg).

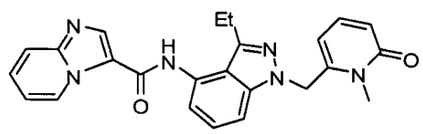
[00611] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–vinilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A trifluorometansulfonato de 6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–ilo (100 mg, 0,184 mmol) en IPA/THF (3 mL/1 mL) se añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (36,9 mg, 0,275 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (15,0 mg, 0,0184 mmol) y trietilamina (37,2 mg, 0,367 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice lavando con EtOAc. La solución se concentró para dar el producto (72 mg).

[00612] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–etilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–etil–1–((6–vinilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (11 mg, 0,026 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 8 mg). La mezcla de reacción se purgó con N_2 tres veces seguido de una purga con H_2. Un balón de H_2 se aplicó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante una hora y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El tapón se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para dar el producto final (6 mg). MS (ES+APCI) m/z =

425 (M+H).

Ejemplo 25

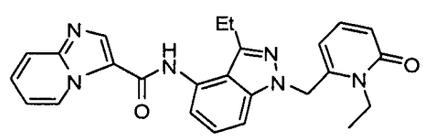
N–(3–etil–1–((1–metil–6–oxo–1,6–dihidropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00613] A *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–carboxamida (11 mg, 0,027 mmol; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en DMF (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (7,4 mg, 0,053 mmol) y yodometano (19 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentró a presión reducida para eliminar DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 427 (M+H).

Ejemplo 26

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

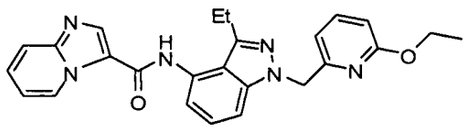


[00614] A *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (11 mg, 0,027 mmol; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en DMF (2 mL) se añadieron K_2CO_3 (7,4 mg, 0,053 mmol) y yodoetano (21 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se concentró a presión reducida para eliminar DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto final (2 mg). MS (ES+APCI) m/z = 441 (M+H). El producto O–alquilado también se aisló (ver el Ejemplo 27).

Ejemplo 27

N–(1–((6–etoxipiridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–

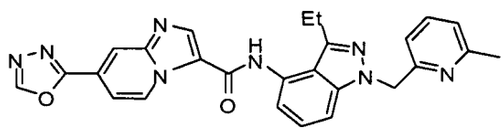
a]piridin–3–carboxamida



[00615] Esto producto (2 mg) se aisló en el Ejemplo 26, Etapa A. MS (ES+APCI) m/z = 441 (M+H).

Ejemplo 28

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



[00616] Etapa A: Preparación de ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico: A 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxilato de etilo (430 mg, 0,891 mmol; preparado como en el Ejemplo 23) en THF/H_2O (6 mL/1 mL) se añadió hidróxido de litio (21,3 mg, 0,891 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y HCl (0,45 mL, 4 M en dioxano) se añadió. La mezcla se concentró a presión reducida para dar producto crudo (410 mg, mezclado con LiCl).

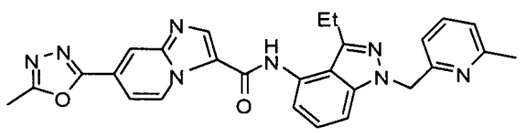
[00617] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(hidrazincarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico (250 mg, 0,550 mmol) en DMF (5 mL) se añadió hidrazincarboxilato de *ter*–butilo (80,0 mg, 0,605 mmol), clorhidrato de *N*1–((etilimino)metilene)–*N*3,*N*3–dimetilpropan–1,3–diamina (116 mg, 0,605 mmol), hidrato de 1*H*–benzo[*d*][1,2,3]triazol–1–ol (92,7 mg, 0,605 mmol) y trietilamina (66,8 mg, 0,660 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se concentró a presión reducida para

eliminar DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio 2–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carbonil)hidrazincarboxilato de *ter*–butilo (188 mg), al que se añadió TFA/DCM (2 mL/3 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró para dar el producto en forma de la sal de TFA (156 mg).

[00618] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1,3,4–oxadiazol–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(hidrazincarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (15 mg, 0,0320 mmol) se añadió trimetoximetano (340 mg, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 110 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto final (5 mg). MS (ES+APCI) m/z = 479 (M+H).

Ejemplo 29

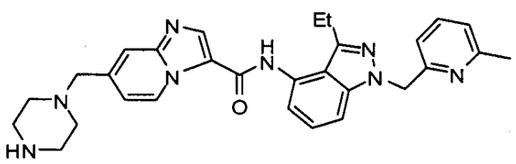
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(5–metil–1,3,4–oxadiazol–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00619] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(hidrazincarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (15 mg, 0,0320 mmol; preparado como en el Ejemplo 28, etapa B) se añadió 1,1,1–trietoxietano (519 mg, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó hasta 110 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 493 (M+H).

Ejemplo 30

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



[00620] Etapa A: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(hidroximetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxilato de etilo (201 mg, 0,417 mmol; preparado como en el Ejemplo 23) en THF (20 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (47,4 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se neutralizó con sulfato de sodio decahidrato, se filtró a través de Celite y el taco de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (156 mg).

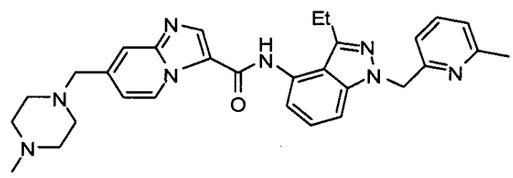
[00621] Etapa B: Preparación de 4–((3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–il)metil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo: A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(hidroximetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,091 mmol) en DCM (3 mL) se añadió cloruro de metansulfonilo (21 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 mL) y salmuera (3 mL). La fase orgánica se concentró a presión reducida en un residuo, al que se añadió DMF (2 mL), K_2CO_3 (38 mg, 0,27 mmol) y piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (51 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) dio el producto (22 mg).

[00622] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–ilmetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 4–((3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–il)metil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (11 mg, 0,018 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla

de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (6 mg). MS (ES+APCI) m/z = 509 (M+H).

Ejemplo 31

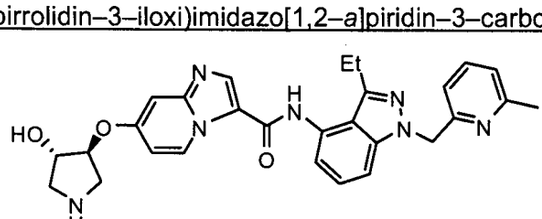
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((4–metilpiperazin–1–il)metil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00623] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–ilmetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (4 mg, 0,0079 mmol; preparado como en el Ejemplo 30) en MeOH/DCM (1 mL/0,5 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (5,0 mg, 0,024 mmol) y HCHO (en forma de una solución acuosa al 35%) (2,4 mg, 0,079 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 523 (M+H).

Ejemplo 32

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



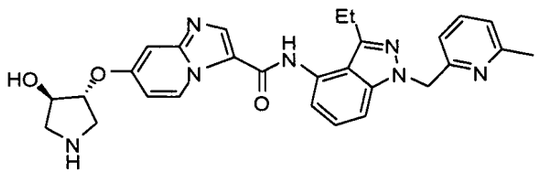
[00624] Etapa A: Preparación de 3,4–dihidroxipirrolidin–1–carboxilato de (3S,4S)–*ter*–butilo: A (3S,4S)–pirrolidin–3,4–diol (800 mg, 7,76 mmol) en DCM (20 mL) se añadió dicarbonato de di–ter–butilo (1,69 g) y trietilamina (0,79 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) dio el producto (356 mg).

[00625] Etapa B: Preparación de 3–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–iloxi)–4–hidroxipirrolidin–1–carboxilato de (3S,4S)–*ter*–butilo: A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (32 mg, 0,075 mmol; preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) en THF/t–BuOH (1 mL/1 mL) se añadió 3,4–dihidroxipirrolidin–1–carboxilato de (3S,4S)–*ter*–butilo (61 mg, 0,30 mmol) y ter–butóxido de potasio (67 mg, 0,60 mmol). La reacción se calentó con microondas a 100 °C durante 50 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto crudo (42 mg).

[00626] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3S,4S)–4–hidroxipirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 3–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–iloxi)–4–hidroxipirrolidin–1–carboxilato de (3S,4S)–*ter*–butilo (22 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 512 (M+H).

Ejemplo 33

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

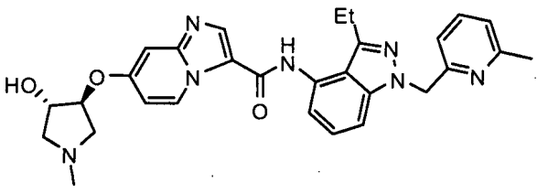


[00627] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 32 usando (3R,4R)–pirrolidin–3,4–diol en la Etapa A. MS (ES+APCI) m/z = 512 (M+H).

Ejemplo 34

N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3S,4S)–4–

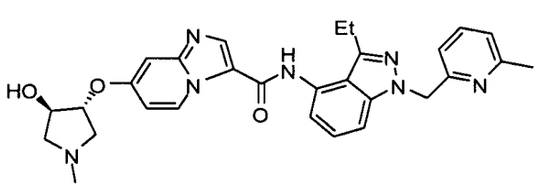
hidroxi–1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00628] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3S,4S)–4–hidroxipirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (11 mg, 0,022 mmol; preparada como en el Ejemplo 32) en MeOH/DCM (1 mL/0,5 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (23 mg, 0,11 mmol) y HCHO (en forma de una solución acuosa al 35%) (6,5 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H).

Ejemplo 35

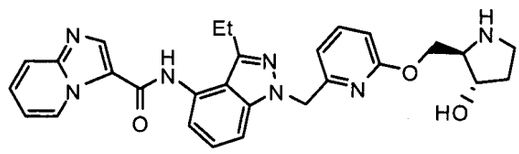
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3R,4R)–4–hidroxi–1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00629] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–((3R,4R)–4–hidroxipirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (11 mg, 0,022 mmol; preparado como en el Ejemplo 33) en MeOH/DCM (1 mL/0,5 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (23 mg, 0,11 mmol) y HCHO (en forma de una solución acuosa al 35%) (6,5 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H).

Ejemplo 36

N–(3–etil–1–((6–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00630] Etapa A: Preparación de ácido (2R,3S)–1–(*ter*–butoxicarbonil)–3–hidroxipirrolidin–2–carboxílico: A ácido (2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–carboxílico (3,12 g, 23,8 mmol) en dioxano/H_2O (40 mL/20 mL) se añadió hidróxido de sodio (1,90 g, 47,6 mmol), seguido de la adición gota a gota de dicarbonato de di–ter–butilo (6,23 g, 28,6 mmol) en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de NaOH (30 mL). La capa acuosa combinada se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 2. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto crudo (4,8 g).

[00631] Etapa B: Preparación de ácido (2R,3S)–1–(*ter*–butoxicarbonil)–3–(*ter*–butildimetilsililoxi)pirrolidin–2–carboxílico: A ácido (2R,3S)–1–(*ter*–butoxicarbonil)–3–hidroxipirrolidin–2–carboxílico (4,812 g, 20,81 mmol) en DMF (30 mL) a 0 °C se añadió *ter*–butilclorodimetilsilano (9,409 g, 62,43 mmol) y trietilamina (10,53 g, 104,0 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y 10% de NaOH (30 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 10% NaOH. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl concentrado hasta pH = 2. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo 6,86 g).

[00632] Etapa C: Preparación de 3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–carboxilato de (2S,3S)–*ter*–butilo: A ácido (2R,3S)–1–(*ter*–butoxicarbonil)–3–(*ter*–butildimetilsililoxi)pirrolidin–2–carboxílico (6,86 g, 19,9 mmol) en Et_2O (100 mL) a 0 °C se añadió cuidadosamente hidruro de litio y aluminio (0,754 g, 19,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y el baño frío se retiró. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (200

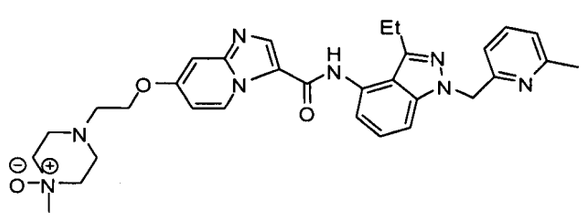
mL) y se reenfrió hasta 0 °C. El sulfato de sodio decahidrato se añadió hasta que no se produjo más efervescencia. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (100 mL) y se concentró a presión reducida para dar el producto (4,65 g).

[00633] Etapa D: Preparación de 3–(*ter*–butildimetilsililoxi)–2–((6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)metil)pirrolidin–1–carboxilato de (2S,3S)–*ter*–butilo: A una suspensión de *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (26 mg, 0,0630 mmol; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en THF (5 mL) se añadió 3–(*ter*–butildimetilsililoxi)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–carboxilato de (2S,3S)–*ter*–butilo (62,7 mg, 0,189 mmol), trifenilfosfina (54,6 mg, 0,208 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (81,9 µL, 0,208 mmol). La suspensión se volvió una solución clara, que se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto mezclado con óxido de trifenilfosfina (65,6 mg).

[00634] Etapa E: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 3–(ter–butildimetilsililoxi)–2–((6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)metil)pirrolidin–1–carboxilato de (2S,3S)–*ter*–butilo (66 mg, 0,091 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano, 1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla se concentró y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (22 mg). MS (ES+APCI) m/z = 512 (M+H).

Ejemplo 37

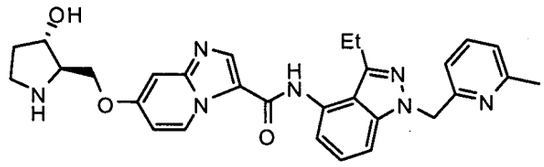
1–óxido de 4–(2–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–iloxi)etil)–1–metilpiperazina



[00635] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (25 mg, 0,045 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 45) en DCM (3 mL) a 0 °C se añadió ácido metacloroperbenzoico (7,8 mg, 0,032 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 569 (M+H).

Ejemplo 38

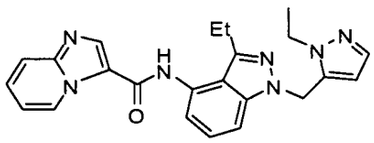
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–ilmetoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00636] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A; 25 mg, 0,058 mmol) en THF/t–BuOH (2 mL/2 mL) se añadió 3–(*ter*–butildimetilsililoxi)–2–(hidroximetil)pirrolidin–1–carboxilato de (2R,3S)–*ter*–butilo (97 mg, 0,29 mmol) y t–butóxido de potasio (65 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas hasta 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto intermediario, al que se añadió DCM/TFA (2 mL/1 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H).

Ejemplo 39

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



[00637] Etapa A: Preparación de 1*H*–pirazol–5–carboxilato de etilo: A ácido 1*H*–pirazol–5–carboxílico (8,21 g, 73,2 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (21,6 g, 220 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL) y se añadió solución acuosa 2 N de NaOH hasta pH = 8. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto (6,36 g).

[00638] Etapa B: Preparación de 1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilato de etilo: A 1*H*–pirazol–5–carboxilato de etilo (2,31 g, 16,5 mmol) en DMF (20 mL) se añadieron 1–(clorometil)–4–metoxibenceno (2,58 g, 16,5 mmol) y K_2CO_3 (2,28 g, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con EtOAc y se lavaron con agua. La fase orgánica se concentró y la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:2) dio el producto (1,8 g).

[00639] Etapa C: Preparación de (1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metanol: A 1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–carboxilato de etilo (1,81 g, 6,95 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (0,317 g, 8,34 mmol). El baño frío se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con Et_2O (50 mL) y el Celite (5 g) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y sulfato de sodio decahidrato se añadió cuidadosamente para neutralizar la reacción. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (100 mL). La solución se concentró a presión reducida para dar el producto (1,36 g).

[00640] Etapa D: Preparación de 5–(bromometil)–1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol: A (1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metanol (1,36 g, 6,23 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C se añadió perbromometano (3,10 g, 9,35

mmol) y trifenilfosfina (2,45 g, 9,35 mmol). El baño frío se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexanos 1:3) dio el producto (1,56 g).

[00641] Etapa E: Preparación de 3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (1,55 g, 5,37 mmol) en DMF (20 mL) se añadió 5–(bromometil)–1–(4–metoxibencil)–1H–pirazol (1,51 g, 5,37 mmol) y K_2CO_3 (1,11 g, 8,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H_2O y salmuera (10 mL) y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (Hexanos/EtOAc 5:1) dio el producto deseado (2,35 g).

[00642] Etapa F: Preparación de 1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: A 3–yodo–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (2,35 g, 4,80 mmol) en THF/IPA (10 mL/30 mL) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (0,965 g, 7,20 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (0,392 g, 0,480 mmol) y trietilamina (0,972 g, 9,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H_2O y salmuera, luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) dio el producto (1,61 g).

[00643] Etapa G: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (0,86 g, 2,2 mmol) en EtOH/DCM(20 mL/2 mL) se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (400 mg, 20% en peso). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno e hidrógeno tres veces. La mezcla luego se agitó bajo hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH/DCM (10:1, 50 mL) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo ácido 3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina. A imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (0,43 g, 2,7

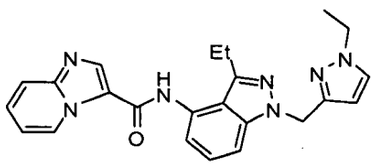
mmol) en DCE (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (1,3 g, 11 mmol). La suspensión se agitó durante una hora. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 30 minutos. El cloruro de ácido resultante luego se resuspendió en THF/DCE (5 mL/5 mL), al que se añadió la 3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina antes preparada. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y salmuera (10 mL) y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto (0,36 g).

[00644] Etapa H: Preparación de *N*–(1–((1H–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–etil–1–((1–(4–metoxibencil)–1*H*–pirazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (400 mg, 0,791 mmol) se añadió en TFA (4 mL) y Et_3SiH (2 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas y luego a 100 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida en un residuo. La purificación por la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:2) dio el producto (197 mg).

[00645] Etapa I: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(1–((1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,10 mmol) en DMF seca (519 µl, 0,10 mmol) se añadió bromoetano (11 mg, 0,10 mmol), hidróxido de cesio hidratado (17 mg, 0,10 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se filtró a través de un Acrodisk, se enjuagó con DCM y MeOH y se concentró bajo una corriente de nitrógeno en un residuo. La cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con 10% de MeOH, 0,5% de NH_4OH en $CHCl_3$ dio el producto deseado (2 mg). MS (ES+APCI) m/z = 414 (M+H). (El otro regioisómero, *N*–(1–((1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida, también se aisló y se utilizó en el Ejemplo 40).

Ejemplo 40

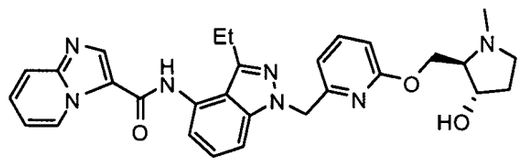
N–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00646] A *N*–(1–((1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (40 mg, 0,10 mmol; preparada como en el Ejemplo 39, Etapa H) en DMF seca (519 µL, 0,10 mmol) se añadió bromoetano (11 mg, 0,10 mmol), hidróxido de cesio hidratado (17 mg, 0,10 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se filtró a través de un Acrodisk, se enjuagó con DCM y MeOH y se concentró bajo una corriente de nitrógeno en un residuo. La cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con 10% de MeOH, 0,5% de NH_4OH en $CHCl_3$ dio el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 414 (M+H).

Ejemplo 41

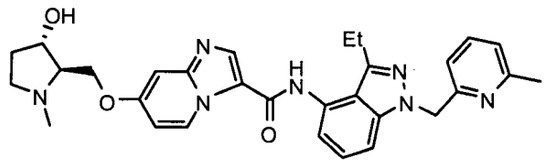
N–(3–etil–1–((6–(((2R,3S)–3–hidroxi–1–metilpirrolidin–2–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00647] A *N*–(3–etil–1–((6–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5 mg, 0,0098 mmol; preparado como en el Ejemplo 36) en MeOH (1 mL) se añadió HCHO en forma de una solución acuosa al 35% (16 mg, 0,20 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (10 mg, 0,049 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H).

Ejemplo 42

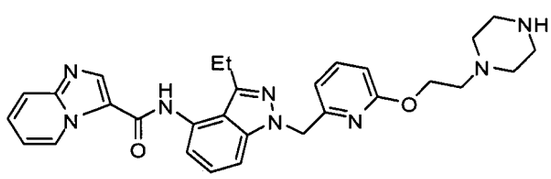
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(((2R,3S)–3–hidroxi–1–metilpirrolidin–2–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00648] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(((2R,3S)–3–hidroxipirrolidin–2–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5 mg, 0,0095 mmol; Ejemplo 38 en MeOH (1 mL) se añadió HCHO (en forma de una solución acuosa al 35%) (7,7 mg, 0,095 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (10 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. La purificación por la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) m/z = 540 (M+H).

Ejemplo 43

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

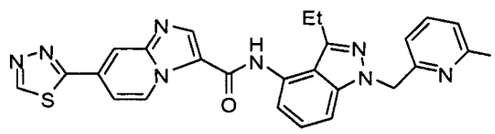


[00649] A una suspensión de *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (26 mg, 0,0630 mmol; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en THF (5 mL) se añadió 4–(2–hidroxietil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (43,6 mg, 0,189 mmol), trifenilfosfina (41,3 mg, 0,158 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (62,0 µL, 0,158 mmol). La suspensión se volvió una solución clara y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proveer el intermediario 4–(2–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–iloxi)etil)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo mezclado con óxido de trifenilfosfina, a la que se

añadió DCM/TFA (2 mL/1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) dio el producto deseado (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

Ejemplo 44

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



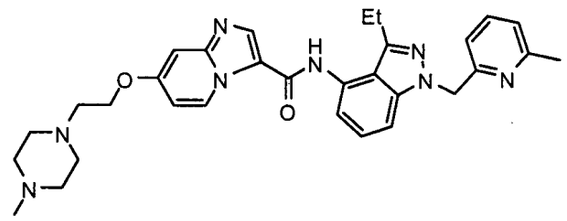
[00650] Etapa A: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–formilhidrazincarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico (26 mg, 0,057 mmol; preparado como en el Ejemplo 28, Etapa A) en DMF se añadió formohidrazida (6,9 mg, 0,11 mmol), clorhidrato de N1–((etilimino)metilene)–N3,N3–dimetilpropane–1,3–diamina (22 mg, 0,11 mmol), 1*H*–benzo[*d*][1,2,3]triazol–1–ol hidratado (15 mg, 0,11 mmol) y trietilamina (17 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (30 mL), se lavó con H_2O, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O (30 mL) para dar el producto (20 mg).

[00651] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1,3,4–tiadiazol–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–formilhidrazincarbonil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (36 mg, 0,073 mmol) en tolueno/dioxano (1 mL/1 mL) se añadió hexametildisiloxano (71 mg, 0,44 mmol) y P_2S_5 (81 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas hasta 110 °C durante 3 horas. La mezcla luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proveer el producto

final (1,5 mg). MS (ES+APCI) m/z = 495 (M+H).

Ejemplo 45

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



[00652] Etapa A: Preparación de 2–(bromometil)–6–metilpiridina: A una solución helada de (6–metilpiridin–2–il)metanol (400 mg, 3,25 mmol) en diclorometano (16 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añadió trifenilfosfina (1278 mg, 4,87 mmol) y tetrabromuro de carbono (1616 mg, 4,87 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 2–4% de metanol en diclorometano para dar 2–(bromometil)–6–metilpiridina en forma de un aceite (402 mg).

[00653] Etapa B: Preparación de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol: Una solución de 4–nitro–1*H*–indazol (50,0 g; 306 mmol) en *N*,*N*–dimetilformamida (600 mL) se enfrió hasta 5 °C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación. El hidróxido de potasio en polvo (68,8 g; 1226 mmol) se añadió. Una solución de yodo (156 g; 613 mmol) en DMF (200 mL) se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 2 horas manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. Se añadieron yodo adicional (39,0 g; 153,2 mmol) e hidróxido de potasio (17,2 g; 306,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa de bisulfito de sodio (solución al 10%; 3300 mL) con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno de vacío a 40 °C. El material se disolvió en cloruro de metileno/metanol (10:1; 1,5 L) y se filtró a través de Celite® para eliminar impurezas orgánicas. La concentración de la solución al vacío dio 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol en forma de un sólido amarillo (75

g).

[00654] Etapa C: Preparación de 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (172 mg, 0,596 mmol) en N,N–dimetilformamida seca (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco se añadió 2–(bromometil)–6–metilpiridina (122 mg, 0,656 mmol) y carbonato de potasio (165 mg, 1,19 mmol) con agitación magnética. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa en sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (213 mg).

[00655] Etapa D: Preparación de 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: A un recipiente de reacción se añadió 3–yodo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (216 mg, 0,548 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (156 mg, 1,64 mmol). Isopropanol (2 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se añadieron. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 20 minutos. Trietilamina (229 µL, 1,64 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (44,8 mg, 0,0548 mmol) se añadieron. El vial se selló y la mezcla se calentó a 90–100 °C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con acetato de etilo. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (30 mL) y se lavaron con agua (10 mL). La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol en forma de un aceite (141 mg).

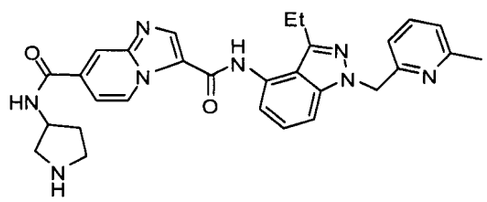
[00656] Etapa E: Preparación de 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Una mezcla de 1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (161 mg, 0,547 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (38,4 mg, 0,0547 mmol) se agitó en metanol (3 mL) bajo una

atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (142 mg).

[00657] Etapa F: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución enfriada (baño de hielo/agua) de 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,080 g; 0,30 mmol) en THF anhidro (2 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota LHMDS (solución 1,0 M en THF; 0,32 mmol). La mezcla se agitó con enfriamiento durante 10 minutos y luego se añadió a una solución de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (Preparación D) en THF anhidro (2 mL) con enfriamiento con hielo/agua. Un exceso de solución acuosa saturada de cloruro de amonio se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla se extrajo con DCM. La fase acuosa luego se dejó básica por la adición de solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con DCM/MeOH/NH_4OH (100:8:1). La purificación por cromatografía en capa fina de material aislado se repitió en las mismas condiciones para proveer *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (53 mg). MS (ES+APCI) m/z = 553,1 (M+H).

Ejemplo 46

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

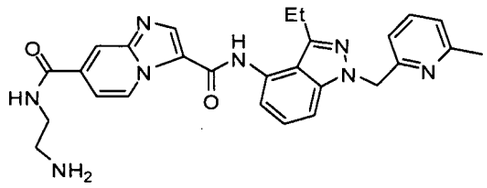


[00658] A ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–

ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–carboxílico (26 mg, 0,057 mmol; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 mL) se añadió di(1*H*–imidazol–1–il)metanona (14 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 3–aminopirrolidin–1–carboxilato de *ter*–butilo (32 mg, 0,17 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se selló y se calentó a 70 °C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó DMF a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O. El sólido tostado resultante se disolvió en DCM (1 mL). TFA (1 mL) se añadió a la solución de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 523 (M+H).

Ejemplo 47

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

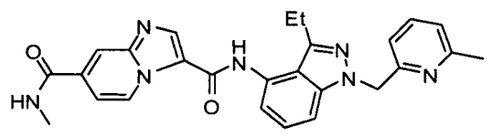


[00659] A ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico (26 mg, 0,057 mmol; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 mL) se añadió di(1*H*–imidazol–1–il)metanona (14 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. 2–aminoetilcarbamato de *ter*–*b*utilo (27 mg, 0,17 mmol) se añadió a la mezcla. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O. El sólido tostado resultante se disolvió en DCM (1 mL). TFA (1 mL) se añadió a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para dar el

producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 497 (M+H).

Ejemplo 48

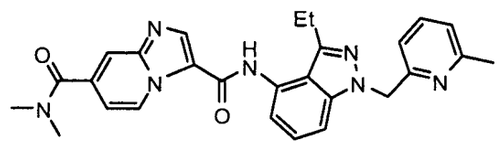
*N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7–metilimidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida



[00660] A ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico (26 mg, 0,057 mmol; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 mL) se añadió di(1*H*–imidazol–1–il)metanona (14 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Metanamina (286 µL, 0,57 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proveer el producto final (13 mg). MS (ES+APCI) m/z = 468 (M+H).

Ejemplo 49

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

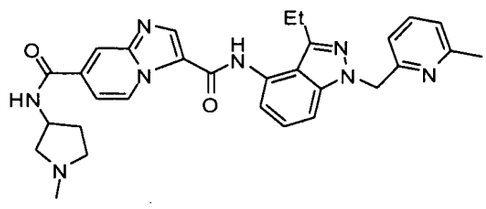


[00661] A ácido 3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–*a*]piridin–7–carboxílico (26 mg, 0,057 mmol; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 mL) se añadió di(1*H*–imidazol–1–il)metanona (14 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Dimetilamina (286 µL, 0,57 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta

temperatura ambiente. DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proveer el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 482 (M+H).

Ejemplo 50

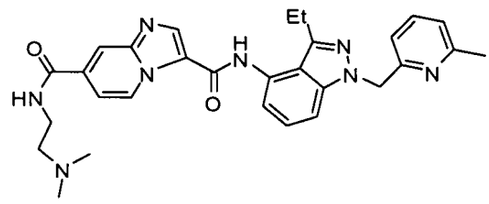
*N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7–(1–metilpirrolidin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida



[00662] A *N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–*N*7–(pirrolidin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida (5 mg, 0,0096 mmol; preparada como en el Ejemplo 46) en DCM/MeOH (1 mL/1 mL) se añadió HCHO en forma de una solución acuosa al 35% (16 mg, 0,19 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (10 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) m/z = 537 (M+H).

Ejemplo 51

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

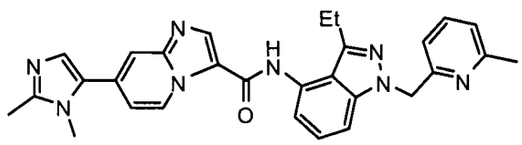


[00663] A *N*7–(2–aminoetil)–*N*3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3,7–dicarboxamida (5 mg, 0,010 mmol; preparada como en el Ejemplo 47) en DCM/MeOH (1 mL/1 mL) se añadió HCHO en forma de una solución acuosa al 35% (16 mg, 0,19 mmol)

y $NaBH(OAc)_3$ (11 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

Ejemplo 52

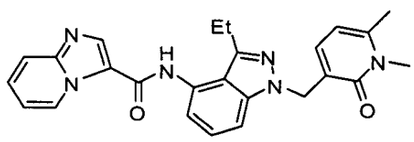
7–(1,2–dimetil–1*H*–imidazol–5–il)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00664] A 7–bromo–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (preparada como en el Ejemplo 127, Etapa A; 129 mg, 0,264 mmol) en DMF (4 mL) se añadió trifuran–2–ilfosfina (12,2 mg, 0,0527 mmol), 1,2–dimetil–1*H*–imidazol (50,7 mg, 0,527 mmol), diacetato de paladio (5,92 mg, 0,0264 mmol) y K_2CO_3 (72,9 mg, 0,527 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, se selló y se calentó hasta 140 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 mL) y se lavaron con H_2O. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH, 10:1:0,1) para proveer el producto final (20 mg). MS (ES+APCI) m/z = 505 (M+H).

Ejemplo 53

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



[00665] Etapa A: Preparación de 2–metoxi–6–metilnicotinato de metilo: A ácido 2–hidroxi–6–metilnicotínico (5,00 g, 32,7 mmol) en $CHCl_3$ (163 mL) se añadió Ag_2CO_3 (9,00 g, 32,7 mmol) y MeI (6,11 mL, 98,0 mmol). La

mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (5,6 g).

[00666] Etapa B: Preparación de 1–(2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metanol de etilo: A 2–metoxi–6–metilnicotinato de metilo (5,60 g, 30,9 mmol) en THF (155 mL, 30,9 mmol) hasta 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,23 g, 30,9 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 75 minutos. La mezcla se diluyó con 30 mL de THF y se añadió Celite. La mezcla se agitó durante algunos minutos. El sulfato de sodio decahidrato se añadió para neutralizar la reacción. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto (4,7 g).

[00667] Etapa C: Preparación de (3–(bromometil)–2–metoxi–6–metilpiridina: (2–Metoxi–6–metilpiridin–3–il)metanol (4,7 g, 30,7 mmol) se combinó con trifenilfosfina (12,1 g, 46,0 mmol) y CBr_4 (15,3 g, 46,0 mmol). DCM (153 mL, 30,7 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:1 DCM/Hexanos para proveer el producto final (2,0 g).

[00668] Etapa D: Preparación de 3–yodo–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A 3–(bromometil)–2–metoxi–6–metilpiridina (500 mg, 2,314 mmol) y 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (668,8 mg, 2,314 mmol) en DMF (10 mL) se añadió K_2CO_3 (479,7 mg, 3,471 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se concentró a presión reducida para dar el producto (1,0 g).

[00669] Etapa E: Preparación de 1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: Una mezcla de 3–yodo–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (982 mg, 2,31 mmol) en 10 mL de 4:1 IPA/THF se desgasificó durante 20 minutos con un balón de argón, al que se añadieron TEA (968 µL, 6,94 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (189 mg, 0,231 mmol) y trifluoro(vinil)borato de potasio (659 mg, 6,94 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el taco de filtro se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera 3 veces. La fase orgánica se concentró en un residuo al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15–20% EtOAc/hexanos para dar el producto (395 mg).

[00670] Etapa F: Preparación de 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A 1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (395 mg, 1,22 mmol) en un recipiente Parr se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (171 mg, 20% en peso) y MeOH (6 mL) para solubilidad. El recipiente Parr se fijó al agitador y se aplicó con 40 psi de H_2 durante siete horas. La mezcla de reacción se evacuó, se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite y el taco de filtro se enjuagó con MeOH. El filtrado se concentró hasta un residuo oleoso amarillo a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1% de MeOH, 0,5% de NH_4OH en DCM dio el producto (108 mg).

[00671] Etapa G: Preparación de 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Una mezcla de 3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (186 mg, 0,57 mmol), hierro en polvo (318 mg, 5,7 mmol) y NH_4Cl (15,2 mg, 0,285 mmol) en EtOH/agua (3 mL/0,75 mL) se calentó hasta reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de papel GF/F y se concentró en un residuo a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con 2% de MeOH 0,25% de NH_4OH en DCM dio el producto (108 mg).

[00672] Etapa H: Preparación de *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (118 mg, 0,729 mmol) se añadió una mezcla de 3:1 DCM/cloruro de tionilo (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró en un residuo bajo una corriente de N_2. El residuo se secó a alto vacío durante 30 minutos. 3–Etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (108 mg, 0,364 mmol) en THF/DCE (1:1; 8 mL) se añadió al residuo de cloruro de ácido seco. La mezcla de reacción se calentó

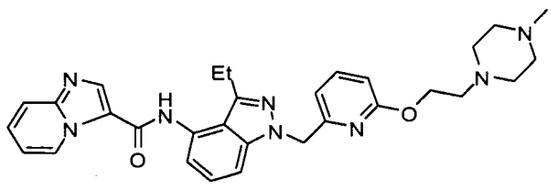
a 75 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM. La solución se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH, 0,5% de NH_4OH en DCM para dar el producto (57,6 mg).

[00673] Etapa I: Preparación de *N*–(3–etil–1–((2–hidroxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una mezcla de *N*–(3–etil–1–((2–metoxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) y HCl (2 mL, 4 M en dioxano) se calentó a 80 °C en un vial sellado durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (5 mL). Se añadió solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ se añadió para ajustar a pH = 7. La solución se concentró a presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo se disolvió en DCM/MeOH y se filtró para eliminar impurezas orgánicas. La solución se concentró a presión reducida para dar el producto (48 mg).

[00674] Etapa J: Preparación de *N*–(1–((1,6–dimetil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una mezcla de *N*–(3–etil–1–((2–hidroxi–6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (18,3 mg, 0,0429 mmol) y yoduro de metilo (2,68 µL, 0,0429 mmol) con K_2CO_3 (17,8 mg, 0,129 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10:1 DCM/MeOH) para proveer el producto final (6 mg). MS (ES+APCI) m/z = 441 (M+H).

Ejemplo 54

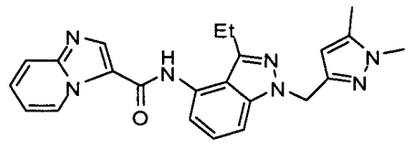
N–(3–etil–1–((6–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00675] A *N*–(3–etil–1–((6–(2–(piperazin–1–il)etoxi)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5 mg, 0,0095 mmol; preparada como en el Ejemplo 43) en MeOH (2 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (6,1 mg, 0,029 mmol) y HCHO (en forma de una solución acuosa al 35%) (19 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) m/z = 539 (M+H).

Ejemplo 55

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



[00676] Etapa A: Preparación de clorhidrato de 3–(clorometil)–1,5–dimetil–1*H*–pirazol: A (1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metanol (5,01 g, 39,71 mmol) en DCM (80 mL) a 0 °C se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (25 mL, 343,6 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar producto crudo (7,32 g).

[00677] Etapa B: Preparación de 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol: A clorhidrato de 3–(clorometil)–1,5–dimetil–1*H*–pirazol (5,01 g, 27,7 mmol) en DMF (50 mL) se añadió 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (8,00 g, 27,7 mmol) y K_2CO_3 (15,3 g, 111 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte de DMF. El residuo se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con H_2O. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y

se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3) para proveer el producto (8,35 g).

[00678] Etapa C: Preparación de 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: A 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (8,35 g, 21,0 mmol) en THF/IPA (10 mL/30 mL) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (5,63 g, 42,0 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (0,858 g, 1,05 mmol) y trietilamina (8,79 mL, 63,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H_2O y salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hexane/EtOAc 5:1) para proveer el producto (5,12 g).

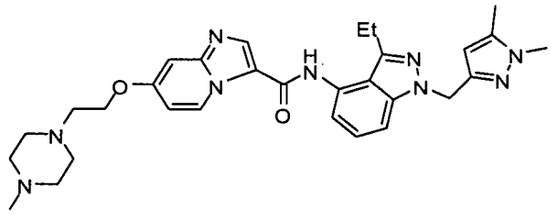
[00679] Etapa D: Preparación de 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–amina: A 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (5,15 g, 17,3 mmol) en EtOH/DCM (100 mL/10 mL) se añadió cuidadosamente hidróxido de paladio sobre carbón (2,2 g, 20% en peso). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno e hidrógeno tres veces. La reacción se agitó bajo H_2 (45 psi) durante 3 horas. El sistema se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el taco de filtro se lavó con MeOH/DCM (10:1, 300 mL). La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 2:1) para proveer el producto (4,35 g).

[00680] Etapa E: Preparación de *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una suspensión de ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (45,1 mg, 0,278 mmol) en NMP (5 mL) se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (43,5 µL, 0,278 mmol) y trietilamina (38,8 µL, 0,278 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. 1–((1,5–Dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (50 mg, 0,186 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, que se calentó hasta 87 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa al 10% de NaOH (5

mL) y EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O para dar el producto final (35 mg). MS (ES+APCI) m/z = 414 (M+H).

Ejemplo 56

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



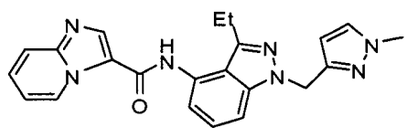
[00681] Etapa A: Preparación de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (Preparación D; 43,93 g, 132,2 mmol) en H_2O (150 mL) se añadió hidróxido de litio hidrate (6,31 g, 150,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y cloruro de hidrógeno (4,626 mL, 4 M en dioxano) se añadió seguido de agitación durante 10 minutos. Se añadió agua se eliminó a presión reducida y el residuo se secó al vacío durante 16 horas para dar el producto (42,78 g).

[00682] Etapa B: Preparación de *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (89,1 mg, 0,278 mmol) en NMP (6 mL) a 0 °C se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (43,5 µL, 0,278 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. 1–((1,5–Dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (50 mg, 0,186 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 87 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa al 10% de NaOH (5 mL) y EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O para dar el producto final

(71 mg). MS (ES+APCI) m/z = 556 (M+H).

Ejemplo 57

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



[00683] Etapa A: Preparación de 3–yodo–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A (1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metanol (2,01 g, 17,93 mmol) en DCM (80 mL) a 0 °C se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (10,43 mL, 143,4 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido amarillo residual se diluyó con DMF (30 mL). 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (5,181 g, 17,93 mmol) y K_2CO_3 (7,432 g, 53,78 mmol) se añadieron a la solución de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte de DMF. El residuo se diluyó con DCM (100 mL) y se lavaron con H_2O. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3) para proveer el producto (5,11 g).

[00684] Etapa B: Preparación de 1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: A 3–yodo–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (5,11 g, 13,3 mmol) en THF/IPA (10 mL/30 mL) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (3,57 g, 26,7 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II) y diclorometano (0,545 g, 0,667 mmol) y trietilamina (5,58 mL, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) para proveer el producto (2,36 g).

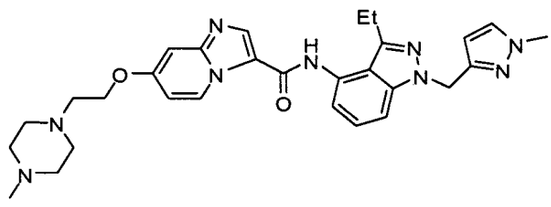
[00685] Etapa C: Preparación de 3–etil–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–

il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A 1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (2,36 g, 8,33 mmol) en EtOH (80 mL) se añadió cuidadosamente hidróxido de paladio sobre carbón (1,5 g, 20% en peso). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y hidrógeno tres veces each. La mezcla se agitó bajo H_2 (45 psi) durante 3 horas. El sistema se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite® y el taco de filtro se lavó con MeOH/DCM (10:1, 300 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 2:1) para proveer el producto (1,52 g).

[00686] Etapa D: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una suspensión de ácido imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (47,6 mg, 0,294 mmol) en NMP (4 mL) se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (45,9 µL, 0,294 mmol) y trietilamina (40,9 µL, 0,294 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. 3–Etil–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (50 mg, 0,196 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 87 °C durante tres horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa al 10% de NaOH (5 mL) y EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O para dar el producto final (52 mg). MS (ES+APCI) m/z = 400 (M+H).

Ejemplo 58

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

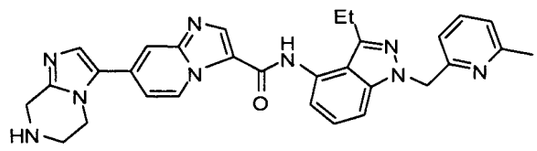


[00687] A una suspensión de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (94,0 mg, 0,294 mmol) (Ejemplo 56, etapa A) en NMP (4 mL) se añadió cloruro de 2,4,6–

triclorobenzoílo (45,9 µL, 0,294 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. 3–Etil–1–((1–metil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (50 mg, 0,196 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 87 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa al 10% de NaOH (5 mL) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con Et_2O para dar el producto final (71 mg). MS (ES+APCI) m/z = 542 (M+H).

Ejemplo 59

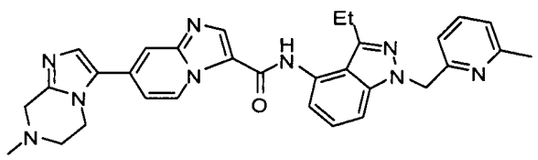
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00688] 7–Bromo–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (preparada como en el Ejemplo 127, Etapa A; 50 mg, 0,10 mmol) en DMF (4 mL) se añadió 5,6–dihidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–7(8*H*)–carboxilato de *ter*–butilo (68 mg, 0,31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol), diacetato de paladio (2,3 mg, 0,010 mmol) y K_2CO_3 (42 mg, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón y el vial de reacción se selló y la mezcla se calentó hasta 140 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 mL). La solución se lavó con H_2O, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (14 mg). MS (ES+APCI) m/z = 532 (M+H).

Ejemplo 60

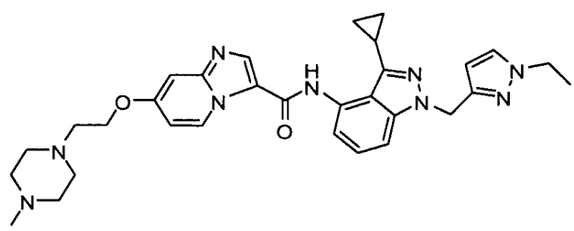
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(7–metil–5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00689] A *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(5,6,7,8–tetrahidroimidazo[1,2–*a*]pirazin–3–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5 mg, 0,0094 mmol; preparado como en el Ejemplo 59) en MeOH (4 mL) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (8,0 mg, 0,038 mmol), y HCHO (en forma de una solución acuosa al 35%) (15 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH_4OH 10:1:0,1) para proveer el producto final (3,2 mg). MS (ES+APCI) m/z = 546 (M+H).

Ejemplo 61

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



[00690] Etapa A: Preparación de ácido (1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metanol: A 1–etil–1*H*–pirazol–3–carboxílico (5,01 g, 35,7 mmol) en benceno/MeOH (45 mL/10 mL) a 0 °C se añadió gota a gota (diazometil)trimetilsilano (19,7 mL, 39,3 mmol) en hexanos (2M). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se neutralizó con la adición de acético (0,25 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para dar producto crudo, al que se añadió THF (50 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Hidruro de litio y aluminio (1,36 g, 35,7 mmol) se añadió cuidadosamente a la solución. El baño frío se retiró una vez que la adición estaba completa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

2 horas y la reacción se neutralizó por adición cuidadosa de sulfato de sodio decahidrato. La mezcla se filtró a través de Celite y el taco de filtro se lavó con EtOAc (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (4,41 g).

[00691] Etapa B: Preparación de clorhidrato de 3–(clorometil)–1–etil–1*H*–pirazol: A (1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metanol (4,41 g, 34,96 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C se añadió cuidadosamente cloruro de tionilo (15,26 mL, 209,7 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto crudo (5,78 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

[00692] Etapa C: Preparación de 3–bromo–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A una suspensión de 3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación B; 8,51 g, 35,2 mmol) en DMF (60 mL) se añadió clorhidrato de 3–(clorometil)–1–etil–1*H*–pirazol (6,37 g, 35,2 mmol) y K_2CO_3 (14,6 g, 106 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mayor parte de DMF se eliminó a presión reducida. El residuo que quedó se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavaron con H_2O. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:5) para proveer el producto (9,26 g).

[00693] Etapa D: Preparación de 3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: Un recipiente de 100 mL se cargó con 1,4–dioxano/H_2O (50 mL/10 mL). El recipiente se enfrió hasta 0 °C al vacío durante 20 minutos. Un recipiente de base redonda de 250 mL se cargó con ácido ciclopropilborónico (5,22 g, 60,8 mmol), 3–bromo–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (8,51 g, 24,3 mmol), diacetato de paladio (0,218 g, 0,972 mmol) y 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (0,997 g, 1,94 mmol). El recipiente se evacuó y se rellenó con N_2 (se repitió 3 veces). La mezcla fría desgasificada de dioxano/H_2O se añadió al recipiente de 250 mL, que se evacuó y se rellenó con argón (se repitió 5 veces). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró

a través de un taco de Celite y el taco de filtro se lavó con H_2O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo de color oscuro, que se disolvió en DCM (20 mL) y el gel de sílice (20 g) se añadió. DCM se eliminó a presión reducida. El producto crudo absorbido por gel de sílice se cargó en un taco corto de gel de sílice y se eluyó con EtOAc/hexanos (1:1). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el producto (7,55 g).

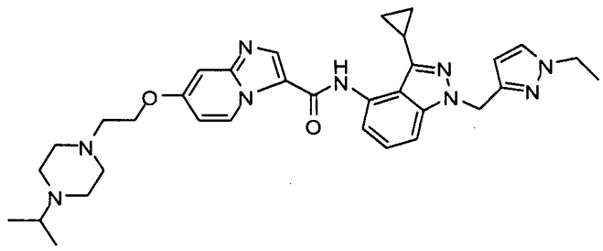
[00694] Etapa E: Preparación de 3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A una suspensión de 3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (7,55 g, 24,3 mmol) en EtOH/H_2O (70 mL/15 mL) se añadió hierro en polvo (27,1 g, 485 mmol) y NH_4Cl (1,30 g, 24,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 60 °C y se filtró a través de un taco de Celite lavando con a 20:1 EtOH/Et_3N (300 mL) y 1:1 MeOH/DCM (300 mL). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (300 mL), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el producto (7,1 g).

[00695] Etapa F: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (100 mg, 0,316 mmol; preparado como en el Ejemplo 56, etapa A) se añadió NMP (60 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (50,4 µL, 0,316 mmol) se añadió gota a gota. El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió turbia. 3–Ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (59,4 mg, 0,211 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta 88 °C durante 11 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se fijó la destilación al vacío y el NMP se eliminó hasta que la mezcla de reacción se volvió un residuo oleoso espeso, al que se añadió solución acuosa al 10% de NaOH (100 mL) y la solución

clara resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío (temperatura del baño a 80 °C para eliminar el residuo de NMP) para dar un residuo espeso, que se trituró con Et_2O (500 mL) para dar el producto final (80 mg). MS (ES+APCI) m/z = 568 (M+H).

Ejemplo 62

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



[00696] Etapa A: Preparación de 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: (E)–2–cloro–3–etoxi–3–oxoprop–1–en–1–olato de potasio (Preparación E; 41,32 g, 219,0 mmol) se suspendió (mediante agitación magnética vigorosa) en éter anhidro (365 mL) y se añadió ácido sulfúrico 6 N (18,25 mL, 109,5 mmol). Se añadió agua (100 mL) para ayudar a la separación en fases. Cuando el pH de la base inferior (acuosa) cayó a menos de 3, la capa de éter se separó. La fase acuosa luego se extrajo con éter (400 mL). Las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y sulfato de magnesio durante 10 minutos. La solución se filtró y se concentró a presión reducida, no excediendo la temperatura del baño de agua los 20 °C. Se obtuvo un aceite residual, que cristalizó después de secar a alto vacío durante la noche. Este residuo se disolvió en EtOH absoluto (360 mL). 4–(2–(4–Isopropilpiperazin–1–il)etoxi)piridin–2–amina (Preparación G; 28,95 g, 109,5 mmol) se añadió y la mezcla se calentó bajo nitrógeno a 65 °C durante 18 horas. Después de dejar que enfriara la mezcla, la suspensión resultante se evaporó hasta

sequedad. Los sólidos resultantes se agitaron con THF y se recogieron por filtración, luego se secaron al vacío. Este material (sal de HCl) se mezcló con agua (400 mL) y etanol (200 mL). El bicarbonato de sodio (20 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 16 horas (se produjo una efervescencia). La suspensión se evaporó hasta sequedad al vacío. Los sólidos se agitaron en EtOAc/THF y se filtraron. Estos sólidos se lavaron con un gran volumen de acetato de etilo y THF. La solución orgánica luego se secó con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para dar una goma ámbar. Este material se trituró con 2:1 eter–hexanos y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para obtener 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo (23,46 g, 59% de rendimiento) en forma de sólidos beige.

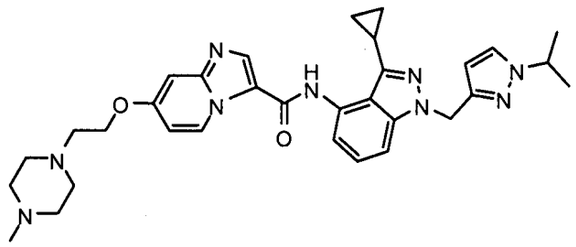
[00697] Etapa B: Preparación de 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio: A 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (5,68 g, 15,8 mmol) en H_2O (30 mL) se añadió hidróxido de litio hidrate (0,67 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió cloruro de hidrógeno (0,0394 mL, 4 M en dioxano). La mezcla se agitó durante 10 minutos. El H_2O se eliminó a presión reducida y el residuo placed a alto vacío durante 16 horas para dar el producto (5,43 g).

[00698] Etapa C: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (531 mg, 1,57 mmol) en NMP (6 mL) a 0 °C se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (250 µL, 1,56 mmol). El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición. La mezcla se agitó durante otra hora. 3–Ciclopropil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (310 mg, 1,10 mmol; preparada como en el Ejemplo 61, etapa E) se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 88 °C durante 11 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se fijó la destilación al vacío y NMP se

eliminó hasta que la mezcla de reacción se volvió un residuo oleoso espeso, al que se añadió una solución acuosa al 10% de NaOH (10 mL) y la solución clara resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar un aceite residual, que se trituró con Et_2O (50 mL). Los sólidos resultantes se lavaron con Et_2O (40 mL) para dar el producto final (492 mg). MS (ES+APCI) m/z = 596 (M+H).

Ejemplo 63

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



[00699] Etapa A: Preparación de (1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metanol: A 1–isopropil–1*H*–pirazol–3–carboxilato de metilo (5,0 g, 29,7 mmol) en éter anhidro (0,5 M, 60 mL) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (32,7 mL, 32,7 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió lentamente en un recipiente de Erlenmeyer que contenía cold (0 °C) solución de sal de Rochelle (1 L). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con Et_2O (200 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa luego se extrajo con Et_2O. Los extractos combinados se concentraron y se secaron a alto vacío para obtener (1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metanol (3,45 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite claro.

[00700] Etapa B: Preparación de clorhidrato de 3–(clorometil)–1–isopropil–1*H*–pirazol: A una solución de (1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metanol (3,45 g, 24,61 mmol) en DCM (50 mL) se añadió cloruro de tionilo (5,386 mL, 73,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró

al vacío para obtener clorhidrato de 3–(clorometil)–1–isopropil–1*H*–pirazol (4,1 g, 85% de rendimiento) en forma de una goma amarilla.

[00701] Etapa C: Preparación de 3–bromo–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación B; 2,2 g, 9,1 mmol) en DMF (18 mL) se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, a temperatura ambiente, se añadió clorhidrato de 3–(clorometil)–1–isopropil–1*H*–pirazol (1,8 g, 9,1 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 18 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua helada y se agitó durante una hora. Los sólidos finos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 3–bromo–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (3 g, 91% de rendimiento).

[00702] Etapa D: Preparación de 3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: Un recipiente se cargó con 3–bromo–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (1,8 g, 4,94 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,849 g, 9,88 mmol), fosfato de potasio (3,15 g, 14,8 mmol) y 20:1 tolueno/agua (10,5 mL). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos con un balón relleno de argón. Se añadió acetato de paladio (55,5 mg, 0,247 mmol) seguido de triciclohexilfosfina (0,139 g, 0,494 mmol). La mezcla luego se desgasificó con argón y se calentó a 100–110 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de papel GF/F, enjuagando con EtOAc, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1–20% EtOAc en hexanos) para proveer 3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (1,08 g, 67% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

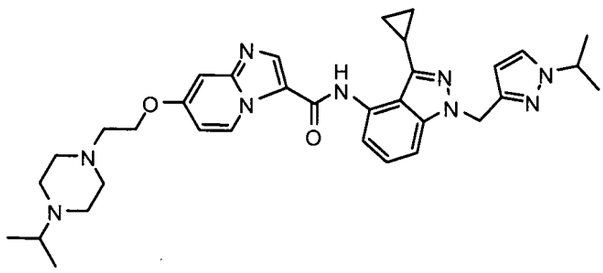
[00703] Etapa E: Preparación de 3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A una mezcla de 3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (1,08 g, 3,32 mmol), cloruro de amonio (88,8 mg, 1,66 mmol) en 4:1 EtOH/agua (15 mL) se añadió hierro en polvo (1,85 g, 33,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se mezcló con en EtOAc/agua y se filtró a través de papel GF/F. La fase

orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proveer 3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,815 g, 83% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

[00704] Etapa F: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (130 mg, 0,411 mmol) se añadió NMP (10 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (65,6 µl, 0,411 mmol) se añadió gota a gota. El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora durante lo cual se formó una suspensión turbia. Se añadió 3–Ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (90 mg, 0,305 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 11 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y NMP se eliminó por destilación al vacío para dar un residuo oleoso. A esto se añadió solución acuosa al 10% de NaOH (10 mL) y la solución clara resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida y el residuo se trituró con Et_2O (50 mL). Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con Et_2O (40 mL) y se secó al vacío para dar el producto final (125 mg). MS (ES+APCI) m/z = 582 (M+H).

Ejemplo 64

N–(3–ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida

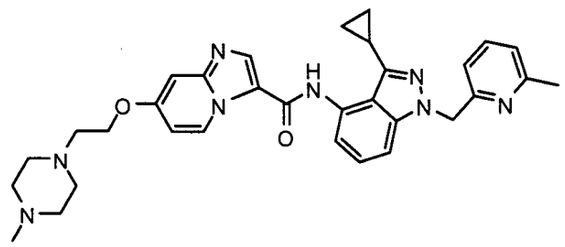


[00705] A una solución de 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–

il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (123 mg, 0,364 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 62, Etapa B) en NMP (10 mL) a 0 °C se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (57,9 µL, 0,363 mmol). El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición. La mezcla se agitó durante una hora. 3–Ciclopropil–1–((1–isopropil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (80 mg, 0,271 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 63, etapa E) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y NMP se eliminó a presión reducida para dar un residuo oleoso. A ello se añadió solución acuosa al 10% de NaOH (10 mL) y la solución clara resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con Et_2O (50 mL). Los sólidos resultantes se aislaron por filtración, se lavaron con éter y se secaron al vacío para dar el producto (101 mg). MS (ES+APCI) m/z = 610 (M+H).

Ejemplo 65

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



[00706] Etapas A1–A3: Preparación de 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina:

[00707] Etapa A1: Preparación de 3–Bromo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: 4–Nitro–1*H*–indazol (1,0 g, 6,1 mmol) y *N*–bromosuccinimida (1,1 g, 6,4 mmol) se mezclaron con DMF anhidra (10 mL) en a 20 mL vial. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. KOH (1,1 g, 18,3 mmol) y clorhidrato de 2–(clorometil)–6–metilpiridina (1,4 g, 7,6 mmol) se añadieron al vial y la mezcla de reacción se

agitó durante 18 horas. El producto se precipitó de la solución por adición de H_2O (10 mL) a la mezcla de reacción. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron con H_2O y se secaron al vacío para obtener 3–bromo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (1,7 g).

[00708] Etapa A2: Preparación de 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: 3–Bromo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (10,0 g, 28,8 mmol), ácido ciclopropilborónico (6,2 g, 72,0 mmol), paladio acetato (0,2 g, 0,9 mmol), trifenilfosfina (0,5 g, 1,7 mmol) y carbonato de potasio (15,9 g, 115,2 mmol) se añadieron a una mezcla de H_2O (50 mL) y tolueno (50 mL) en un recipiente de base redonda de 250 mL equipado con agitación mecánica, una termocupla, un condensador de reflujo y una tubería de N_2 de presión estática. La solución se desgasificó salpicando con N_2 durante 15 minutos y luego se calentó con agitación bajo N_2 a 90 °C durante 18 horas. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con carbón activado, se filtró a través de Celite® y la torta filtrante se enjuagó con tolueno (100 mL). El filtrado se dividió usando un embudo de separación y después de extraer la fase orgánica con H_2O (2 x 50 mL) la capa orgánica se concentró hasta sequedad. El producto crudo se trituró con alcohol isopropílico (50 mL). Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavó con heptano y se secó al vacío para obtener 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (6,9 g).

[00709] Etapa A3: Preparación de 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: 3–Ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (17,0 g, 55,1 mmol) y Pd/C al 10% (1,2 g, 0,6 mmol) se añadieron a tolueno (170 mL) en un autoclave. La solución se agitó bajo 40 psi de H_2 a 75 °C durante 18 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite® y la torta filtrante se enjuagó con tolueno (34 mL). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 35 mL y heptano (85 mL) se añadió al filtrado para precipitar el producto que se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío durante 18 horas para obtener 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (12,2 g).

[00710] Etapas B1–B2: Preparación de 7–cloroimidazo[1,2–a]piridin–3–

carboxilato de etilo

[00711] Etapa B1: Preparación de (E)–2–cloro–3–etoxi–3–oxoprop–1–en–1–olato de potasio: Una mezcla de 2–cloroacetato de etilo (110,0 g; 897,6 mmol) y formiato de etilo (73,14 g; 987,4 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de t–butóxido de potasio (110,8 g; 987,4 mmol) en THF (1000 mL) a –5 °C (manteniendo la temperatura <10 °C) con agitación mecánica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con THF (200 mL) y acetonitrilo (200 mL). El material se secó al vacío para dar el producto (152,7 g) que se usó sin ulterior purificación.

[00712] Etapa B2: Preparación de 7–cloroimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo: (E)–2–cloro–3–etoxi–3–oxoprop–1–en–1–olato de potasio (300,8 g, 1594 mmol) se suspendió en acetonitrilo (800 mL) y se añadió HCl acuoso 12,1 M (32,1 mL, 388,9 mmol) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 4–cloropiridin–2–amina (100 g, 777,8 mmol) se añadió a la mezcla y se calentó hasta 35 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (2500 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 8,0–8,5 con NaOH acuoso 2,5 N (100 mL, 250 mmol) para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (4000 mL). El material se secó al vacío a 40 °C para dar el producto crudo (174,1 g, 100% de rendimiento). El material crudo luego se purificó disolviendo el material en IPA (220 mL) a 65 °C. A 65 °C, se añadió agua (130 mL) a la solución (manteniendo una temperatura >60 °C). La solución se enfrió lentamente durante cuatro horas hasta 20 °C, durante lo cual el producto sólido se cristalizó de la solución. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y se agitó durante 16 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con 10% de IPA/agua (v:v) (1000 mL). El material se secó al vacío a 40 °C para dar el producto purificado (134 g, 76,6% de rendimiento).

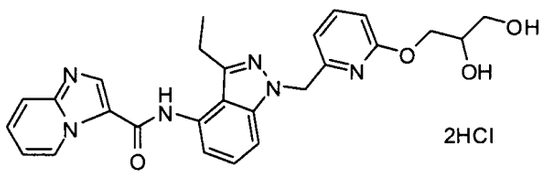
[00713] Etapa C: Preparación de 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Una mezcla de 7–cloroimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de

etilo (10,0 g, 44,5 mmol) y 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina (12,4 g, 44,5 mmol) en THF (100 mL) se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo/agua. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M (102 mL, 102 mmol) se añadió lentamente durante 40 minutos manteniendo la temperatura interna a menos de 5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se diluyó con IPA (100 mL) y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con IPA (100 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en IPA (100 mL) y se trató con una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio (200 mL) para dar una suspensión que se filtró y se secó para dar 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido ligeramente marrón (18,4 g).

[00714] Etapa D: Preparación de N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (5,0 g, 10,9 mmol), hidróxido de potasio (3,38 g, 60,2 mmol), DMSO (50 mL) y 2–(4–metilpiperazin–1–il)etanol (3,16 g, 21,9 mmol) se combinaron bajo nitrógeno y se calentó hasta 95 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió THF (300 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron y el THF se removió de los filtrados al vacío para dar una solución de DMSO del producto. La solución de DMSO se calentó hasta 60 °C y se añadió agua (100 mL) para precipitar el producto. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (100 mL) y MTBE (50 mL). El material se secó al vacío a 40 °C para dar N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (4,54 g). MS (ES+APCI) m/z = 565,1 (M+H).

Ejemplo 66

Diclorhidrato de *N*–(1–((6–(2,3–dihidroxipropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00715] Etapa A: Preparación de metansulfonato de (2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metilo: A (2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metanol (400 mg, 3,03 mmol) en DCM (6 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (381 mg, 3,33 mmol) y trietilamina (368 mg, 3,63 mmol. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (5 mL). La fase orgánica se lavó con agua (4 mL) y salmuera (2 mL) y se secó (Na_2SO_4). La solución se concentró a presión reducida para dar el producto (642 mg).

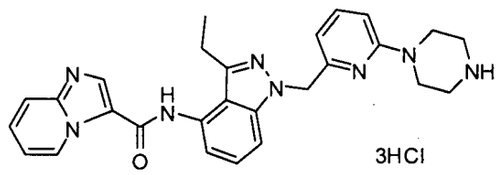
[00716] Etapa B: Preparación de *N*–(1–((6–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: A *N*–(3–etil–1–((6–hidroxipiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (17, Etapa A) (16 mg, 0,039 mmol) en DMA (2 mL) se añadió metansulfonato de (2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metilo (8,2 mg, 0,039 mmol) y Cs_2CO_3 (25 mg, 0,078 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 90 °C durante 6 horas. DMA se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL). La solución orgánica se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera y luego se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:0,5) dio el producto (12 mg).

[00717] Etapa C: Preparación de diclorhidrato de *N*–(1–((6–(2,3–dihidroxipropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: A una solución de *N*–(1–((6–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (12 mg, 0,023 mmol) en THF (1 mL) se añadió cloruro de hidrógeno (0,5 mL, 2,0 mmol; solución 4 M en 1,4–dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano. Una solución de hidróxido de amonio se

añadió para neutralizar. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano con 0,5% de hidróxido de amonio. El producto aislado se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,05 mL). El solvente se eliminó a presión reducida para dar diclorhidrato de *N*–(1–((6–(2,3–dihidroxipropoxi)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (8 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 487,2 (M+H).

Ejemplo 67

Triclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–il)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



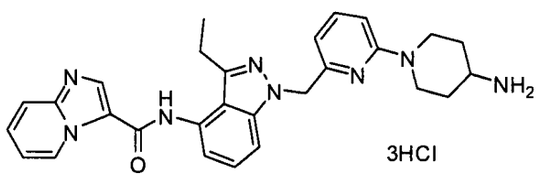
[00718] Etapa A: Preparación de 4–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo: A un recipiente de reacción se añadió trifluorometansulfonato de 6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–ilo (30 mg, 0,0551 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 24, Etapa A), piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (20,5 mg, 0,110 mmol) y carbonato de cesio (53,9 mg, 0,165 mmol). Tolueno (2 mL) se añadió y el argón se burbujeó a través de la mezcla durante 10 minutos. A esta solución se añadió rac–2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo (6,86 mg, 0,0110 mmol) y tris(dibencilideneacetonil)bis–paladio (5,05 mg; 0,00551 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar, se filtró a través de Celite®, enjuagando con tolueno y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio para proveer 4–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–

indazol–1–il)metil)piridin–2–il)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (12 mg).

[00719] Etapa B: Preparación de triclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–il)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 4–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)piperazin–1–carboxilato de *ter*–butilo (12 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en una mezcla de diclorometano y metanol y se neutralizó con la adición de solución de hidróxido de amonio. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano con solución al 1% de hidróxido de amonio. El producto aislado se disolvió en una mezcla de acetato de etilo, metanol y diclorometano. El ácido clorhídrico concentrado (2 gotas) se añadió. La concentración a presión reducida seguida de al vacío dio triclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((6–(piperazin–1–il)piridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5,0 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 481,3 (M+H).

Ejemplo 68

Triclorhidrato de *N*–(1–((6–(4–aminopiperidin–1–il)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida:



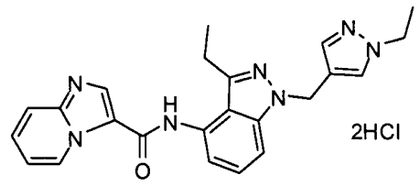
[00720] Etapa A: Preparación de 1–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)piperidin–4–ilcarbamato de *ter*–butilo: A un recipiente de reacción se añadió trifluorometansulfonato de 6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–ilo (30 mg, 0,0551 mmol; preparado de acuerdo con el Ejemplo 24, Etapa A), piperidin–4–ilcarbamato de *ter*–butilo (22,1 mg, 0,110 mmol) y carbonato de cesio (53,9 mg, 0,165

mmol). Tolueno (2 mL) se añadió y argón se burbujeó a través de la mezcla durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió rac–2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo (6,86 mg, 0,0110 mmol) y tris(dibencilideneacetonil)bis–paladio (5,05 mg, 0,00551 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, lavando con diclorometano y metanol. La solución se concentró bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano con solución al 0,5% de hidróxido de amonio para dar 1–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)piperidin–4–ilcarbamato de *ter*–butilo (14,6 mg).

[00721] Etapa B: Preparación de triclorhidrato de *N*–(1–((6–(4–aminopiperidin–1–il)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una solución de 1–(6–((3–etil–4–(imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamido)–1*H*–indazol–1–il)metil)piridin–2–il)piperidin–4–ilcarbamato de *ter*–butilo (14,6 mg, 0,0245 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente y se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Una solución de hidróxido de amonio se añadió para neutralizar. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano con 1% de hidróxido de amonio. El producto se disolvió en una mezcla de acetato de etilo, metanol y diclorometano. El ácido clorhídrico concentrado (2 gotas) y el material se concentró a presión reducida y a alto vacío para proveer triclorhidrato de *N*–(1–((6–(4–aminopiperidin–1–il)piridin–2–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (2,8 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 495,2 (M+H).

Ejemplo 69

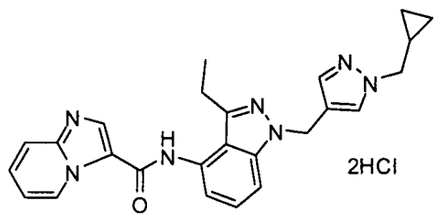
Diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00722] A una solución de *N*–(1–((1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (20 mg, 0,052 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa A) en *N*,*N*–dimetilformamida seca (0,5 mL) se añadió hidróxido de cesio hidratado (8,7 mg, 0,052 mmol) y bromoetano (5,7 mg, 0,052 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y acetato de etilo y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El producto aislado se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Cloruro de hidrógeno (0,5 mmol; solución 2 M en éter dietílico) se añadió. La eliminación del solvente a presión reducida seguido de al vacío dio diclorhidrato de *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5,0 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 414,2 (M+H).

Ejemplo 70

Diclorhidrato de *N*–(1–((1–(ciclopropilmetil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida:

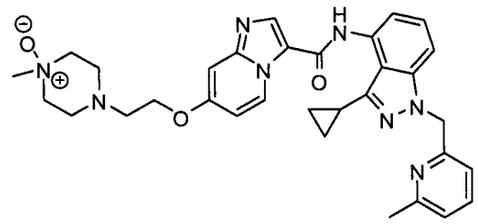


[00723] A una solución de N–(1–((1H–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (20 mg, 0,052 mmol; preparada de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa A) en DMF seca (0,5 mL) se añadió (bromometil)ciclopropano (7,0 mg, 0,052 mmol) e hidróxido de cesio hidratado (8,7 mg, 0,052 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 60 minutos. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina en sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Cloruro de hidrógeno (0,52 mmol; solución 2 M en éter dietílico) se añadió y el solvente se eliminó a presión reducida, seguido de al vacío para dar diclorhidrato de *N*–(1–((1–(ciclopropilmetil)–1*H*–pirazol–4–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (5,6 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 440,2 (M+H).

Ejemplo 71

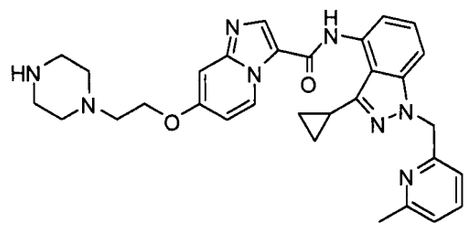
1–óxido de 4–(2–(3–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxi)etil)–1–metilpiperazina



[00724] Preparado de acuerdo con el Ejemplo 37 a partir de *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (ver el Ejemplo 65). MS (ES+APCI) m/z = 581,2 (M+H).

Ejemplo 72

N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(piperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida

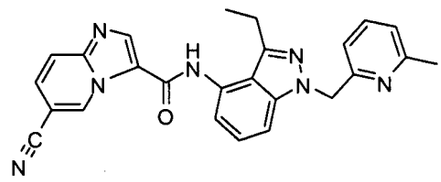


[00725] Preparada de acuerdo con el Ejemplo 77, Etapa B, utilizando 7–fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida y 4–(2–hidroxietil)piperazin–1–

carboxilato de ter–butilo, seguido de la eliminación del grupo protector de Boc. La eliminación del grupo protector de Boc se llevó a cabo disolviendo el intermediario protegido con Boc en metanol y tratándolo con HCl concentrado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrar a alto vacío y secando a alto vacío durante la noche. MS (ES+APCI) m/z = 551,2 (M+H).

Ejemplo 73

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



[00726] Etapa A: Preparación de 6–cianoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 2–Amino–5–cianopiridina (15,5 g, 152 mmol) se disolvió en etanol (500 mL) en un recipiente de base redonda de 2 L. 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 730 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 6–cianoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo pálido (13,9 g).

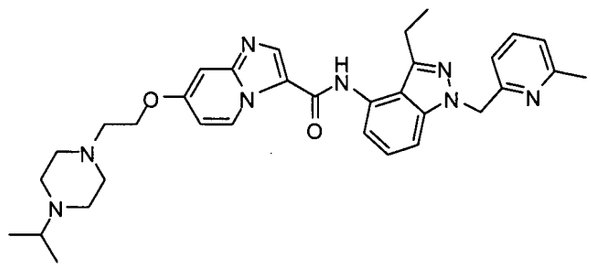
[00727] Etapa B: Preparación de 6–cianoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio: 6–cianoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (13,9 g, 65 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2,7 g, 65 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 150 mL:300 mL:150 mL). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar 6–cianoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (12,6 g).

[00728] Etapa C: Preparación de 6–ciano–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: 6–cianoimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (107 mg, 0,6 mmol) se disolvió en NMP anhidro (2,8 mL) y cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (94 mL, 0,6 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos. 3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (137 mg, 0,5 mmol) se añadió en una porción y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 6 horas. Una solución saturada de bicarbonato de sodio se añadió hasta formar un precipitado y la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío durante 2 horas para dar ciano–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido beige (147 mg). MS m/z 436,3 (M+1, APCI+).

Ejemplo 74

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



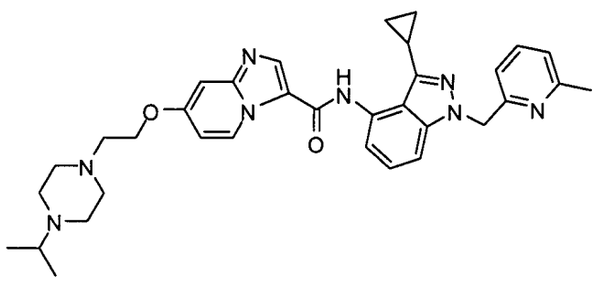
[00729] Etapa A: Preparación de 7–fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (Preparación I; 1,3 g, 7,11 mmol) en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra (35 mL) se trató con trietilamina anhidra (2,5 mL, 17,8 mmol) dejando bajo agitación hasta que la mezcla se volvió homogénea. Cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (1,82 g, 7,47 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En un lapso de 5 minutos, se formó el precipitado anhidro y se requirió una vigorosa agitación. 3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (1,7 g, 6,38 mmol) se añadió en forma de una solución 0,5 M en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración lavando la torta filtrante con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para

eliminar acetato de etilo. La solución de 1–metil–2–pirrolidinona se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se formó un precipitado beige que se recogió por filtración para dar 7–fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido beige (2,1 g).

[00730] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Un recipiente de base redonda de 50 mL se cargó con ter–butóxido de potasio sólido (1,7 g, 14,8 mmol), 2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etanol (2,88 g, 16,7 mmol) y *ter*–butanol (10 mL, 103 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de calentar a 90 °C durante 15 minutos para dar una mezcla homogénea. 7–Fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (1,0 g, 2,3 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se calentó a 90 °C con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de verter en un recipiente de base redonda de 250 mL con 150 mL de agua. La agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2 horas dio como resultado un precipitado beige. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar el producto. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+).

Ejemplo 75

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



[00731] Etapa A: Preparación de 4–fluoropiridin–2–ilcarbamato de *ter*–butilo: En un recipiente de 2 L se cargó 2–cloro–4–fluoropiridina (20 g, 152 mmol), carbamato de *ter*–butilo (89 g, 760 mmol),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,39 g, 1,52 mmol), X–PHOS (2–(diciclohexilfosfino)–2',4',6'–triisopropil–1,1'–bifenilo) (1,48 g, 3,10 mmol), carbonato de cesio (99 g, 588 mmol) y tetrahidrofurano (500 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Esta mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 7 horas. Un equivalente adicional de carbonato de cesio se añadió para completar la reacción (se calentó durante otras 7 horas). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se dividió en bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna para dar 4–fluoropiridin–2–ilcarbamato de *ter*–butilo en forma de un sólido amarillo pálido (22,6 g).

[00732] Etapa B: Preparación de 4–fluoropiridin–2–amina: A un recipiente de base redonda de una boca de 1 L se añadió 4–fluoropiridin–2–ilcarbamato de *ter*–butilo (3,5 g, 16,5 mmol) y diclorometano (100 mL). La mezcla se enfrió hasta 0–5 °C usando un baño de hielo/agua. El ácido trifluoroacético (75 mL) se añadió lentamente con agitación continua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío antes de dividir en bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio antes de concentrar al vacío para dar 4–fluoropiridin–2–amina en forma de un sólido amarillo pálido (1,76 g).

[00733] Etapa C: Preparación de 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 4–Fluoropiridin–2–amina (10,0 g, 48,0 mmol) se mezcló con etanol (40 mL) en un recipiente de reacción, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Una solución de 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 mL, solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (300 mL) y

solución de bicarbonato de sodio (75 mL) y se agitó hasta disolver. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo luego con acetato de etilo (75 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco (13 g).

[00734] Etapa D: Preparación de ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico: 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (8,0 g; 44,4 mmol) se mezcló con tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) y agua (55 mL). Hidróxido de litio monohidrato (0,962 g; 22,9 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar tetrahidrofurano y etanol. 2 N ácido clorhídrico se añadió a la mezcla para ajustar al pH 3. Se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico en forma de un sólido blanco (6,3 g).

[00735] Etapa E: Preparación de 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: Un recipiente de base redonda de 250 mL se cargó con 1,4–dioxano/H_2O (150 mL/30 mL). El recipiente se enfrió hasta 0 °C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con ácido ciclopropilborónico (Preparación C; 15,90 g, 185,1 mmol), 3–bromo–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación C; 25,71 g, 74,06 mmol), K_2CO_3 (40,94 g, 296,2 mmol), paladio acetato (0,4988 g, 2,222 mmol) y 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (2,278 g, 4,443 mmol). El recipiente se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla fría desgasificada de dioxano/H_2O se añadió al recipiente de 500 mL, que se evacuó y se rellenó con argón 5 veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un taco de Celite y el taco de filtro se lavó con

H_2O (100 mL) y EtOAc (300 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en DCM y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color oscuro, que se disolvió en DCM (30 mL) y se añadió gel de sílice (50 g). DCM se eliminó a presión reducida. El producto crudo absorbido con gel de sílice se cargó en una columna de gel de sílice y la columna se eluyó con EtOAc/hexanos (1:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida para proveer el producto (22,1 g).

[00736] Etapa F: Preparación de 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A una suspensión de 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (22,01 g, 71,38 mmol) en EtOH/H_2O (200 mL/50 mL) se añadió hierro en polvo (79,73 g, 1428 mmol) y NH_4Cl (3,818 g, 71,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante tres horas, se enfrió hasta 60 °C y se filtró a través de un taco de Celite. El taco de Celite se lavó con 20:1 EtOH/Et_3N (800 mL) y 1:1 MeOH/DCM (600 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (800 mL), se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar el producto (16,87 g).

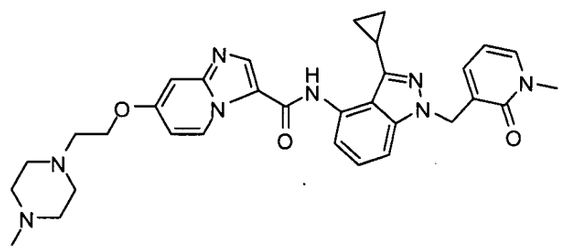
[00737] Etapa G: Preparación de 7–fluoro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (0,12 g, 0,65 mmol) en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra (1 mL) se trató con trietilamina anhidra (0,2 mL, 1,6 mmol) dejando agitar hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. El cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (0,1 mL, 0,68 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En un lapso de 5 minutos, se formó el precipitado anhidro y se requirió una vigorosa agitación. 3–Ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,16 g, 0,59 mmol) se añadió en forma de una solución 0,5 M en 1–metil–2–

pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración, lavando la torta filtrante con acetato de etilo. El filtrado se concentró para eliminar acetato de etilo. La solución restante se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se formó un precipitado beige que se recogió por filtración para dar 7–fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido beige (119 mg).

[00738] Etapa H: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Un vial de un dracma se cargó con ter–butóxido de potasio sólido (55 mg, 0,49 mmol), 2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etanol (0,099 g, 0,57 mmol) y *ter*–butanol (0,3 mL, 3,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 7–Fluoro–*N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (0,034 g, 0,077 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se calentó a 90 °C con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua hasta que se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se secó a alto vacío para dar el producto (0,019g). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 593,1 (M+H).

Ejemplo 76

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



[00739] Etapa A: Preparación de 1,3–dimetilpiridin–2(1*H*)–ona: Yodometano (10,62 mL, 111,6 mmol) se añadió a una mezcla de 3–metil–2–

piridona (4,06 g, 37,20 mmol) y carbonato de potasio (15,43 g, 111,6 mmol) en acetona (150 mL) en un recipiente sellable. La mezcla se agitó vigorosamente en un baño de aceite a 55 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y el filtrado se concentró al vacío hasta que se formó un sólido (5,4 g). El sólido se dividió en agua (50 mL) y diclorometano (100 mL). La fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar 1,3–dimetilpiridin–2(1*H*)–ona en forma de un aceite (3,6 g).

[00740] Etapa B: Preparación de 3–(bromometil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona: *N*–Bromosuccinimida (2,17 g, 12,2 mmol) y peroxianhídrido benzoico (0,295 g, 1,22 mmol) se añadieron a un recipiente que contenía una solución de 1,3–dimetilpiridin–2(1*H*)–ona (1,50 g, 12,2 mmol) en tetracloruro de carbono (250 mL, desgasificado con flujo de N_2 durante 5 minutos). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico (20 mL), se agitó durante 15 minutos y el líquido se decantó. Los sólidos se enjuagaron con éter dietílico (3 x 5 mL), luego se secaron al vacío para dar 3–(bromometil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona en forma de un sólido amarillo (1,1 g).

[00741] Etapa C: Preparación de 3–((3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona: 3–Bromo–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación B; 0,49 g, 2,04 mmol) se disolvió en dimetilformamida (5 mL). El carbonato de potasio (1,13 g, 8,15 mmol) se añadió seguido de 3–(bromometil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona (0,41 g, 2,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (8 mL) y se concentró al vacío para dar un sólido oscuro que se secó durante la noche a alto vacío. Este material se disolvió en acetato de etilo (80 mL) y se lavaron con agua (40 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar un sólido verde.

Este material se trituró con éter dietílico y los sólidos se recogieron por filtración y se secaron a alto vacío para dar 3–((3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona en forma de un sólido beige (552 mg).

[00742] Etapa D: Preparación de 3–((–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona: A un recipiente de 50 mL en forma de pera se añadió 4–dioxano/agua (3,2 mL/0,6 mL). El recipiente se enfrió en un baño de hielo/agua antes de aplicar vacío durante 20 minutos. 3–((3–Bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona (0,55 g, 1,52 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,33 g, 3,79 mmol), 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (0,047 g, 0,091 mmol), acetato de paladio (0,01 g, 0,4 mmol) y carbonato de potasio (0,84 g, 6,07 mmol) se combinaron en un recipiente de base redonda de 25 mL y se colocó al vacío. La mezcla de solvente desgasificada se añadió a los reactivos sólidos y el recipiente se fijó a un condensador. El aparato se evacuó y se rellenó con argón 5 veces antes de calentar a reflujo bajo argón durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un taco de Celite®. La torta filtrante se lavó con acetato de etilo y agua. Las fases filtradas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado 3 veces. La fase orgánica se concentró al vacío y se secó a alto vacío para dar 3–((–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona en forma de un sólido beige (413 mg).

[00743] Etapa E: Preparación de 3–((4–amino–3–ciclopropil–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpriidin–2(1*H*)–ona: 3–((3–Ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona (413 mg, 1,27 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (6,8 mL) y agua (1,7 mL). Cloruro de amonio (34 mg; 0,63 mmol) y hierro en polvo (709 mg; 12,7 mmol) se añadieron y la mezcla se agitó con calentamiento hasta 75 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró a través de un taco de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto crudo en forma de un

aceite de color. La purificación usando a la cromatografía en gel de sílice preparativa en placa de capa fina (20 x 20 cm, 2 mm) desarrollada en una cámara con 40% de acetato de etilo/diclorometano, secando y eluyendo con 80% de acetato de etilo/diclorometano dio 3–((4–amino–3–ciclopropil–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpriidin–2(1*H*)–ona en forma de un aceite viscoso que comenzó a cristalizar bajo secado a alto vacío (175 mg).

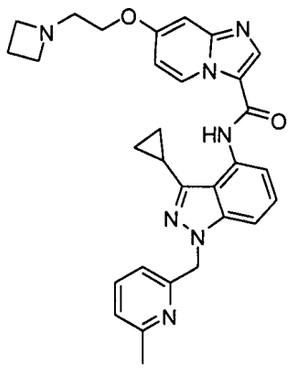
[00744] Etapa F: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de ácido 7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (Preparación I; 0,09 g, 0,50 mmol) en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra (1 mL) se trató con trietilamina anhidra (0,17 mL, 1,25 mmol) dejando bajo agitación hasta que la mezcla se volvió homogénea. El cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (0,08 mL, 0,50 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En un lapso de 5 minutos, se formó el precipitado anhidro y se requirió una vigorosa agitación. 3–((4–Amino–3–ciclopropil–1*H*–indazol–1–il)metil)–1–metilpiridin–2(1*H*)–ona (0,13 g, 0,45 mmol) se añadió en forma de una solución 0,5 M en 1–metil–2–pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración lavando la torta filtrante con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para eliminar acetato de etilo. La solución restante se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se formó un precipitado beige que se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido beige (180 mg).

[00745] Etapa G: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Un vial de un dracma se cargó con ter–butóxido de potasio sólido (54 mg, 0,48 mmol), 2–(4–metilpiperazin–1–il)etanol (0,075 g, 0,52 mmol) y *ter*–butanol (0,3 mL, 3,4 mmol). La mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (0,032 g, 0,070 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se calentó a 88 °C con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua hasta que se formó un precipitado. El precipitado se aisló por filtración y se secó a alto vacío. La purificación usando cromatografía preparativa en placa de capa fina de sílice (20 x 20 cm, 0,5 mm) desarrollada en una cámara con 10% de metanol/diclorometano con hidróxido de amonio concentrado al 0,6% dio el producto. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,2 (M+).

Ejemplo 77

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



[00746] Etapa A: Preparación de 2–(azetidin–1–il)etanol: Azetidina (546 mg, 9,56 mmol) se disolvió en diclorometano (20 mL) en un recipiente de base redonda de 50 mL y se trató con trietilamina (1,47 mL, 10,5 mmol) agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. 2–cloro–2–oxoacetato de etilo (1,03 mL, 9,56 mmol) se añadió a la mezcla gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La sal precipitada se eliminó por filtración y el filtrado se lavó con agua. La solución se concentró al vacío para dar 2–(azetidin–1–il)–2–oxoacetato de etilo en forma de un aceite marrón. Hidruro de litio y aluminio (10,0 mL, 10,0 mmol, 1 M en THF) en un recipiente de base redonda de 100 mL se enfrió en un baño de agua helada. 2–(Azetidin–1–il)–2–oxoacetato de etilo en forma de una solución 0,6

M en THF se añadió gota a gota a la solución de hidruro de litio y aluminio. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una mezcla de 1:1 Celite®/sulfato de sodio decahidrato se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío para dar 2–(azetidin–1–il)etanol en forma de un aceite incoloro viscoso (504 mg).

[00747] Etapa B: Preparación de 7–fluoro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Preparada de acuerdo con el Ejemplo 75, Etapas A–G; 31 mg, 0,07 mmol).

[00748] Etapa C: Preparación de 7–(2–(azetidin–1–il)etoxi)–*N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: 2–(Azetidin–1–il)etanol (52 mg, 0,51 mmol) se disolvió en *ter*–butanol (0,3 mL) y se trató con ter–butóxido de potasio (51 mg, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a 88 °C durante 5 minutos antes de añadir 7–fluoro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida en una porción. La mezcla se agitó a 88 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con agua (2 mL) seguido de vigorosa agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se aisló por filtración y se secó al vacío para dar un residuo amarillo pálido que se trituró con éter dietílico 3 veces para dar un sólido. La purificación por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 20 x 20, 0,5 mm de espesor) eluyendo con 10% de MeOH/DCM con 0,6% de hidróxido de amonio dio 7–(2–(azetidin–1–il)etoxi)–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido blanco (18 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 522,2 (M+1).

[00749] Los compuestos mostrados en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 77, etapa B, usando el alcohol apropiado y sustituyendo uno de los siguientes intermediarios por 7–fluoro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–

a]piridin–3–carboxamida:

[00750] 7–fluoro–*N*–(3–metil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Preparación J);

[00751] 7–fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 74, Etapa A);

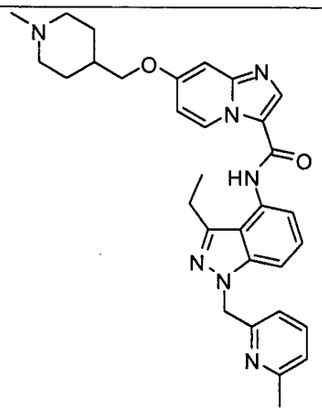
[00752] 7–fluoro–*N*–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 75, Etapas A–G);

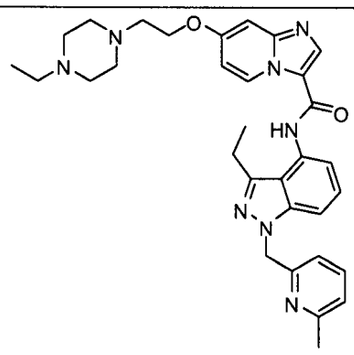
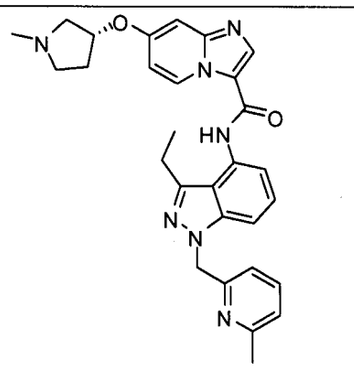
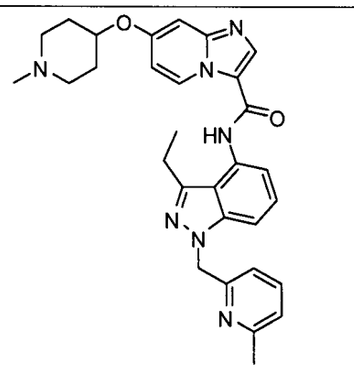
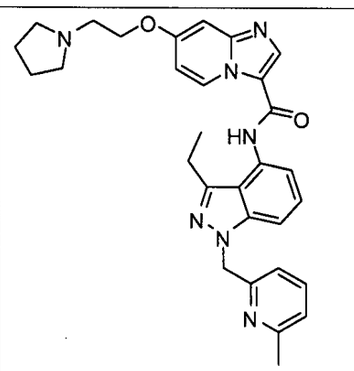
[00753] *N*–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 76, Etapa F); o

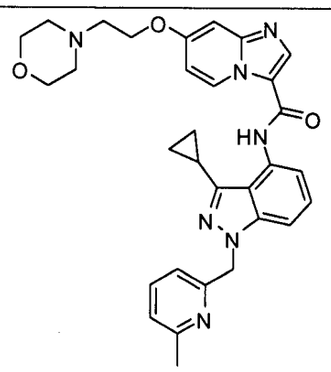
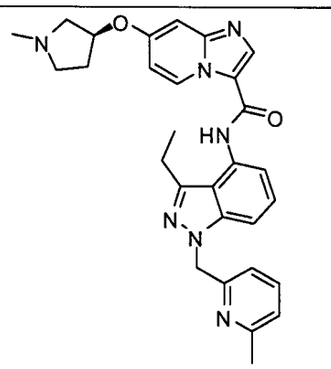
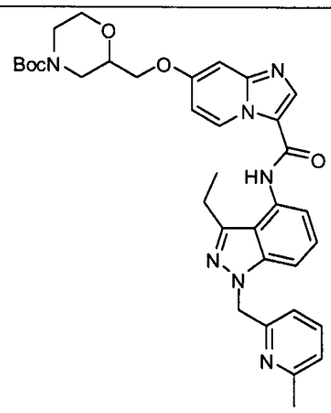
[00754] *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 117, Etapa A).

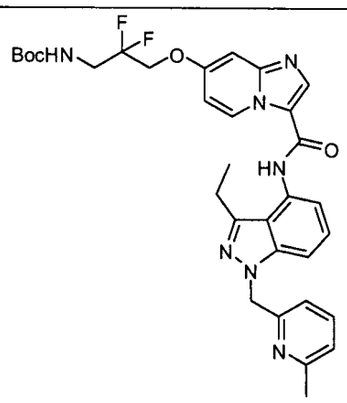
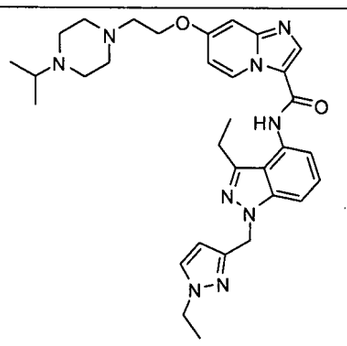
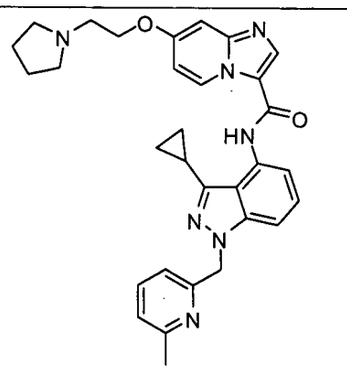
[00755] Ciertos compuestos en la Tabla 1 se prepararon con un intermediario que contiene un grupo protector de t–butilcarbamato (Boc) y se desprotegieron tal como se describe en el Ejemplo 72.

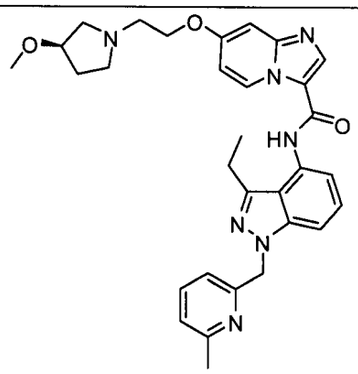
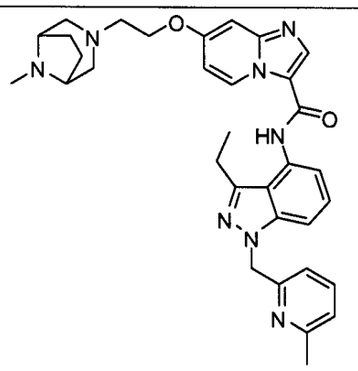
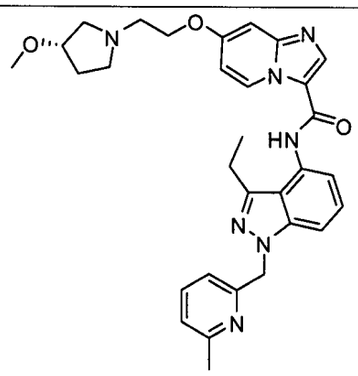
Tabla 1

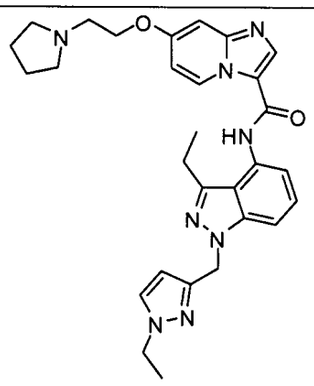
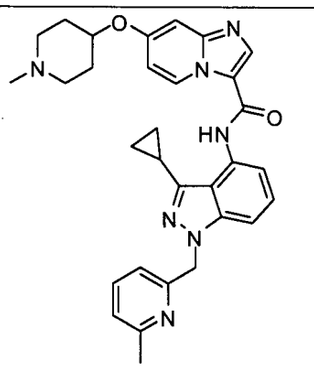
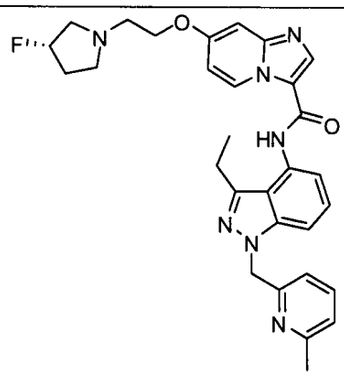
Ej. N.º	Estructura	Nombre	MS m/z
78		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–((1–metilpiperidin–4–il)metoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	538,0 (M+, APCI+)

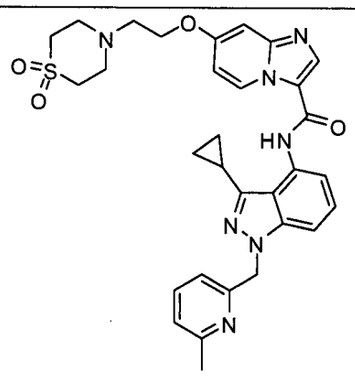
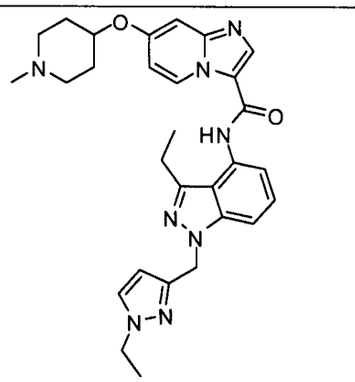
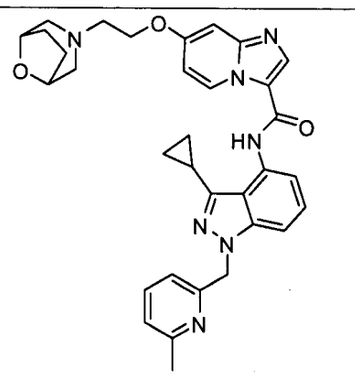
79		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–etilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	567,1 (M+, APCI+)
80		(R)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	510,2 (M+1, APCI+)
81		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpiperidin–4–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	524,1 (M+, APCI+)
82		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	524,1 (M+, APCI+)

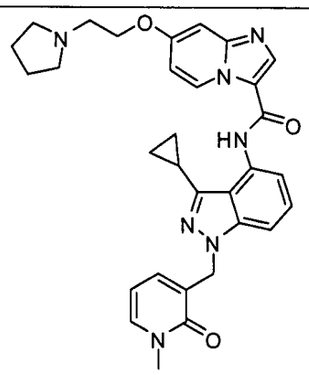
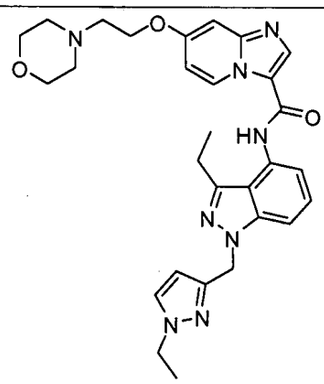
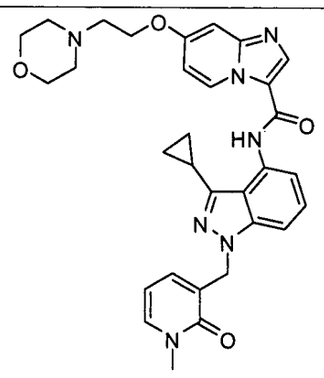
83		N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	552,1 (M+, APCI+)
84		(S)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpirrolidin–3–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	510,2 (M+1, APCI+)
85		2–((3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxi)metil)morfolin–4–carboxilato de ter–butilo	626,1 (M+, APCI+)

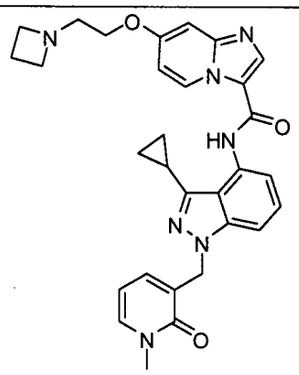
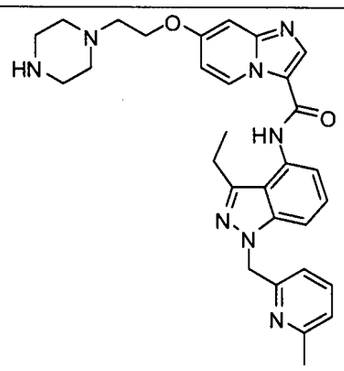
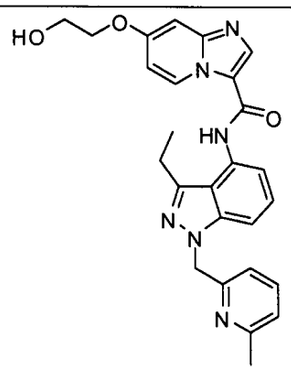
86		3–(3–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–ilcarbamoil)imidazo[1,2–a]piridin–7–iloxi)–2,2–difluoropropilcarbamato de ter–butilo	620,1 (M+1, APCI+)
87		N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	584,1 (M+, APCI+)
88		N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	536,1 (M+, APCI+)

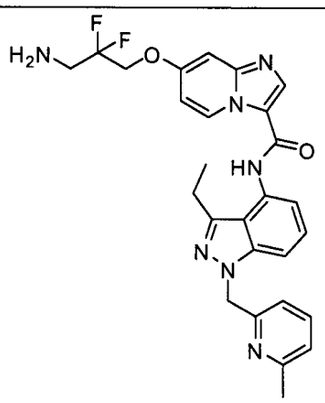
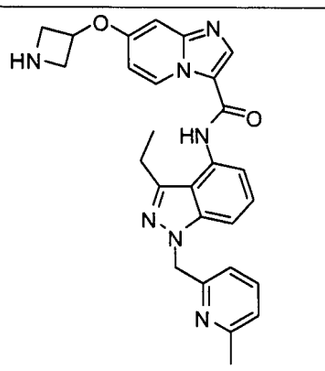
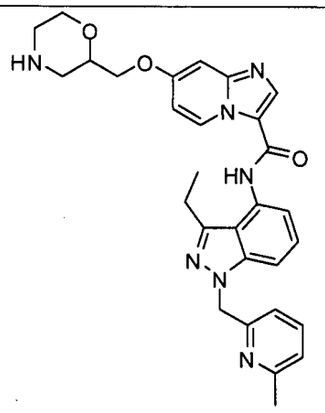
89		(R)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–metoxipirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	554,1 (M+, APCI+)
90		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(8–metil–3,8–diazabiciclo[3,2,1]octan–3–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	579,1 (M+, APCI+)
91		(S)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–metoxipirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	554,1 (M+, APCI+)

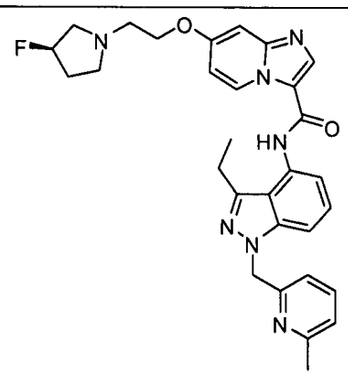
92		N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	527,1 (M+, APCI+)
93		N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpiperidin–4–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	536,1 (M+, APCI+)
94		(S)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoropirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	542,2 (M+1, APCI+)

95		N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–tiomorfolina 1,1–dióxido etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	600,2 (M+, APCI+)
96		N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metilpiperidin–4–iloxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	527,1 (M+, APCI+)
97		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(8–Oxa–3–azabiciclo[3,2,1]octan)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	578,1 (M+, APCI+)

98		N–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(pirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	552,1 (M+, APCI+)
99		N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	543,1 (M+, APCI+)
100		N–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–morfolinoetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	568,2 (M+1, APCI+)

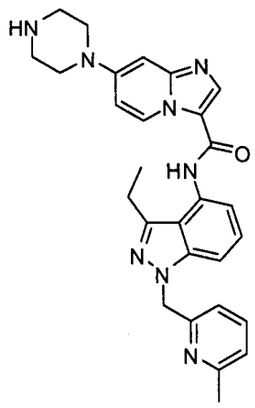
101		7–(2–(azetidin–1–il)etoxi)–N–(3–ciclopropil–1–((1–metil–2–oxo–1,2–dihidropiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	538,2 (M+1, APCI+)
102		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(piperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	539,1 (M+, APCI+)
103		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–hidroxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	471,2 (M+1, APCI+)

104		7–(3–amino–2,2–difluoropropoxi)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	520,2 (M+1, APCI+)
105		7–(azetidin–3–iloxi)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	482,1 (M+1, APCI+)
106		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(morfolin–2–ilmetoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	526,2 (M+1, APCI+)

107		(R)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoropirrolidin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	542,1 (M+, APCI+)

Ejemplo 108

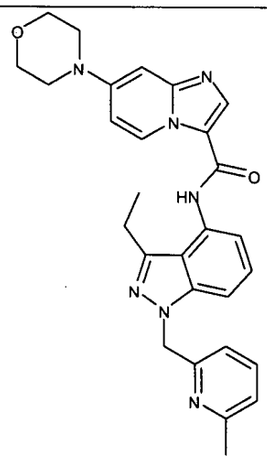
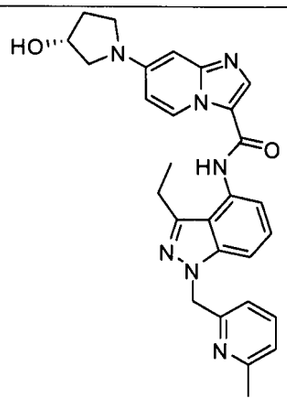
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida

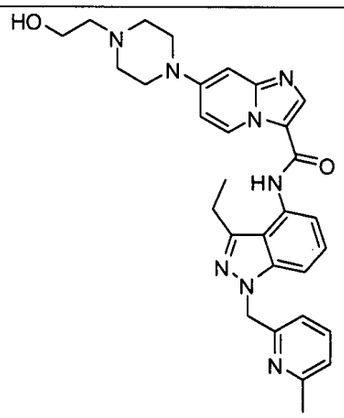
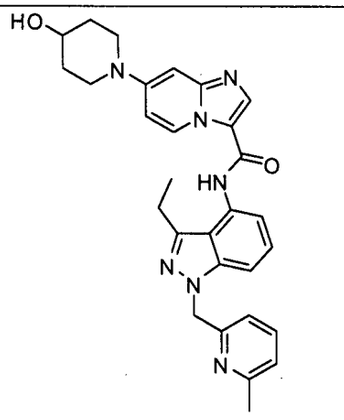
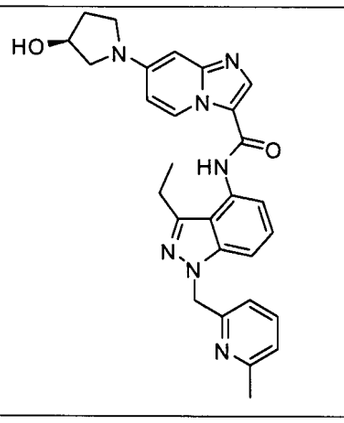


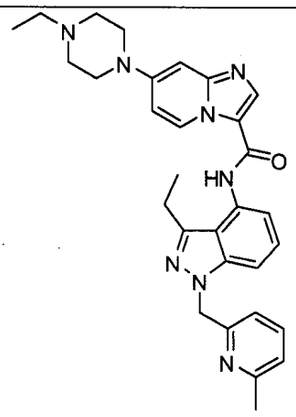
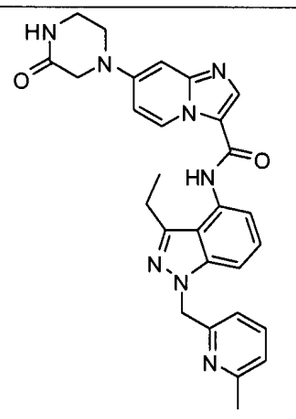
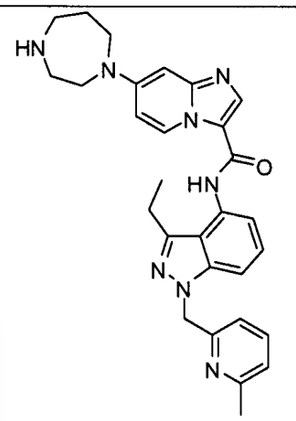
[00756] *N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (12 mg, 0,03 mmol; Ejemplo 74, Etapa A) se disolvió en tolueno (0,2 mL) y 1,3–dimetil–3,4,5,6–tetrahidro–2(1*H*)–pirimidinona (DMPU) (0,1 mL) y piperazina (24 mg, 0,28 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla cruda se cargó en un muestreador Biotage 12+ C–18 y se purificó usando un gradiente de 10 – 65% de acetonitrilo/agua para dar *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(piperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido blanco (12 mg). MS m/z 495,3 (M+1, APCI+)

[00757] Los compuestos mostrados en la Tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo 108, usando la amina apropiada y *N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 74, Etapa A).

Tabla 2

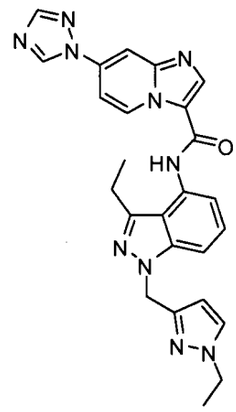
Ej. N.º	Estructura	Nombre	MS m/z
109		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–morfolinoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)
110		(R)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipirrolidin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)

111		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(4–(2–hidroxietil)piperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	539,3 (M+, APCI+)
112		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(4–hidroxipiperidin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	510,3 (M+1, APCI+)
113		(S)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipirrolidin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)

114		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(4–etilpiperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	523,3 (M+1, APCI+)
115		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–oxopiperazin–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	509,3 (M+1, APCI+)
116		7–(1,4–diazepan–1–il)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	509,3 (M+1, APCI+)

Ejemplo 117

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



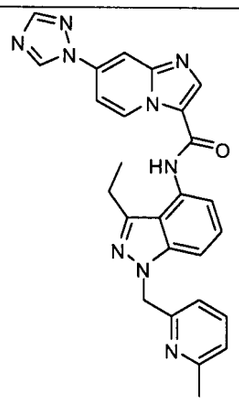
[00758] Etapa A: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: El ácido 7–Fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (Preparación I; 224 mg, 1,25 mmol) se disolvió en *N*–metilpirrolidinona anhidra (0,2 M) y se trató con trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol). Cuando la mezcla estaba homogénea, se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (0,20 mL, 1,31 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. 3–Etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,30 mg, 1,11 mmol) se añadió en una porción y los costados del recipiente se lavaron con *N*–metilpirrolidinona anhidra (2 mL). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de papel GF/F lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con agua para dar un precipitado beige que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (259 mg). MS m/z 432,1 (M+1, APCI+).

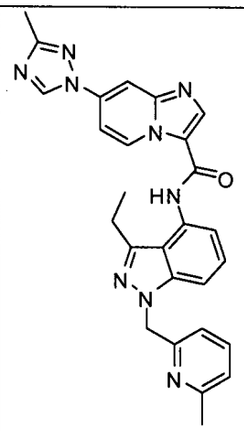
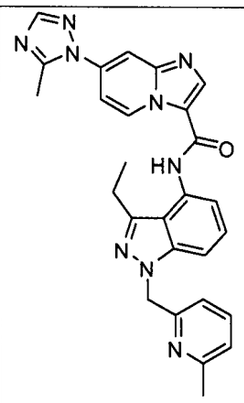
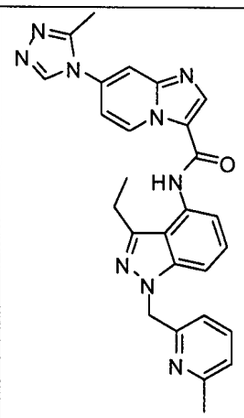
[00759] Etapa B: Preparación de *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1*H*–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: 1*H*–1,2,4–triazol se disolvió en 4–dioxano y se trató con hidruro de sodio (20 mg, 0,48 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. *N*–(3–Etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (35 mg, 0,08 mmol) se añadió as una solución en *N*,*N*–

dimetilformamida. La mezcla se calentó hasta 98 °C y se agitó durante 2 días. La mezcla se neutralizó por adición de agua. Un precipitado se formó y el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar *N*–(3–etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(1*H*–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido blanco (39 mg). MS m/z 481,1 (M+1, APCI+).

[00760] Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo 117, Etapa B, sustituyendo *N*–(3–Etil–1–((1–etil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida por 7–fluoro–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 74, Etapa A).

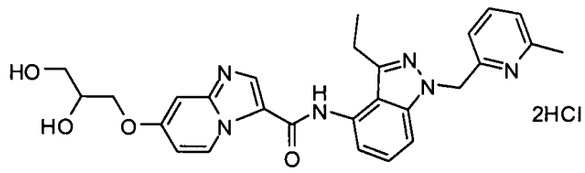
Tabla 3

Ej. N.º	Estructura	Nombre	MS m/z
118		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1H–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	478,2 (M+1, APCI+)

119		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–metil–1H–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)
120		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(5–metil–1H–1,2,4–triazol–1–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)
121		N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(3–metil–4H–1,2,4–triazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)

Ejemplo 122

Diclorhidrato de 7–(2,3–dihidroxipropoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00761] Etapa A: Preparación de 4–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)piridin–2–amina: Un tubo sellado con 4–cloro–2–piridinamina (4 g, 31,2 mmol), (2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metanol (8,4 g, 60,6 mmol) y sodio (1,46 g, 63,5 mmol) se calentó a 145 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente; se añadieron agua (25 mL) y diclorometano (50 mL). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 4–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)piridin–2–amina en forma de un sólido amarillo pálido (5,6 g).

[00762] Etapa B: Preparación de 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo: 4–((2,2–Dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)piridin–2–amina (5,6 g, 0,025 mol) se mezcló con etanol (60 mL) en un recipiente de reacción, bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Una solución de 2–cloro–3–oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 93 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) se añadió. La mezcla se calentó hasta 60 °C bajo nitrógeno durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (200 mL) y solución de bicarbonato de sodio (100 mL) y se agitó hasta disolver. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo luego con acetato de etilo (50 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. El material crudo se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se concentraron para dar 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo pálido (5,76 g).

[00763] Etapa C: Preparación de ácido 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–

4–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico: 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (1,8 g, 5,63 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,284 g, 6,75 mmol) se combinaron en un recipiente de base redonda de 250 mL con tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 56 mL). Después de agitar la noche a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar una goma amarilla. Se añadió agua (20 mL) y diclorometano se añadió. La capa acuosa se separó y se enfrió en un baño de agua helada antes de ajustar a un pH de 4 con 20% de ácido cítrico. Se formó un precipitado y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con una pequeña cantidad de agua (5 mL) y se secó al vacío para dar ácido 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico en forma de un sólido blanco (1,3 g).

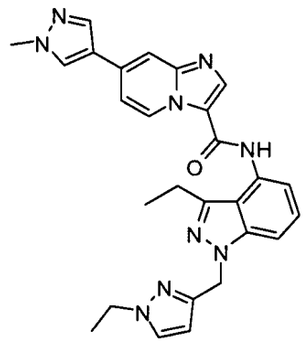
[00764] Etapa D: Preparación de 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A una mezcla agitada de ácido 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxílico (128 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL), bajo nitrógeno, se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (115 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (51 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (90 mg, 0,34 mmol), seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,7 mL, 1,7 mmol; solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por flash cromatografía en sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (30 mg).

[00765] Etapa E: Preparación de 7–(2,3–dihidroxipropoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de 7–((2,2–dimetil–1,3–dioxolan–4–il)metoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (77 mg, 0,142 mmol) en agua (4 mL), ácido trifluoroacético

(4 mL) y 1,4–dioxano (1 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite residual. El aceite se disolvió en una mezcla de éter dietílico, diclorometano y metanol. Una solución de cloruro de hidrógeno (0,5 mL; 4 M en 1,4–dioxano) se añadió. La mezcla se concentró a presión reducida y se colocó a alto vacío durante 16 horas para proveer diclorhidrato de 7–(2,3–dihidroxipropoxi)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (74 mg) en forma de un sólido beige. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 501,2 (M+H).

Ejemplo 123

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



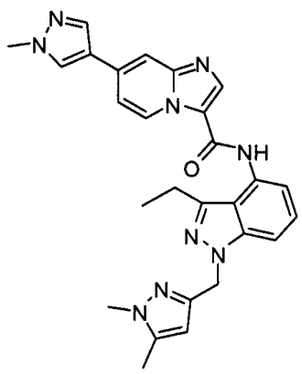
[00766] Etapa A: Preparación de 7–bromo–N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: A una solución 3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–amina (328 mg, 1,22 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 1,15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añadió gota a gota a una solución enfriada rápidamente (baño de agua y hielo) de 7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de metilo (140 mg, 0,55 mmol) en THF anhidro (3 mL). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con agua. La suspensión resultante se extrajo cuidadosamente con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto

crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía preparativa en capa delgada de sílice con 5% de MeOH–DCM en forma de eluyente para obtener 219 mg del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

[00767] Etapa B: Preparación de N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(1–metil–1H–pirazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Un recipiente de base redonda seco de 10 mL equipado con un condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno se cargó con 1–metil–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1H–pirazol (25,4 mg, 0,122 mmol), 7–bromo–N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (50 mg, 0,102 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5,9 mg, 0,005 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0,51 mmol). Al recipiente se añadió una mezcla de agua:DMF:CH_3CN (1:1:4,5; 0,3:0,3:1,4 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó bajo nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua, la suspensión resultante se extrajo cuidadosamente con EtOAc y DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía preparativa en capa delgada de sílice con 5% de MeOH–DCM en forma de eluyente para obtener 30,8 mg de producto en forma de un sólido amarillo. MS (ES+APCI) m/z = 494 (M+H) detectado.

Ejemplo 124

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

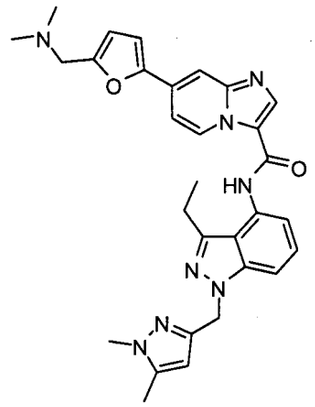


[00768] Preparada de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo

123 a partir de 1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–amina (Ejemplo 55, Etapas A–D) y 1–metil–4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–1*H*–pirazol. MS (ES+APCI) m/z = 494 (M+H) detectado.

Ejemplo 125

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



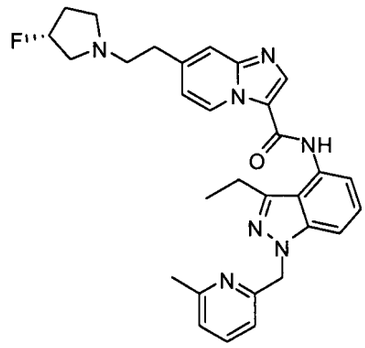
[00769] Etapa A: Preparación de *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(5–formilfuran–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Un recipiente de base redonda se cargó con 7–bromo–*N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Preparación H; 100 mg, 0,20 mmol), 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (8,3 mg, 0,016 mmol), carbonato de potasio (93 mg, 0,67 mmol), paladio acetato (1,8 mg, 0,008 mmol) y ácido 5–formilfuran–2–ilborónico (57 mg, 0,4 mmol). Al recipiente se añadió una mezcla de 5:1 dioxano: agua (3 mL), la mezcla de reacción se desgasificó bajo nitrógeno y se agitó a 65 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía preparativa en capa delgada de sílice con 10% de MeOH–DCM en forma de eluyente para obtener el producto (36 mg) en forma de un sólido amarillo.

[00770] Etapa B: Preparación de *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–

il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(5–((dimetilamino)metil)furan–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de *N*–(1–((1,5–dimetil–1*H*–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1*H*–indazol–4–il)–7–(5–formilfuran–2–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (36 mg) en 1 mL de una mezcla 1:1 de DCM:THF se trató a temperatura ambiente con exceso de solución 2,0 M de dimetilamina en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Un gran exceso de triacetoxiborhidruro de sodio (10 equivalentes) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se sometió a cromatografía preparativa en capa fina con una solución al 2% de amoníaco 7 N–MeOH, 8% de MeOH en DCM en forma de eluyente para dar el producto deseado (12,8 mg). MS (ES+APCI) m/z = 537 (M+H) detectado.

Ejemplo 126

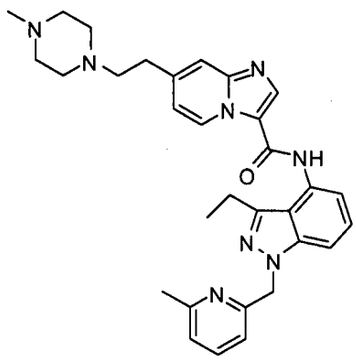
(R)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoropirrolidin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00771] Preparada de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 128 a partir de from *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–oxoetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 127, Etapas A–B) y clorhidrato de (R)–3–fluoropirrolidina. MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H) detectado.

Ejemplo 127

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



[00772] Etapa A: Preparación de 7–Bromo–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Preparada de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 123, usando 3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (Ejemplo 16, Etapa A) en lugar de 3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–amina.

[00773] Etapa B: Preparación de (Z)–7–(2–etoxivinil)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Un recipiente de base redonda se cargó con 7–Bromo–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (330 mg, 0,674 mmol), trio–tolilfosfina (41 mg, 0,135 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (62 mg, 0,067 mmol). Al recipiente se añadieron 10 mL de dimetilformamida anhidra, seguido de (Z)–tributil(2–etoxivinil)estanano (0,34 ml, 1,01 mmol) y trietilamina (0,11 mL, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo cuidadosamente con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía preparativa en capa delgada de sílice con 5% de MeOH–DCM en forma de eluyente para obtener 246 mg de producto en forma de un sólido espumoso amarillo.

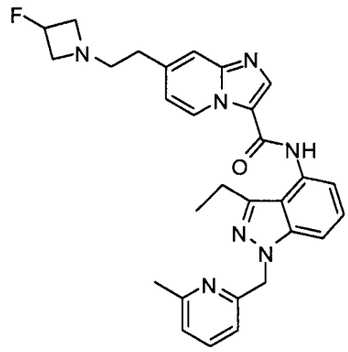
[00774] Etapa C: Preparación de N–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–oxoetil)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Una solución de (Z)–7–(2–etoxivinil)–N–(3–etil–1–((6–

metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (211 mg, 0,439 mmol) en dioxano (6 mL) se trató a temperatura ambiente con 2,0 M HCl–éter. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En este momento, se añadieron 3 gotas de agua, de modo que no colapsara la suspensión y se continuó agitando durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con DCM y EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de los extractos orgánicos dio 190 mg de un sólido que se usó directamente en la siguiente etapa.

[00775] Etapa D: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: La N–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–oxoetil)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida cruda (112 mg, 0,248 mmol) y N–metilpiperazina (25 mg, 0,25 mmol) se disolvieron en DCM (5 mL) y se trató con 10 equivalentes de triacetoxiborhidruro de sodio, seguido de 2 gotas de glacial acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y se resuspendió en carbonato de sodio saturado acuoso. La mezcla se extrajo con DCM y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtró y se concentró. La purificación del material crudo por cromatografía preparativa en capa delgada de sílice con NH_3–MeOH/MeOH/DCM 7 N, 2/8/98 en forma de eluyente dio 83,5 mg de un sólido blanco espumoso. MS (ES+APCI) m/z = 537 (M+H) detectado.

Ejemplo 128

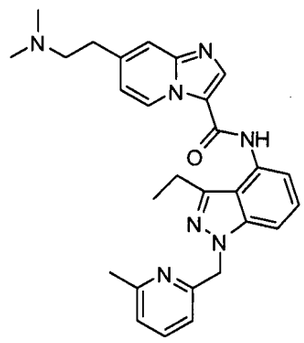
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(3–fluoroazetidin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00776] Una solución de clorhidrato de 3–fluoroazetidina (61 mg, 0,55 mmol) en DCM (2 mL) se trató a temperatura ambiente con base de Hunig (0,10 mL, 0,57 mmol). A la solución turbia se añadió *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–oxoetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (preparada de acuerdo con (Ejemplo 127, Etapas A–B; 50 mg, 0,11 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 127) y se añadieron 10 equivalentes, seguido de 2 gotas de ácido acético glacial y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía preparativa en capa fina en sílice, con una mezcla I 10% de MeOH–DCM en forma de eluyente para obtener el producto deseado (10 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 512 (M+H) detectado.

Ejemplo 129

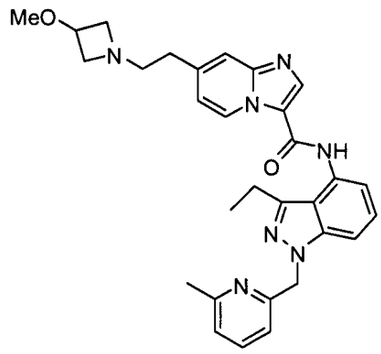
7–(2–(Dimetilamino)etil)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00777] Preparada de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 127, Etapa C, usando dimetilamina en lugar de 1–metilpiperazina. MS (ES+APCI) m/z = 481 (M+H) detectado.

Ejemplo 130

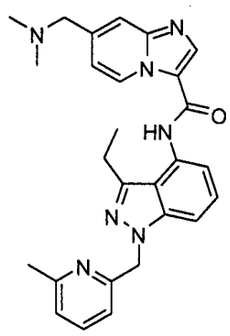
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(3–metoxiazetidin–1–il)etil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00778] Preparada de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 128 a partir de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–oxoetil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 127, Etapas A–B) y clorhidrato de 3–metoxiazetidina. MS (ES+APCI) m/z = 524 (M+H) detectado.

Ejemplo 131

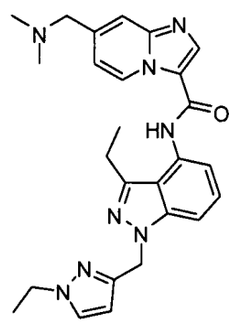
7–((Dimetilamino)metil)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00779] Un recipiente de base redonda equipado con un condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno se cargó con paladio acetato (3,4 mg, 0,015 mmol), carbonato de cesio (300 mg, 0,92 mmol), 2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo (19 mg, 0,030 mmol), 7–bromo–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (Ejemplo 127, Etapa A; 150 mg, 0,307 mmol) y (dimetilaminometil)trifluoroborato de potasio (Frontier Scientific; 101 mg, 0,613 mmol). Al recipiente de reacción se añadió una mezcla de 1,4–dioxano:agua (10:1; 1,1 mL) y el recipiente de reacción se evacuó inmediatamente y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 2% de amoníaco 7 N–MeOH:8% de MeOH:DCM) para obtener el producto (84,8 mg) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9,5 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,23 (q, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,51 (t, 3H).

Ejemplo 132

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

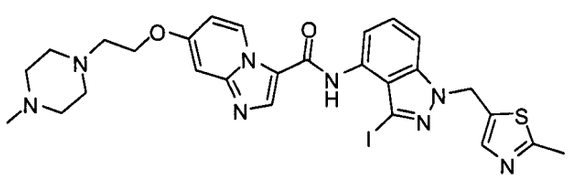


[00780] Etapa A: Preparación de 7–bromo–N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Preparada de acuerdo con el método de Preparación H, sustituyendo 1–((1,5–dimetil–1H–pirazol–3–il)metil)–3–etil–1H–indazol–4–amina por 3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–amina.

[00781] Etapa B: Preparación de 7–((dimetilamino)metil)–N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Preparada de acuerdo con el método para el Ejemplo 131, reemplazando la 7–bromo–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida por 7–bromo–N–(3–etil–1–((1–etil–1H–pirazol–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida para proveer el producto (13,3 mg) en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 9,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (q, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,50 (m, 6H).

Ejemplo 133

N–(3–yodo–1–((2–metiltiazol–5–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



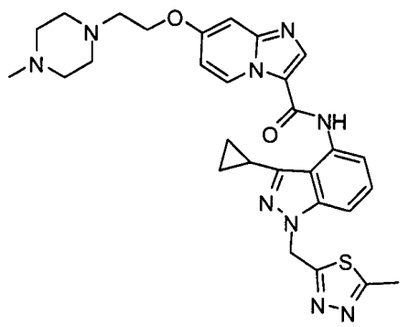
[00782] Etapa A: Preparación de 3–yodo–1–((2–metiltiazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A una solución de 4–((3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–2–metiltiazol (preparada de acuerdo con el método de Ejemplo 15,

Etapas A–D, usando 2–metiltiazol–5–carboxilato de etilo) en EtOH/H_2O (8 mL/2 mL) se añadió hierro (463 mg, 8,30 mmol) y NH_4Cl (44,4 mg, 0,830 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. EtOAc/Et_3N (40 mL/10 mL) se añadió al residuo. La mezcla se calentó a 85 °C durante 20 minutos, se enfrió hasta 45 °C y se filtró a través de Celite. El taco de Celite se lavó con MeOH (30 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para eliminar EtOAc y MeOH. La suspensión acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el producto (156 mg).

[00783] Etapa B: Preparación de *N*–(3–yodo–1–((2–metiltiazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 0,24 mL) se añadió gota a gota a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno a una solución de 3–yodo–1–((2–metiltiazol–5–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (40 mg, 0,108 mmol) en THF anhidro (3 mL). La mezcla marrón resultante se añadió por medio de una jeringa a una solución enfriada (baño de hielo y agua) de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (Preparación D; 35,9 mg, 0,108 mmol) en THF anhidro (3 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, amoníaco 7 N/MeOH:MeOH:DCM en una relación 3:7:90 en forma de eluyente) para obtener el producto (11,6 mg) en forma de un sólido tostado. MS (ES+APCI) m/z = 657 (M+H).

Ejemplo 134

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



[00784] Etapa A: Preparación de 2–(3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)acetato de etilo: Una solución de 3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación B; 1,00 g, 4,13 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se trató a temperatura ambiente con carbonato de potasio (2,28 g, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y 2–cloroacetato de etilo (0,53 g, 4,34 mmol) se añadió gota a gota. Se continuó agitando bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de agua y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto (1,21 g) en forma de un sólido marrón.

[00785] Etapa B: Preparación de 2–(3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)acetohidrazida: Una solución de 2–(3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)acetato de etilo (1,48 g, 4,51 mmol) en EtOH absoluto (20 mL) se trató a temperatura ambiente con hidrazina (1,45 g, 45,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se aisló por filtración. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el producto (0,865 g) en forma de un polvo tostado.

[00786] Etapa C: Preparación de *N'*–acetil–2–(3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)acetohidrazida: Una suspensión de 2–(3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)acetohidrazida (0,865 g) en tolueno anhidro (20 mL) se trató a temperatura ambiente con 1 equivalente de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida para obtener el producto (0,98 g) en forma de un sólido

blanquecino.

[00787] Etapa D: Preparación de 2–((3–bromo–4–nitro–1H–indazol–1–il)metil)–5–metil–1,3,4–tiadiazol: Una suspensión de *N'*–acetil–2–(3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)acetohidrazida (0,4 g) en THF anhidro (5 mL) se trató a temperatura ambiente con sulfuro de fósforo (V) (0,77 g). La mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un gran exceso de solución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 mL) y DCM (50 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 7% de MeOH–DCM en forma de eluyente) para obtener el producto (235 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

[00788] Etapa E: Preparación de 2–((3–ciclopropil–4–nitro–1H–indazol–1–il)metil)–5–metil–1,3,4–tiadiazol: Un recipiente de base redonda de 10 mL equipado con un condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno se cargó con 2–((3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–5–metil–1,3,4–tiadiazol (195 mg, 0,551 mmol), ácido ciclopropilborónico (104 mg, 1,21 mmol), paladio acetato (7 mg, 0,031 mmol), carbonato de potasio (258 mg, 1,87 mmol) y 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (32 mg, 0,062 mmol). Al recipiente se añadió una mezcla de 1,4–dioxano:agua (5:1; 2,4 mL) y el recipiente se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas seguido de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con exceso de agua y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 5% de MeOH–DCM en forma de eluyente) para obtener el producto deseado (27 mg) en forma de un sólido.

[00789] Etapa F: Preparación de 3–ciclopropil–1–((5–metil–1,3,4–tiadiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A una suspensión de 2–((3–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–5–metil–1,3,4–tiadiazol (61,7 mg,

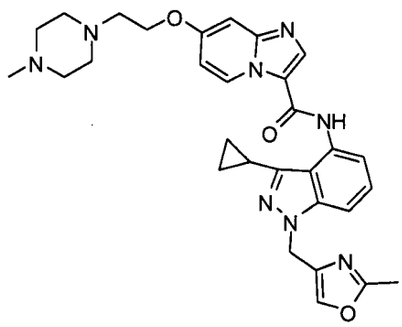
0,196 mmol) en 4:1 EtOH/H_2O (2 mL) se añadió hierro en polvo (0,219 g, 3,91 mmol) y cloruro de amonio (10,5 mg, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con exceso de diclorometano y la suspensión resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en diclorometano, se pasó a través de un taco de sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM y se concentró a presión reducida para obtener el producto (27 mg) en forma de un sólido amarillo.

[00790] Etapa G: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((5–metil–1,3,4–tiadiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Un 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (Ejemplo 56, Etapa A; 70,5 mg, 0,23 mmol) se añadió *N*–Metilpirrolidinona (1 mL). La suspensión se calentó para efectuar una disolución. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada bajo nitrógeno y el cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (35,5 µL, 0,23 mmol) se añadió gota a gota. El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora más. La mezcla de reacción se volvió turbia. Una solución de 3–ciclopropil–1–((5–metil–1,3,4–tiadiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (48 mg, 0,168 mmol) en *N*–Metilpirrolidinona anhidra (1 mL) luego se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta 88 °C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, eluyendo con amoníaco 7 N/MeOH:MeOH:DCM en una relación de 3:7:90) para obtener el producto (51,6 mg) en forma de un sólido amarillo oscuro. MS (ES+APCI) m/z = 572 (M+H).

Ejemplo 135

N–(3–ciclopropil–1–((2–metiloxazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–

metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00791] Etapa A: Preparación de 4–((3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–2–metiloxazol: Una suspensión de 3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol (Preparación B; 500 mg, 2,07 mmol) y K_2CO_3 (1,14 g, 8,26 mmol) en DMF anhidra (3 mL) se trató a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de nitrógeno, con una solución de 4–(bromometil)–2–metiloxazol (727 mg, 2,07 mmol) (*Org. Biom. Chem., 2003, 1, 4173–4208*) en DMF anhidra (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de agua y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo (0,5 g). El material se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 5% de MeOH–DCM en forma de eluyente) para obtener el producto (304 mg) en forma de un sólido.

[00792] Etapa B: Preparación de 4–((3–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–2–metiloxazol: Un recipiente de base redonda de 25 mL equipado con un condensador de reflujo y un tubo de nitrógeno se cargó con 4–((3–bromo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–2–metiloxazol (304 mg, 0,902 mmol), ácido ciclopropilborónico (170 mg, 1,98 mmol), paladio acetato (8 mg, 0,036 mmol), carbonato de potasio (410 mg, 2,98 mmol) y 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (37 mg, 0,072 mmol). Al recipiente se añadió una mezcla de 1,4–dioxano:agua (5:1; 6 mL) y el recipiente se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con exceso de agua y se extrajo varias veces con DCM y EtOAc. Los

extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 1:1 EtOAc/hexano en forma de eluyente) para obtener el producto (88,1 mg) en forma de un sólido.

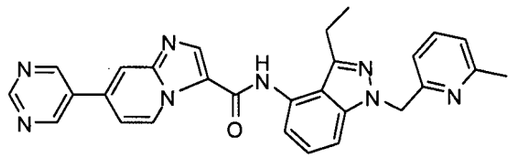
[00793] Etapa C: Preparación de 3–ciclopropil–1–((2–metiloxazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: A una suspensión de 4–((3–ciclopropil–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–2–metiloxazol (88 mg, 0,295 mmol) en EtOH/H_2O (4:1; 2 mL) se añadió hierro en polvo (0,33 g, 5,9 mmol) y cloruro de amonio (15,8 mg, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con exceso de diclorometano y la suspensión resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en diclorometano, se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM y se concentró para obtener el producto (60,8 mg) en forma de un aceite amarillo.

[00794] Etapa D: Preparación de *N*–(3–ciclopropil–1–((2–metiloxazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (Ejemplo 56, Etapa A; 70,5 mg, 0,23 mmol) se añadió *N*–Metilpirrolidinona (1 mL). El material se disolvió por calentamiento. La solución de reacción se enfrió en un baño de agua helada y el cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (35,5 µL, 0,23 mmol) se añadió gota a gota. El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición y la mezcla se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se volvió turbia. Una solución de 3–ciclopropil–1–((2–metiloxazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina en *N*–metilpirrolidinona anhidra (1 mL) y la mezcla se calentó hasta 88 °C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con diclorometano. Los extractos combinados de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (sílice, eluyendo con 7 N NH_3/MeOH: MeOH: DCM en una

relación de 3:7:90) para obtener el producto (72 mg) en forma de un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 555 (M+H).

Ejemplo 136

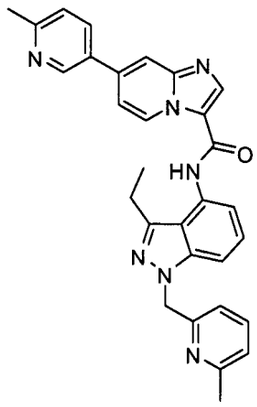
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(pirimidin–5–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00795] 7–Bromo–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (0,06 g, 0,12 mmol) (Ejemplo 127) se disolvió en una mezcla 1:1 de dimetoxietano:dimetilformamida (0,6 mL) en un vial de 2 dracmas. Ácido pirimidin–5–ilborónico (0,02 g, 0,18 mmol), $PdCl_2$(dppf)*dcm (0,005 g, 0,006 mmol) y solución 2 M de carbonato de sodio (0,17 mL, 0,34 mmol) se añadieron. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de sellar el vial y calentar a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un filtro de 25 mm de nylon 0,2 µM. Los sólidos se lavaron con dimetilformamida (1 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(pirimidin–5–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (44 mg) en forma de un sólido beige. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 489,2 (M+H).

Ejemplo 137

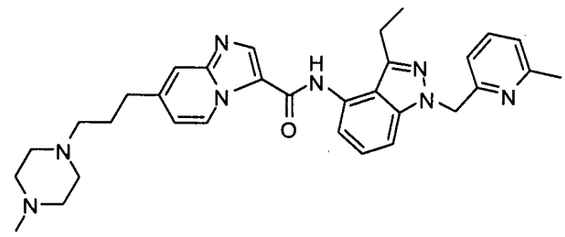
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(6–metilpiridin–3–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00796] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 136, usando el ácido borónico apropiado. 502,2 (M+1, APCI+).

Ejemplo 138

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



[00797] Etapa A: Preparación de (E, Z)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–(tetrahidro–2*H*–piran–2–iloxi)prop–1–enil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A un recipiente de base redonda se añadió carbonato de potasio (525 mg, 3,80 mmol), (E)–4,4,5,5–tetrametil–2–(3–(tetrahidro–2*H*–piran–2–iloxi)prop–1–enil)–1,3,2–dioxaborolano (204 mg, 0,76 mmol), 7–bromo–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (preparada como en el Ejemplo 127, Etapa A; 372 mg, 0,76 mmol) y tetrakis(trifenilfosfine)paladio (44 mg, 0,038 mmol). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno. Una mezcla 1:1:4,5 de agua:DMF:acetonitrilo (13 mL) se añadió. La mezcla de reacción se desgasificó cuidadosamente bajo nitrógeno, se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo varias veces con

DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía preparativa en capa fina (sílice, desarrollado con 10% de MeOH–DCM) para obtener el producto deseado parcialmente purificado en forma de un sólido amarillo espumoso (315,8 mg). El material crudo se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

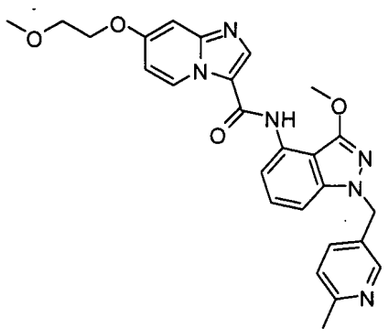
[00798] Etapa B: Preparación de (E, Z)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–hidroxiprop–1–enil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: (E, Z)–*N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–(tetrahidro–2*H*–piran–2–iloxi)prop–1–enil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (295 mg, 0,21 mmol) se disolvió en metanol (1,5 mL) y se trató con hidrato de ácido 4–metilbencensulfónico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se cargó en un muestreador 25+ C18 Biotage y se purificó usando reverse fase cromatografía eluyendo con un gradiente del 10–70% acetonitrilo/agua para dar (E, Z)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–hidroxiprop–1–enil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida en forma de un sólido amarillo pálido (81 mg).

[00799] Etapa C: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipropil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: (E,Z)–*N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–hidroxiprop–1–enil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (37 mg, 0,08 mmol) se disolvió en *N*,*N*–dimetilacetamida (1 mL) y se trató con hidróxido de paladio sobre carbón al 20% (6 mg, 0,01 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó con gas hidrógeno de un balón 3 veces y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre papel GF/F y la torta filtrante se lavó con metanol (100 mL). El filtrado se concentró al vacío y se cargó en un muestreador Biotage 25+ C18 para cromatografía en fase inversa eluyendo con un gradiente del 10–80% de acetonitrilo/agua. Esto dio *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipropil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (35 mg) en forma de una espuma amarilla pálida.

[00800] Etapa D: Preparación de *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–(4–metilpiperazin–1–il)propil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: *N*–(3–Etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–hidroxipropil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (77 mg, 0,16 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (0,8 mL) y se trató con trietilamina (66 µL, 0,48 mmol) seguido de adición gota a gota de cloruro de metansulfonilo (38 mL, 0,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. 1–Metilpiperazina (365 µL, 3,3 mmol) se añadió y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 10 horas. La mezcla se neutralizó con la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano 3 veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía preparativa en capa fina (sílice, 2 mm) eluyendo con 10% metanol/diclorometano con 0,2% hidróxido de amonio para dar *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(3–(4–metilpiperazin–1–il)propil)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (10 mg). MS m/z 551,4 (M+1, APCI+).

Ejemplo 139

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



[00801] Etapa A: Preparación de 3–yodo–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (3,0 g, 10,4 mmol) en DMF (25 mL) se añadió carbonato de potasio (2,87 g, 20,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió clorhidrato de 5–(clorometil)–2–metilpiridina (2,03 g, 11,4 mmol). La mezcla

se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua helada (300 mL). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para proveer 3–yodo–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (3,77 g, 92% de rendimiento).

[00802] Etapa B: Preparación de 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol: Una mezcla de 3–yodo–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (0,520 g, 1,32 mmol), 1,10–fenantrolina (0,238 g, 1,32 mmol), yoduro de cobre (0,251 g, 1,32 mmol) y potasio fluoride (40% on alumina) (1,05 g, 7,26 mmol) en metanol (2,7 mL) y tolueno (13 mL) se purgó con argón y se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida y se purificó por la cromatografía en gel de sílice (5–25% de EtOAc en hexanos) para dar 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol (0,260 g, 66% de rendimiento) en forma de una goma marrón.

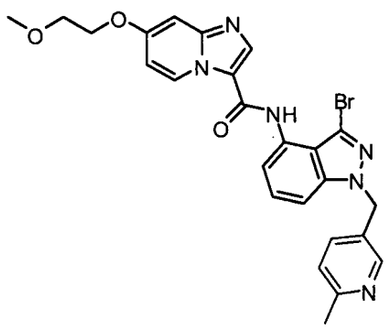
[00803] Etapa C: Preparación de 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 75, reemplazando 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol por 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–4–nitro–1*H*–indazol.

[00804] Etapa D: Preparación de *N*–(3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una suspensión de ácido 7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxílico (Ejemplo 1, Etapas A–D; 0,014 g, 0,059 mmol) y solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM (0,033 mL, 0,065 mmol) se suspendieron en DCM (1 mL) con una cantidad catalítica de DMF. 3–Metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–amina (0,016 g, 0,059 mmol) en DCM (1 mL) se añadió, seguido de diisopropiletilamina (0,012 mL, 0,071 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se añadió en agua–DCM, la capa orgánica se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida y se purificó por la cromatografía en gel de

sílice (3% de MeOH en DCM) para dar N–(3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (0,014 mg, 49% de rendimiento) en forma de un sólido beige. MS (APCI) m/z = 487 (M+H).

Ejemplo 140

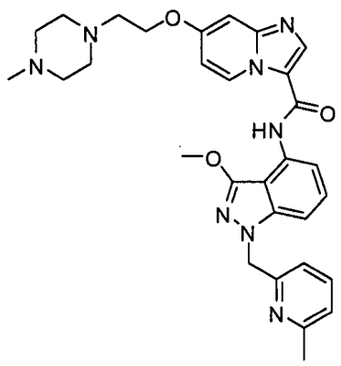
N–(3–bromo–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–metoxietoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00805] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 139 reemplazando 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–amina con 3–bromo–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en la Preparación C, seguido de una etapa de reducción tal como se describe en el Ejemplo 1, Etapa C). MS (APCI) m/z = 537 (M+H).

Ejemplo 141

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

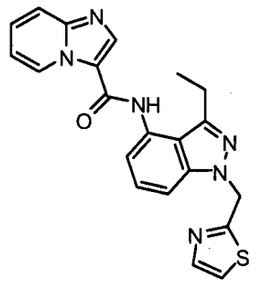


[00806] A una solución desgasificada enfriada rápidamente (0 °C) de

3–metoxi–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 139, Etapas A–C, sustituyendo el reactivo de piridina apropiado en la Etapa A) (0,053 g, 0,20 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añadió gota a gota bajo nitrógeno, solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,45 mL, 0,45 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, una solución de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo (0,060 g, 0,18 mmol) en THF (2 mL) se añadió. La mezcla luego se neutralizó con exceso de cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se filtraron a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida y se purificó por la cromatografía en gel de sílice (10% de NH_3/MeOH 7 N en DCM) para dar el compuesto del título (0,023 g, 23% de rendimiento) en forma de un aceite ámbar. MS (APCI) m/z = 555 (M+H).

Ejemplo 142

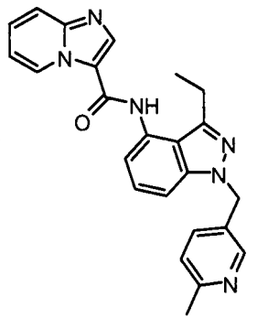
N–(3–etil–1–(tiazol–2–ilmetil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00807] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 139, reemplazando 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1H–indazol–4–amina con 3–etil–1–(tiazol–2–ilmetil)–1*H*–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 146, Etapas A–E, sustituyendo el reactivo de tiazol apropiado en la Etapa C). MS (APCI) m/z = 403 (M+H).

Ejemplo 143

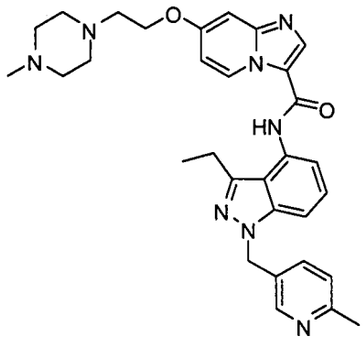
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00808] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 139, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–etil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 5, Etapa D, sustituyendo el clorhidrato de 2–metil–5–clorometilpiridina por 2–(bromometil)–6–metilpiridina en etapa B). MS (APCI) m/z = 411 (M+H).

Ejemplo 144

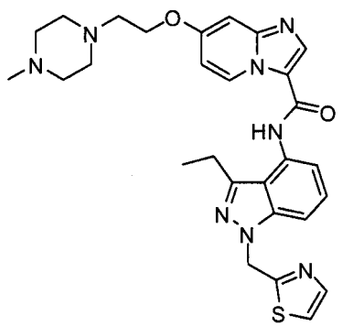
N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00809] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 141, reemplazando 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina por 3–etil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 5, Etapa D, sustituyendo el clorhidrato de 2–metil–5–clorometilpiridina por 2–(bromometil)–6–metilpiridina en etapa B). MS (APCI) m/z = 553 (M+H).

Ejemplo 145

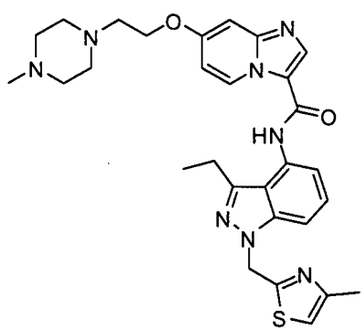
N–(3–etil–1–(tiazol–2–ilmetil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00810] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 141, reemplazando 3–metoxi–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina con 3–etil–1–(tiazol–2–ilmetil)–1*H*–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 146, Etapas A–E, sustituyendo el reactivo de tiazol apropiado en la Etapa C). MS (APCI) m/z = 545 (M+H).

Ejemplo 146

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



[00811] Etapa A: Preparación de (4–metiltiazol–2–il)metanol: A una solución de 4–metiltiazol–2–carbaldehído (1,882 mL, 17,54 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió borhidruro de sodio (0,6634 g, 17,54 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se dividió en DCM y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (papel de filtro tratado con separador de fases de silicona) y se concentró a presión reducida en una pasta blanca gruesa. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (1–5% de MeOH en DCM) para obtener (4–metiltiazol–2–il)metanol (5,39 g, 76% de

rendimiento) en forma de un aceite claro.

[00812] Etapa B: Preparación de clorhidrato de 2–(clorometil)–4–metiltiazol: A una solución de (4–metiltiazol–2–il)metanol (0,423 g, 3,27 mmol) en tolueno (7 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,478 mL, 6,55 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter. Los sólidos se recogieron por filtración para obtener clorhidrato de 2–(clorometil)–4–metiltiazol (0,427 g, 71% de rendimiento) en forma de sólidos de color amarillo pálido.

[00813] Etapa C: Preparación de 2–((3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–4–metiltiazol: A una solución de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (0,500 g, 1,73 mmol) en DMF (8 mL) se añadió carbonato de potasio (0,478 g, 3,46 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió clorhidrato de 2–(clorometil)–4–metiltiazol. La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM y salmuera. La fase orgánica se secó (silicona en separador de fases papel de filtro tratado con) y se purificó por la cromatografía en gel de sílice (10–50% de éter en DCM) para proveer 2–((3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–4–metiltiazol (0,414 g, 60% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

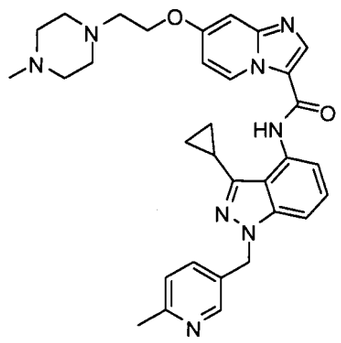
[00814] Etapa D: Preparación de 4–metil–2–((4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol–1–il)metil)tiazol: Una suspensión de 2–((3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol–1–il)metil)–4–metiltiazol (0,414 g, 1,03 mmol) en IPA/THF (4:1; 15mL) se desgasificó con argón, se trató con trietilamina (0,433 mL, 3,10 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (0,416 g, 3,10 mmol) y complejo de cloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) con diclorometano (0,0845 g, 0,103 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 14 horas bajo argón. La mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida y se purificó por la cromatografía en gel de sílice (10–75% de EtOAc en hexanos) para proveer 4–metil–2–((4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol–1–il)metil)tiazol (0,249 g, 80% de rendimiento) as una goma ámbar.

[00815] Etapa E: Preparación de 3–etil–1–((4–metiltiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Una solución de 4–metil–2–((4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol–1–il)metil)tiazol (0,249 g, 0,829 mmol) en etanol caliente (8 mL) se purgó con argón y se trató con catalizador de Pearlman (124 mg). La mezcla se purgó con argón, se purgó con hidrógeno gas y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo gas hidrógeno durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con metanol y se concentró para obtener 3–etil–1–((4–metiltiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (187 mg, 83%) en forma de un aceite amarillo pálido.

[00816] Etapa F: Preparación de *N*–(3–etil–1–((4–metiltiazol–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: Una solución de ácido 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxílico (0,346 g, 0,997 mmol) en DMA (5 mL) se enfrió hasta 0°C y se trató con oxicloruro de fósforo (0,182 mL, 1,99 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y después de agitar durante una hora, la mezcla se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se trató con una solución de 3–etil–1–((4–metiltiazol–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina (0,181 g, 0,665 mmol) en DMA (2 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante la noche. La mezcla se concentró y luego se neutralizó con hidróxido de litio saturado acuoso, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se diluyó con DCM. La capa orgánica se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida y se purificó por la cromatografía en gel de sílice (2–10% de NH_3/MeOH 7 N en DCM) para proveer N–(3–etil–1–((4–metiltiazol–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (0,133 g, 36% de rendimiento) en forma de sólidos beige. MS (APCI) m/z = 559 (M+H).

Ejemplo 147

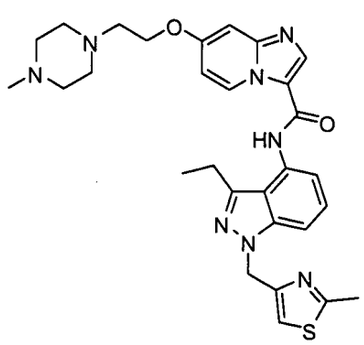
N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00817] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 65, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (que se preparó de una manera análoga a la descrita en la Preparación C y el Ejemplo 75, etapas E–F, sustituyendo el derivado de piridina apropiado en la Preparación C). MS (APCI) m/z = 565 (M+H).

Ejemplo 148

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

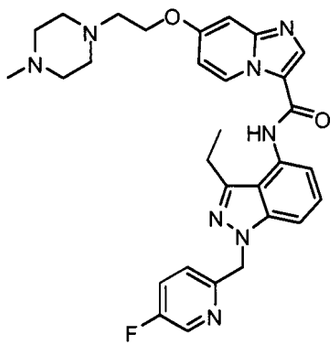


[00818] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 146, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–etil–1–((2–metiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 146, Etapas A–E, sustituyendo el reactivo de tiazol apropiado en la Etapa A). MS (APCI) m/z = 559 (M+H).

Ejemplo 149

N–(3–etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–

metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00819] Etapa A: Preparación de (5–fluoropiridin–2–il)metanol: Una suspensión de 5–fluoropicolinaldehído (10,0 g, 79,94 mmol) en MeOH (160 mL) se trató con borhidruro de sodio (9,073 g, 239,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con agua, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (silicona en separador de fases papel de filtro tratado con) y se concentró a presión reducida para dar un aceite claro, que se trituró con éter. El sólido resultante se recogió por filtración para obtener (5–fluoropiridin–2–il)metanol (10,15 g, 99% de rendimiento).

[00820] Etapa B: Preparación de clorhidrato de 2–(clorometil)–5–fluoropiridina: A (5–fluoropiridin–2–il)metanol (10,6 g, 83,39 mmol) en DCM (166 mL) se añadió cloruro de tionilo (12,17 mL, 166,8 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de 2–(clorometil)–5–fluoropiridina (11,8 g, 78% de rendimiento) en forma de sólidos blancos.

[00821] Etapa C: Preparación de 1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol: A una solución de 3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (1,0 g, 3,46 mmol) en DMF (20 mL) se añadió carbonato de potasio (0,956 g, 6,92 mmol) y clorhidrato de 2–(clorometil)–5–fluoropiridina (0,630 g, 3,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío y luego se diluyó con agua (300 mL). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con

agua. El material se secó a alto vacío durante 16 horas para dar 1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (0,968 g).

[00822] Etapa D: Preparación de 1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol: Una suspensión de 1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–3–yodo–4–nitro–1*H*–indazol (0,968 g, 2,43 mmol) en 4:1 IPA/THF (10 mL) se desgasificó bajo argón. A la suspensión se añadió TEA (0,678 mL, 4,86 mmol), trifluoro(vinil)borato de potasio (0,651 g, 4,86 mmol) y $PdCl_2$(dppf)*dcm (0,199 g, 0,243 mmol). La mezcla luego se calentó con agitación a 90 °C durante 16 horas bajo argón. La mezcla se dejó enfriar, se filtró a través de papel GF/F y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en sílice usando un sistema Biotage, eluyendo con 1–10% Et_2O en DCM. Esto dio 1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (229 mg).

[00823] Etapa E: Preparación de 3–etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina: Una solución de 1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–4–nitro–3–vinil–1*H*–indazol (0,229 g, 0,768 mmol) en EtOH (4 mL) se purgó con argón. A esta solución se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (91 mg, 40% en peso). La mezcla se purgó con más argón y luego hidrógeno. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de papel GF/F, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida para dar 3–etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (188 mg) en forma de un aceite ámbar.

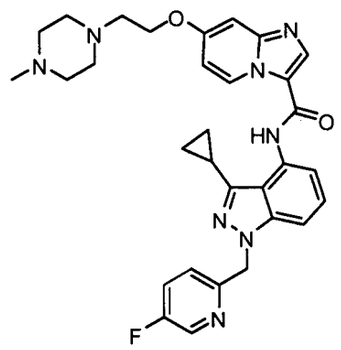
[00824] Etapa F: Preparación de 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de etilo (Preparación D; 43,93 g, 132,2 mmol) en H_2O (150 mL) se añadió hidróxido de litio hidrate (6,31 g, 150,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y cloruro de hidrógeno (4,626 mL, 4 M en dioxano) se añadió seguido de agitación durante 10 minutos. El agua se eliminó a presión reducida y el residuo se secó al vacío durante 16 horas para dar el producto, 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (42,78

g).

[00825] Etapa G: Preparación de *N*–(3–etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio (0,108 g, 0,331 mmol) se añadió NMP (2 mL). La mezcla se agitó con calentamiento bajo nitrógeno para formar una solución. La solución se enfrió hasta 0 °C y el cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (0,0518 ml, 0,324 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. 3–Etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina (0,064 g, 0,237 mmol) luego se añadió y la mezcla de reacción se calentó hasta 88 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida para eliminar la mayoría de NMP. A este residuo se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (5 mL). La solución clara resultante se agitó a 80 °C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo varias veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentró a presión reducida (temperatura del baño a 80 °C para eliminar la NMP resultante). Al residuo resultante se añadió éter a fin de triturarlo. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se disolvieron en DCM y se sometieron a purificación en sílice usando un sistema Biotage, eluyendo con un gradiente de 1–10% de NH_3 7 N en MeOH/DCM. El producto resultante se trituró con éter con una pequeña cantidad de DCM para dar *N*–(3–etil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (23 mg). MS (APCI) m/z = 557,1 (M+H).

Ejemplo 150

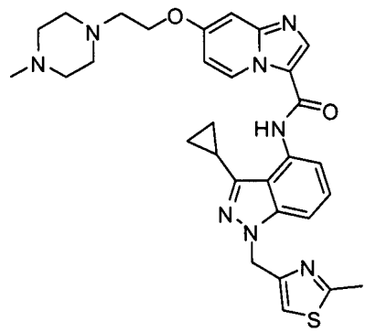
N–(3–ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00826] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 65, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina. Se preparó 3–Ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina de una manera análoga a la descrita en la Preparación C y el Ejemplo 75, etapas E–F, usando clorhidrato de 2–clorometil–5–fluoropiridina en la Preparación C. Se preparó clorhidrato de 2–clorometil–5–fluoropiridina de acuerdo con PCT Int. Appl., 2007002181. MS (APCI) m/z = 569 (M+H).

Ejemplo 151

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

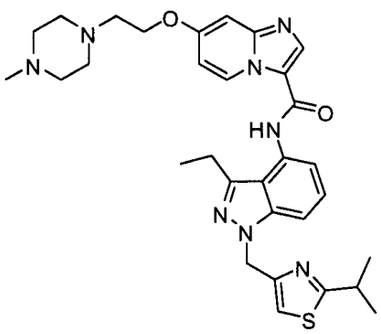


[00827] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 65, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–ciclopropil–1–((2–metiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina. MS (APCI) m/z = 571 (M+H). Se preparó 3–Ciclopropil–1–((2–metiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina de una manera análoga a la descrita en la Preparación C y el Ejemplo 75, Etapas E–F, sustituyendo clorhidrato de 2–

(clorometil)–6–metilpiridina con clorhidrato de 4–(clorometil)–2–metiltiazol en la Preparación C.

Ejemplo 152

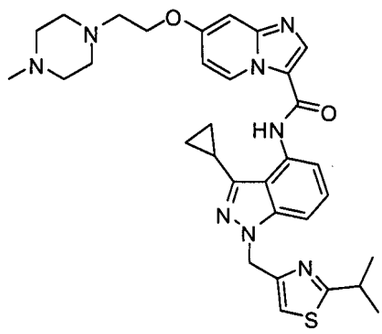
N–(3–etil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00828] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 146, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–etil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina. MS (APCI) m/z = 587 (M+H). Se preparó 3–Etil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 146, etapas A–E, sustituyendo el derivado de tiazol apropiado en la etapa C.

Ejemplo 153

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

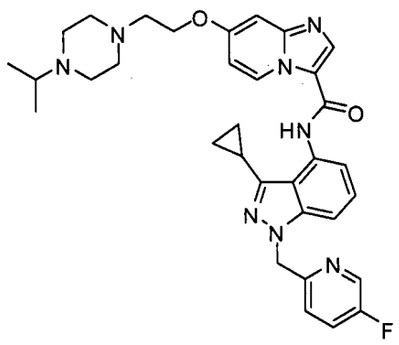


[00829] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 65, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina con 3–ciclopropil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina. MS

(APCI) m/z = 599 (M+H). Se preparó 3–Ciclopropil–1–((2–isopropiltiazol–4–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina de una manera análoga a la descrita en la Preparación C y el Ejemplo 75, etapas E–F, sustituyendo el clorhidrato de 2–(clorometil)–6–metilpiridina con 4–(clorometil)–2–isopropiltiazol en la Preparación C.

Ejemplo 154

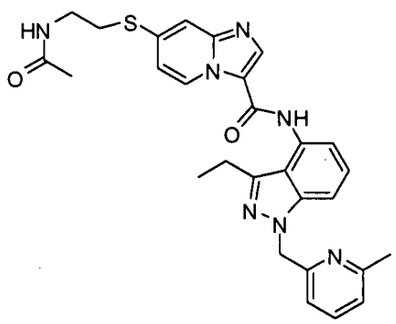
N–(3–ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida



[00830] Preparada de acuerdo con el método del Ejemplo 65, reemplazando 3–metil–1–((6–metilpiridin–3–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina y litium 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato con 3–ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–amina y 7–(2–(4–isopropilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxilato de litio, respectivamente. Se preparó 3–Ciclopropil–1–((5–fluoropiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina de una manera análoga a la descrita en la Preparación C y el Ejemplo 75, etapas E–F, usando clorhidrato de 2–clorometil–5–fluoropiridina en la Preparación C. Se preparó clorhidrato de 2–clorometil–5–fluoropiridina de acuerdo con PCT Int. Appl., 2007002181. MS (APCI) m/z = 597 (M+H).

Ejemplo 155

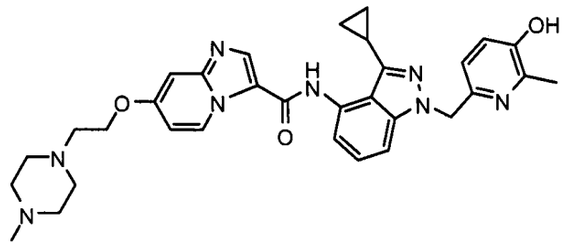
7–(2–acetamidoetiltio)–N–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00831] *N*–(3–etil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1*H*–indazol–4–il)–7–fluoroimidazo[1,2–*a*]piridin–3–carboxamida (0,028 g, 0,065 mmol) (Ejemplo 74, Etapa A), *N*–(2–mercaptoetil)acetamida (0,078 g, 0,65 mmol) y ter–butóxido de potasio (0,022 g, 0,20 mmol) se añadieron a una cantidad mínima de 1,4–dioxano desoxigenado en un tubo sellado y se calentó durante 18 horas a 95 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y se purificó por la cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol (con 6% de hidróxido de amonio) y diclorometano (1:9), para dar el producto (20 mg) en forma de un polvo blanco. MS ESI (+) *m/z* 528 (M+1) detectado.

Ejemplo 156

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



[00832] Etapa A: Preparación de 1–((5–(benciloxi)–6–metilpiridin–2–il)metil)–3–bromo–4–nitro–1H–indazol: A (5–(benciloxi)–6–metilpiridin–2–il)metanol (3,51 g, 15,3 mmol, preparado tal como se describe en la patente US N.º 3.952.101) en DCM (10 mL) se añadió dicloruro de sulfuro (10,9 g, 91,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y luego solvente se eliminó a presión reducida. Al sólido resultante se añadió 3–bromo–4–

nitro–1H–indazol (3,71 g, 15,3 mmol), K_2CO_3 (6,35 g, 45,9 mmol) y DMF anhidra (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron y el residuo se purificó por gel de sílice flash cromatografía (1:3 EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (87%).

[00833] Etapa B: Preparación de 1–((5–(benciloxi)–6–metilpiridin–2–il)metil)–3–ciclopropil–4–nitro–1H–indazol: Un primer recipiente se cargó con 1,4–dioxano/H_2O (50 mL/10 mL). El recipiente se enfrió hasta 0 °C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un segundo recipiente se cargó con 1–((5–(benciloxi)–6–metilpiridin–2–il)metil)–3–bromo–4–nitro–1H–indazol (6,07 g, 13,4 mmol), ácido ciclopropilborónico (4,60 g, 53,6 mmol), diacetoxipaladio (0,150 g, 0,670 mmol), K_2CO_3 (5,55 g, 40,2 mmol) y 2'–(diciclohexilfosfino)–2,6–dimetoxibifenil–3–sulfonato de sodio (0,686 g, 1,34 mmol). El segundo recipiente también se evacuó con vacío y se rellenó con N_2 3 veces. El dioxano/H_2O desgasificado acuoso se añadió al segundo recipiente, que se evacuó con vacío y se rellenó con argón durante 5 veces. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. Una muestra (^{1}H RMN) extraída del recipiente mostró una reacción completa en este punto. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto deseado, que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

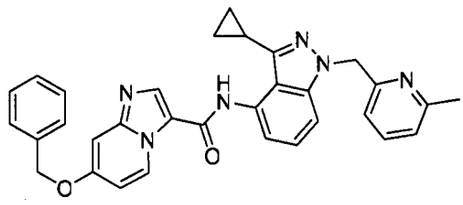
[00834] Etapa C: Preparación de 6–((4–amino–3–ciclopropil–1H–indazol–1–il)metil)–2–metilpiridin–3–ol: A 1–((5–(benciloxi)–6–metilpiridin–2–il)metil)–3–ciclopropil–4–nitro–1H–indazol (5,1 g, 12,3 mmol) en EtOH (100 mL) se añadió cuidadosamente Pd/C (10%, 1,5 g, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se evacuó con N_2 y H_2 (tres veces cada uno) y se agitó bajo un balón de H_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se evacuó con N_2, se filtró a través de Celite® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (86%) que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00835] Etapa D: Preparación de 1–((5–(ter–butildimetilsililoxi)–6–metilpiridin–2–il)metil)–3–ciclopropil–1H–indazol–4–amina: A 6–((4–amino–3–ciclopropil–1H–indazol–1–il)metil)–2–metilpiridin–3–ol (100 mg, 0,340 mmol) en DMF (5 mL) se añadió ter–butilclorodimetilsilano (66,6 mg, 0,442 mmol) y 1H–imidazol (116 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por gel de sílice flash cromatografía (1:4 EtOAc/hexanos) para dar el producto final (97%).

[00836] Etapa E: Preparación de N–(3–ciclopropil–1–((5–hidroxi–6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: A 7–(2–(4–metilpiperazin–1–il)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de litio (101 mg, 0,318 mmol) se añadió NMP (5 mL, destilado en $MgSO_4$ secado en horno). Se usó una pistola de calor para disolver el material de partida. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de 2,4,6–triclorobenzoílo (50,8 µL, 0,318 mmol) gota a gota. El baño frío se retiró una vez que estaba completa la adición. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. 1–((5–(ter–Butildimetilsililoxi)–6–metilpiridin–2–il)metil)–3–ciclopropil–1H–indazol–4–amina (100 mg, 0,245 mmol) se añadió luego en una porción a la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta 88 °C y se agitó durante 5 horas. NMP se eliminó por destilación al vacío hasta que la mezcla de reacción se volvió un aceite espeso. NaOH (3 equivalentes respecto a la sal de litio como material de partida) en H_2O (5 mL) se añadió al aceite espeso. La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH de la solución oscura se ajustó a aproximadamente pH 12–13 con solución acuosa saturada de NH_4Cl. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y el H_2O (10 mL) se añadió. Se continuó agitando durante 30 minutos, durante lo cual comenzó a romperse un sólido. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y H_2O. El sólido se disolvió en DCM y se secó (Na_2SO_4). La solución se filtró, se concentró y se trituró con MTBE para dar el producto final (49%). MS (ES+APCI) m/z = 581,4 (M+H).

Ejemplo 157

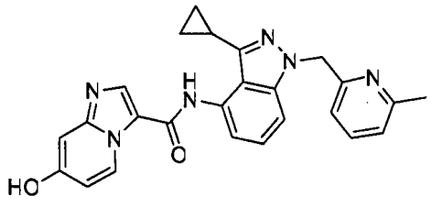
7–(Benciloxi)–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00837] Una mezcla de 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (1,0 g, 2,2 mmol; preparado como en el Ejemplo 65, etapa C), alcohol bencílico (1,2 g, 11 mmol) e hidróxido de potasio (0,61 g, 11 mmol) se disolvió en DMSO (7 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se transfirió en agua (100 mL) con agitación y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar el producto (1,1 g). MS (ES+APCI) m/z = 529,7 (M+H).

Ejemplo 158

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

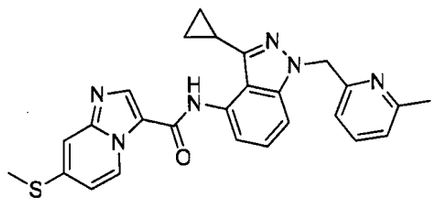


[00838] Una mezcla de 7–(benciloxi)–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (0,75 g, 1,4 mmol; preparado como en el Ejemplo 157) y Pd/C al 10% (tipo Degussa, 0,75 g, 0,35 mmol) se trató con THF (12 mL). El recipiente de reacción se calentó a 55 °C con agitación mientras se mantenía 100 psi de hidrógeno en la parte superior del recipiente de reacción durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se diluyó con EtOAc (75 mL) y se extrajo con hidróxido de sodio 2,5 N (2 x 50 mL). El pH de los extractos acuosos

combinados se ajustó a aproximadamente 5 usando solución 0,5 M de fosfato de potasio monobásico y HCl 6 N para inducir la precipitación. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar el producto (0,24 g). MS (ES+APCI) m/z = 439,4 (M+H).

Ejemplo 159

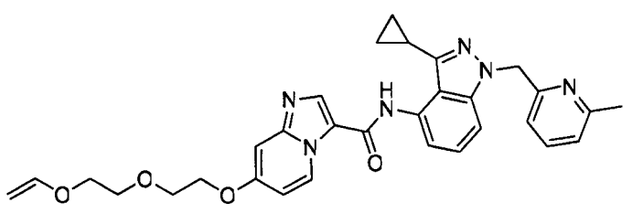
N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(metiltio)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00839] Una mezcla de 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (200 mg, 0,44 mmol; preparada como en el Ejemplo 65, etapa C) y metanotiolato de sodio (61 mg, 0,88 mmol) se disolvió en DMSO (2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se transfirió en agua (100 mL) con agitación y el sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar el producto (0,17 g). MS (ES+APCI) m/z = 468,9 (M+H).

Ejemplo 160

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

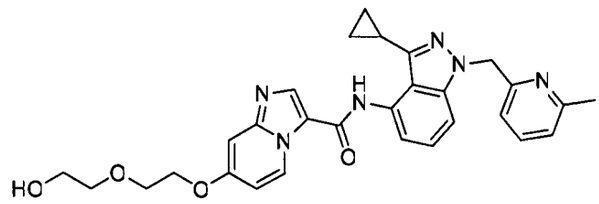


[00840] Una mezcla de 7–cloro–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (1,0 g, 2,2 mmol; preparada como en el Ejemplo 65, etapa C)), 2–(2–(viniloxi)etoxi)etanol (1,2 g, 8,8 mmol) e hidróxido de potasio (0,61 g, 11

mmol) se disolvió en DMSO (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se transfirió en agua (100 mL) y NaCl acuoso saturado (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar el producto (0,90 g). MS (ES+APCI) m/z = 552,9 (M+H).

Ejemplo 161

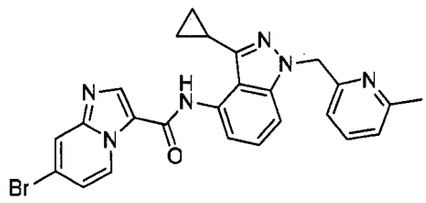
N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(2–hidroxietoxi)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



[00841] Una solución de N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)–7–(2–(2–(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida (0,4 g, 0,72 mmol; preparada como en el Ejemplo 160) en MeOH (5 mL) se trató con HCl concentrado (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se diluyó con MTBE (30 mL), EtOAc (30 mL) y MeOH (30 mL). La mezcla resultante se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se contaminó con $MgSO_4$ residual (1,80 g). MS (ES+APCI) m/z = 527,0 (M+H).

Ejemplo 162

7–bromo–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida



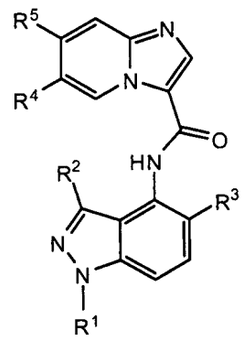
[00842] Etapa A: Preparación de 7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo: (E)–2–cloro–3–etoxi–3–oxoprop–1–en–1–olato de etilo

(4,4 g, 23 mmol; preparado como en el Ejemplo 65, etapa B1) se suspendió en tolueno (40 mL) y una solución 4 M de HCl en dioxano (2,0 mL, 8,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. 4–Bromopiridin–2–amina (2,0 g, 12 mmol) se añadió a la mezcla y se calentó hasta 40 °C durante 22 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con HCl 2 M (3 x 75 mL). K_2CO_3 sólido se añadió a los extractos acuosos combinados hasta que cesó la evolución de CO_2. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 50 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto (2,4 g). MS (ES+APCI) m/z = 268,7 (M+H).

[00843] Etapa B: Preparación de 7–bromo–N–(3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–3–carboxamida: Una mezcla de 7–bromoimidazo[1,2–a]piridin–3–carboxilato de etilo (0,54 g, 2,0 mmol) y 3–ciclopropil–1–((6–metilpiridin–2–il)metil)–1H–indazol–4–amina (0,56 g, 2,0 mmol; preparado como en el Ejemplo 65, etapas A1–A3) en THF (10 mL) se enfrió hasta –13 °C usando un baño de hielo/agua/MeOH. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M (4,4 mL, 4,4 mmol) se añadió durante 5 minutos manteniendo la temperatura interna a menos de –10 °C. La mezcla se agitó a –10 °C durante 10 minutos, se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió usando IPA (10 mL) y se trató con una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio (20 mL) para dar una suspensión que se agitó durante la noche. La suspensión se filtró para recolectar el sólido que se secó al vacío para dar el producto (0,89 g). MS (ES+APCI) m/z = 501,0 (M+H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I



I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 es $hetAr^1CH_2$–, $hetAr^2CH_2$–, (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2–, bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o (N–alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

$hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, $hetCyc^1$, $hetCyc^1$–CH_2–, aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), $hetCyc^2O$–, $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}) y OH;

$hetCyc^1$ es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con NH_2;

$hetCyc^2$ y $hetCyc^{2a}$ son, de modo independiente, un heterociclo de 5–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), OH y halógeno;

$hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, S y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{2-4}),

dihidroxialquilo (C_{3-4}), (cicloalquil C_{3-6})CH_2–, hetCyc^3, hetCyc^{3a}alquilo (C_{1-2}) y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4});

hetCyc^3 y hetCyc^{3a} son, de modo independiente, un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con un halógeno;

R^2 es alquilo (C_{2-4}), ciclopropilo, OMe, I o Br;

R^3 es H o Cl;

R^4 es H o CN;

R^5 es H, halógeno, OH, hetAr^3, hetAr^4, N–(alquil C_{1-3})piridinona, hetAr^5, hetCyc^4, hetCyc^{5}C(=O)–, hetCyc^6(alquilo C_{1-4}), hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O–, hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}), (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxi (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, (alquil C_{1-4})OC(=O)–, (alquil C_{1-4})C(=O)–, hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4}))amino]–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), R'R"NC(=O)–, alquil C_{1-6}–tio, benciloxi, [hidroxialcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}) o [(alquenil C_{2-4}–oxi)alcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4});

hetAr^3 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–;

hetAr^4 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

hetAr^5 es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

hetCyc^4 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y

O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-4}), OH y oxo;

hetCyc[5] es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

hetCyc[6] es un anillo heterocíclico de 4–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno;

hetCyc[7] es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde uno de dichos átomos de anillo nitrógeno está opcionalmente oxidado en N(O) y en donde dicho átomo de anillo S está opcionalmente oxidado en SO o SO_2, en donde hetCyc[7] está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})OC(=O)–, alcoxi (C_{1-4}), OH y halógeno;

hetCyc[8] es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y OH;

hetCyc[9] es un anillo heterocíclico en puente de 8 miembros que tiene 2 átomos de anillo seleccionados de N y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6});

R' es H o alquilo (C_{1-4});

R" es alquilo (C_{1-4}), hetCyc[10]–, aminoalquilo (C_{1-4}) o [di(alquil C_{1-4})amino](alquilo C_{1-4}); y

hetCyc[10] es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N del anillo y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es $hetAr^1CH_2$–, $hetAr^2CH_2$–, (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2–, bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o (N–alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

$hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, $hetCyc^1$, $hetCyc^1$–CH_2–, aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), $hetCyc^2O$– y $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2});

$hetCyc^1$ es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con NH_2;

$hetCyc^2$ y $hetCyc^{2a}$ son, de modo independiente, un heterociclo de 5–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), OH y halógeno;

$hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, S y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{2-4}), dihidroxialquilo (C_{3-4}), (cicloalquil C_{3-6})CH_2–, $hetCyc^3$, $hetCyc^{3a}$alquilo (C_{1-2}) y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4});

$hetCyc^3$ y $hetCyc^{3a}$ son, de modo independiente, un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con un halógeno;

R^2 es alquilo (C_{2-4}), ciclopropilo, OMe, I o Br;

R^3 es H o Cl;

R^4 es H o CN;

R^5 es H, F, OH, $hetAr^3$, $hetAr^4$, N–(alquil C_{1-3})piridinona, $hetAr^5$, $hetCyc^4$, $hetCyc^5C(=O)$–, $hetCyc^6$(alquilo C_{1-4}), $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O–, $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}), (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxi

(C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, (alquil C_{1-4})OC(=O)–, (alquil C_{1-4})C(=O)–, hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4}))amino]–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-4})amino](C_{1-4})alquilo o R'R"NC(=O)–;

$hetAr^3$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1–3 heteroátomos de anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y [di(alquil C_{1-3})amino]CH_2–;

$hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

$hetAr^5$ es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

$hetCyc^4$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos de anillo seleccionados de N y O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-4}), OH y oxo;

$hetCyc^5$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6});

$hetCyc^6$ es un anillo heterocíclico de 4–6 miembros que tiene 1–2 átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno;

$hetCyc^7$ es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, N, O y S, en

donde uno de dichos átomos de anillo nitrógeno está opcionalmente oxidado en N(O) y en donde dicho átomo de anillo S está opcionalmente oxidado en SO o SO_2, en donde $hetCyc^7$ está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-4})C(=O)O–, alcoxi (C_{1-4}), OH y F;

$hetCyc^8$ es un heterociclo de 4–6 miembros que tiene uno o dos átomos de anillo N y que está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}) y OH;

$hetCyc^9$ es un anillo heterocíclico en puente de 8 miembros que tiene 2 átomos de anillo seleccionados de N y O, en donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, en donde dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6});

R' es H o alquilo (C_{1-4});

R" es alquilo (C_{1-4}), $hetCyc^{10}$–, [aminoalquilo (C_{1-4}))] o [di(alquil C_{1-4})amino](alquilo C_{1-4}); y

$hetCyc^{10}$ es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N del anillo y opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$– o $hetAr^2CH_2$–.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 es $hetAr^2CH_2$–.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 es (cicloalquil C_{3-6})–CH_2–, tetrahidropiranilCH_2– o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C_{1-4}).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R^1 es (N–alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-6}).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es halógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 está seleccionado de H, F y OH.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 está seleccionado de $hetAr^3$, $hetAr^4$, N–(alquil C_{1-3})piridinona y $hetAr^5$.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 está seleccionado de $hetCyc^4$, $hetCyc^5C(=O)$–, $hetCyc^6$(alquilo C_{1-4}), $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O– y $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}).

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^5 está seleccionado de $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}), ($hetCyc^8$)–O– y $hetCyc^9$alcoxi (C_{1-4}).

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde R^5 es $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}).

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 está seleccionado de (alcoxi C_{1-3})alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxilo (C_{1-4}), dihidroxialcoxi (C_{2-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}) y (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 está seleccionado de (alquil C_{1-4})OC(=O)– y (alquil C_{1-4})C(=O)–.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 está seleccionado de hidroxialquilo (C_{1-4}), [hidroxialquil (C_{2-4})]amino–alquilo (C_{1-4}), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-4}) y [di(alquil C_{1-4})amino]alquilo (C_{1-4}).

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, en donde R^5 es R'R"NC(=O)–.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 es alquil (C_{1-6})tio.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^5 está seleccionado de benciloxi, [hidroxialcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}) y [(alquenil C_{2-4}–oxi)alcoxi (C_{1-4})]alcoxi (C_{1-4}).

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–19, en donde R^2 es ciclopropilo o alquilo (C_{2-4}).

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^2 es ciclopropilo.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde R^2 es alquilo (C_{2-4}).

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde R^2 es etilo.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–19, en donde R^2 es OMe, I o Br.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–24, en donde R^3 es H.

26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–24, en donde R^3 es Cl.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–26, en donde R^4 es H.

28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–26, en donde R^4 es CN.

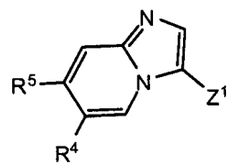
29. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula **I** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–28 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

30. Un método de tratamiento de enfermedades relacionadas con huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula **I** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

31. Un compuesto de la fórmula **I** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

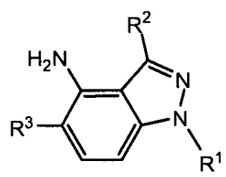
32. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplamiento de un correspondiente compuesto de la fórmula **II**



II

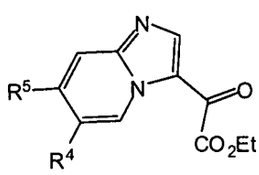
en donde Z^1 es COOH o uno de sus derivados reactivos con un correspondiente compuesto de la fórmula **III**



III

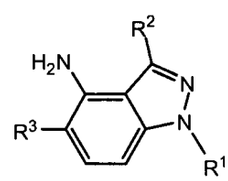
en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplamiento de un correspondiente compuesto de la fórmula **IV**



IV

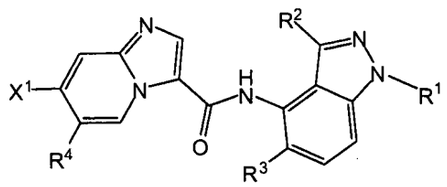
con un compuesto de la fórmula **III**



III

en presencia de una base; o

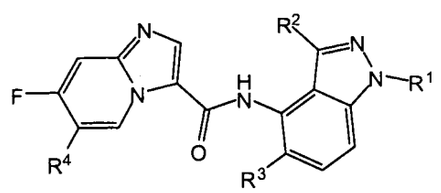
(c) para un compuesto de la fórmula **I,** en donde R^5 es hetCyc^{7}alcoxi (C_{1-4}), (hetCyc^8)–O–, hetCyc^{9}alcoxi (C_{1-4}), hidroxialcoxi (C_{1-4}), difluoroaminoalcoxi (C_{1-4}) o [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalcoxi (C_{1-4}), haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V**



V

en donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R^{5a}–O–, en donde R^{5a} es hetCyc^{7}alquil (C_{1-4})–OH, hetCyc^8–OH, hetCyc^{9}alquil (C_{1-4})–OH, P^1O–alquil (C_{1-4})–OH, difluoroaminoalquil (C_{1-4})–OH o [(alcoxi C_{1-4})carbonilamida]difluoroalquil (C_{1-4})–OH, respectivamente, en presencia de una base, en donde P^1 es un grupo protector de hidroxilo; o

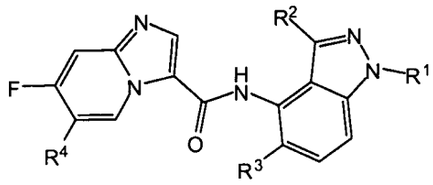
(d) para un compuesto de la fórmula **I,** en donde R^5 es hetCyc^4 en donde hetCyc^4 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–a**



V–a

con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^4–H; o

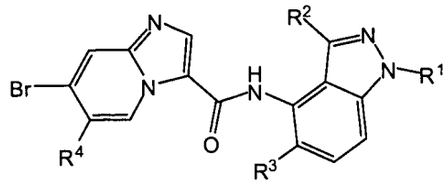
(e) para un compuesto de la fórmula **I,** en donde R^5 es hetAr^3 y hetAr^3 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–a**



V–a

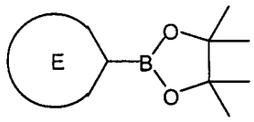
con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^3$–H en presencia de una base; o

(f) para un compuesto de la fórmula **I,** en donde R^5 es un sustituyente ligado a carbono seleccionado de $hetAr^3$, $hetAr^4$ y N–(alquil C_{1-3})piridinona, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–b**



V–b

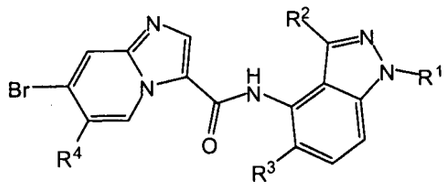
con un compuesto que tiene la fórmula **VI**



VI

en donde el anillo E es un radical ligado a carbono seleccionado de $hetAr^3$–, $hetAr^4$– y N–(alquil C_{1-3})piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

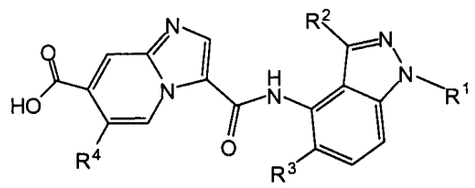
(g) para un compuesto de la fórmula **I,** en donde R^5 es $hetAr^3$– o $hetAr^5$–, en donde $hetAr^3$ y $hetAr^5$ son radicales de carbono, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **V–b**



V–b

con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^3$–H o $hetAr^5$–H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando; o

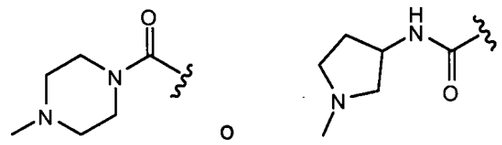
(h) para un compuesto de la fórmula **I,** en donde R^5 es $hetCyc^5C(=O)$–, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **VII**



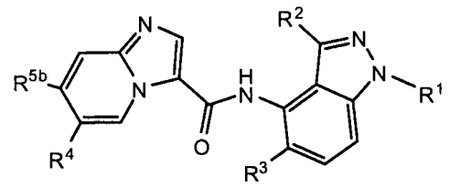
VII

con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^5$–H en presencia de una base; o

(i) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 tiene la estructura:

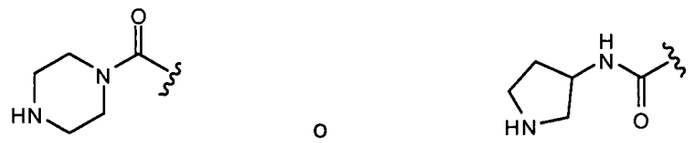


haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **VIII**



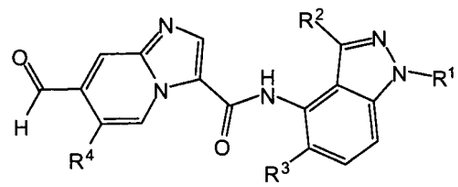
VIII

en donde R^{5b} es



respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente de reducción; o

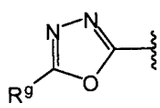
(j) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es R'R''NC(=O)–, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **IX**



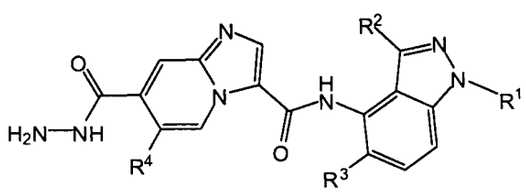
IX

con un compuesto que tiene la fórmula R'R''NH en presencia de un agente de acoplamiento; o

(k) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es un sustituyente de oxadiazol que tiene la fórmula:



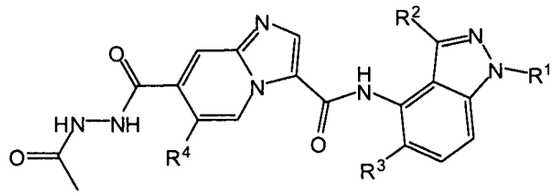
en donde R^g es H o Me, ciclando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula X



X

en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

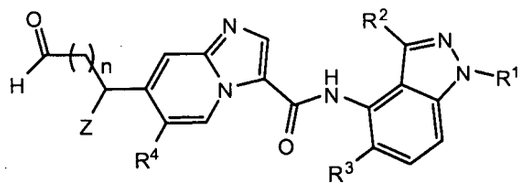
(l) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es 1,3,4–tiadiazol–2–ilo, ciclando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XI**



XI

en presencia de P_2S_5; o

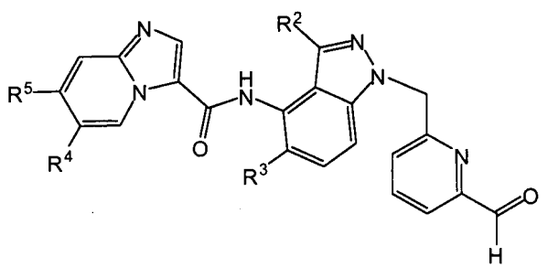
(m) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^6$(alquilo C_{1-2})– (en donde $hetCyc^6$ es un radical nitrógeno), [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]aminoalquilo (C_{1-2}) o [hidroxialquil (C_{2-4}))]amino–alquilo (C_{1-2}), haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **XII**



XII

en donde n es 0 ó 1 y Z es H o Me, con $hetCyc^6$–H, [(alcoxi C_{1-4})(alquil C_{1-4})]NH_2 o [hidroxialquil (C_{2-4}))]NH_2, respectivamente, en presencia de una base; o

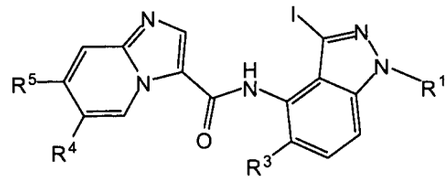
(n) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ está sustituido con $hetCyc^1$ en donde $hetCyc^1$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula **XIII**



XIII

con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^1–H en presencia de un agente de reducción; o

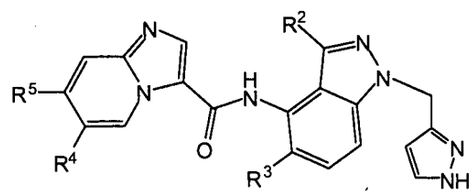
(o) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^2 es etilo, acoplamiento de un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XIV**



XIV

con un compuesto que tiene la fórmula $(CH_2=CH)BF_3K$ en presencia de un catalizador de paladio y una base, seguido de reducción del intermediario 3–vinil–1H–indazolilo; o

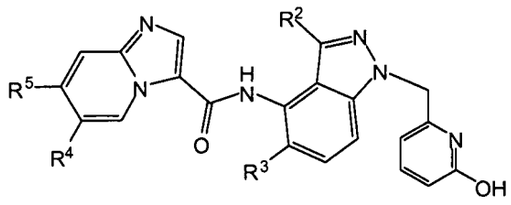
(p) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hetAr^{2}CH$_2$– y hetAr^2 es un anillo pirazolilo que tiene un átomo de N del anillo sustituido con un sustituyente seleccionado de hetCyc^3(alquilo C_{1-2})– o alquilo (C_{1-6})–, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XV**



XV

con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^3(alquil C_{1-2})–X^2 o alquil (C_{1-6})–X^2, respectivamente, en donde X^2 es un grupo saliente o átomo, en presencia de una base; o

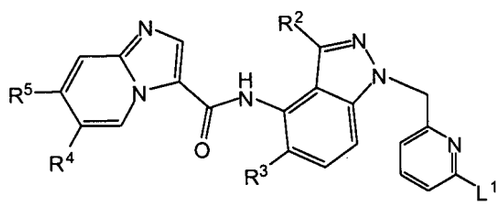
(q) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es hetAr^{1}CH$_2$, en donde hetAr^1 es piridilo sustituido con aminoalcoxi (C_{2-4}), [di(alquil C_{1-3})amino]alcoxi (C_{2-4}), dihidroxialcoxi (C_{3-4}), hetCyc^{2}O– o hetCyc^{2a}alcoxi (C_{1-2}), haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI**



XVI

con un compuesto que tiene la fórmula amino(C_{2-4})–X^3, [di(alquil C_{1-3})amino](C_{2-4})–X^3, dihidroxi(C_{3-4})–X^3, $hetCyc^2$–X^3 o $hetCyc^{2a}$(C_{1-2})–X^3, respectivamente, en donde X^3 es un átomo o grupo saliente en presencia de una base; o

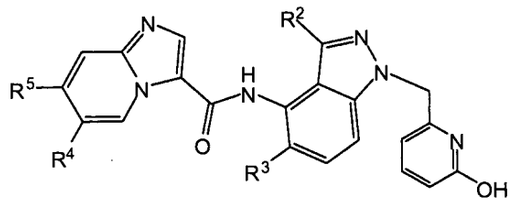
(r) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $–CH_2NMe_2$ o etilo, acoplamiento de un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI–a**



XVI–a

en donde L^1 es un grupo saliente o átomo, con un compuesto que tiene la fórmula $ME_2NCH_2BF_3K$ o $(CH_2=CH)BF_3K$, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base cuando se acopla con $(CH_2=CH)BF_3K$, seguido de reducción del grupo vinilo cuando el compuesto **XVI–a** se acopla con $(CH_2=CH)BF_3K$; o

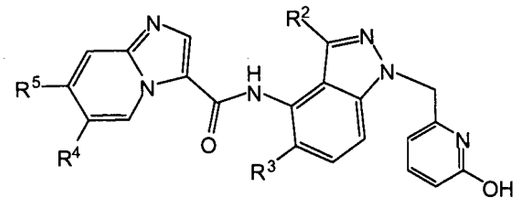
(s) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es (N–alquil C_{1-3})piridinonil–CH_2– opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo (C_{1-6}), acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI**



XVI

con (alquil C_{1-6})–L^2 en donde L^2 es un grupo saliente o átomo en presencia de una base; o

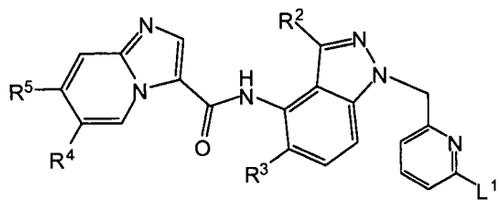
(t) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}), acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI**



XVI

con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^{2a}(C_{1-2})OH$ en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

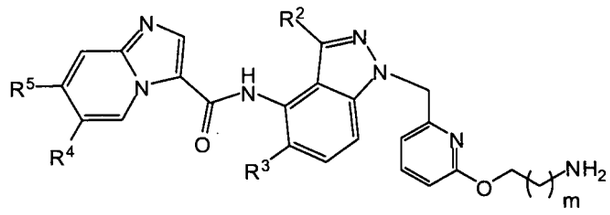
(u) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $hetCyc^1$–, en donde $hetCyc^1$– es un radical nitrógeno, acoplaando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI–a**



XVI–a

en donde L^1 es un grupo saliente o átomo, con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^1$–H en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base; o

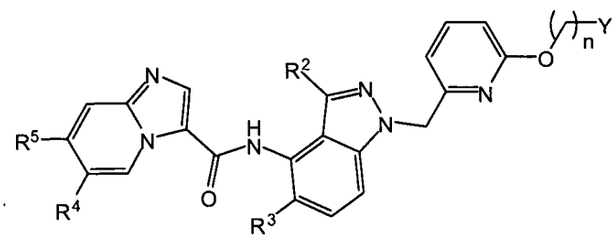
(v) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con dimetilaminoalcoxi (C_{2-4}), haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula **XVI–b**



XVI–b

en donde m es 1, 2 ó 3, con formaldehído en presencia de una base; o

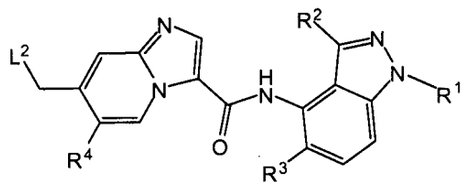
(w) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^1 es $hetAr^1CH_2$–, en donde $hetAr^1$ es piridilo sustituido con $hetCyc^{2a}$alcoxi (C_{1-2}) y $hetCyc^{2a}$ tiene un átomo de N del anillo sustituido con N–metilo, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVI–c**



XVI–c

en donde n es 1 ó 2 e Y es un $hetCyc^{2a}$ que tiene un grupo NH del anillo, con formaldehído en presencia de un agente de reducción; o

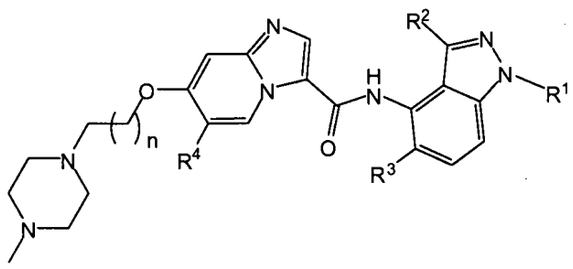
(x) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^6CH_2$–, en donde $hetCyc^6$ es un radical nitrógeno, acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XVII**



XVII

en donde L^2 es un grupo saliente con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^6$–H en presencia de una base; o

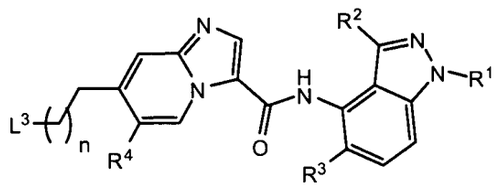
(y) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^7$alcoxi (C_{1-4}) y $hetCyc^7$ es N–metilpiperazin–1–óxido, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto de la fórmula **XVIII**



XVIII

en donde n es 0, 1, 2 ó 3, con un agente de oxidación; o

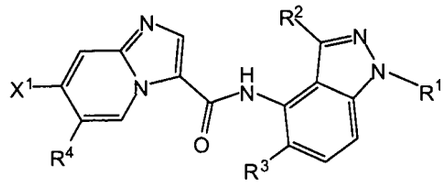
(z) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $hetCyc^6$(alquilo C_{1-4})–, en donde $hetCyc^6$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XIX**



XIX

en donde n es 0, 1, 2 ó 3 y L^3 es un grupo saliente, con un correspondiente compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^6$H en presencia de un agente activante; o

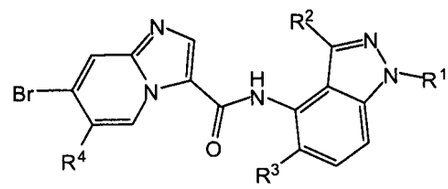
(aa) para compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})tio, acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **V**



V

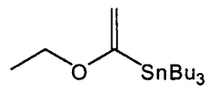
en donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil C_{1-4})C(=O)NHalquil (C_{2-4})–SH en presencia de una base; o

(bb) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $CH_3C(=O)$–, acoplando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **V–b**



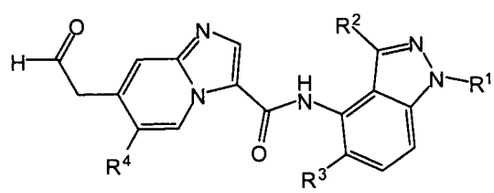
V–b

con un compuesto que tiene la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido de tratamiento con ácido; o

(cc) para un compuesto de la fórmula I, en donde R^5 es $HO(CH_2CH_2)$–, tratando un correspondiente compuesto que tiene la fórmula **XX**



XX

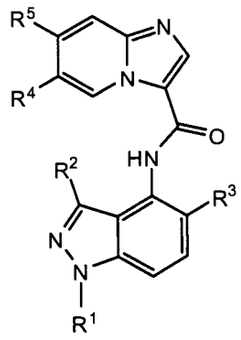
con un agente de reducción; y

eliminando cualquier grupo protector si se desea y formando una de sus sales, si se desea.

COMPUESTOS N–(1H–INDAZOL–4–IL)IMIDAZO[1,2–a]PIRIDIN–3–CARBOXAMIDA SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la fórmula **I**:



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los significados dados en la memoria descriptiva, son inhibidores de cFMS y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

SECTOR: Compuestos heterocíclicos que contienen sistemas orto-condensados y que actúan como agentes activos en el tratamiento de transtornos óseos y enfermedades autoinmunes, inflamatorias y cardiovasculares.

LLOREDA CAMACHO & CO. Abogados

ARRAY BIOPHARMA, INC
SOLICITUD DE PATENTE PCT/US2010/061341
ARTE FINAL (2)

CALLE 72 No. 5-83 PISO 5o. APARTADO AEREO 12304 PBX 3264270 - 6069700 - TELEFAX: 6069701 BOGOTA, D.C.- COLOMBIA.

282

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 19-07-12

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/288,729 21-12-09 US

(51) Int Cl: C07D 471/04

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

(72) Inventor(es): BOYS, Mark Laurence; BRADLEY, Michael F.; DELISLE, Robert Kirk; HENNINGS, D. David; KENNEDY, April, L.; MARMSATER, Frederik P.; MEDINA, Matthew David; MUNSON, Mark C.; RAST, Bryson; RIZZI, James P.; RODRIGUEZ, Martha E.; TOPALOV, George T. y ZHAO, Qian.

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

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-07-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-12-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/061341***

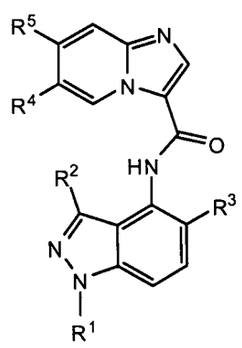
(87) Publicación internacional
Fecha: ***30-06-11***
No. publicación: ***WO 2011/079076 A1***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS N–(1H–INDAZOL–4–IL)IMIDAZO[1,2–A]PIRIDIN–3–CARBOXAMIDA SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de la fórmula I:



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los significados dados en la memoria descriptiva, son inhibidores de cFMS y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

Sector: Compuestos heterocíclicos que contienen sistemas orto-condensados y que actúan como agentes activos en el tratamiento de transtornos óseos y enfermedades autoinmunes, inflamatorias y cardiovasculares.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 19-07-12
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

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

(72) Inventor(es): BOYS, Mark Laurence; BRADLEY, Michael F.; DELISLE, Robert Kirk; HENNINGS, D. David; KENNEDY, April, L.; MARMSATER, Frederik P.; MEDINA, Matthew David; MUNSON, Mark C.; RAST, Bryson; RIZZI, James P.; RODRIGUEZ, Martha E.; TOPALOV, George T. y ZHAO, Qian.

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

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/288,729	21-12-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-07-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-12-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/061341***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***30-06-11***
No. publicación: ***WO 2011/079076 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS N–(1H–INDAZOL–4–IL)IMIDAZO[1,2–a]PIRIDIN–3–CARBOXAMIDA SUSTITUÍDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

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

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-07-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

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

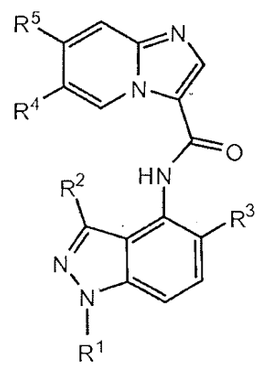
(72) Inventor(es): BOYS, Mark Laurence; BRADLEY, Michael F.; DELISLE, Robert Kirk; HENNINGS, D. David; KENNEDY, April, L.; MARMSATER, Frederik P.; MEDINA, Matthew David; MUNSON, Mark C.; RAST, Bryson; RIZZI, James P.; RODRIGUEZ, Martha E.; TOPALOV, George T. y ZHAO, Qian.

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

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/288,729 21-12-09 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-07-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-12-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/061341***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***30-06-11***
No. Publicación: ***WO 2011/079076 A1***



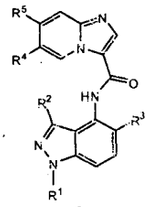
I

(54) Titulo: **COMPUESTOS N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE CFMS**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de la fórmula I:



I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 tienen los significados dados en la memoria descriptiva, son inhibidores de cFMS y son de utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

Sector: Compuestos heterocíclicos que contienen sistemas orto-condensados y que actúan como agentes activos en el tratamiento de transtornos óseos y enfermedades autoinmunes, inflamatorias y cardiovasculares.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
30 June 2011 (30.06.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/079076 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 19/08* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/061341

(22) International Filing Date:
20 December 2010 (20.12.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/288,729 21 December 2009 (21.12.2009) US

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

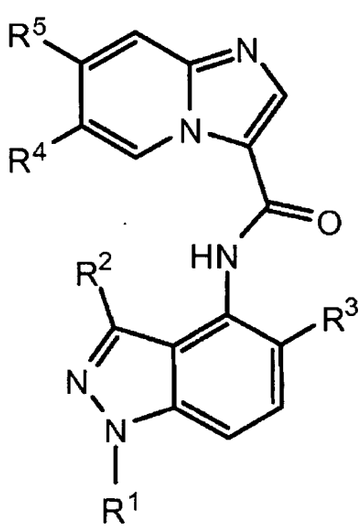
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BOYS, Mark Laurence** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **BRADLEY, Michael** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **DELISLE, Robert Kirk** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **HENNINGS, D. David** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **KENNEDY, April L.** [US/US]; 2435 California Street, Denver, Colorado 80205 (US). **MARMSATER, Fredrik P.** [SE/US]; 2865 Telluride Place, Boulder, Colorado 80305 (US). **MEDINA, Matthew** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **MUNSON, Mark C.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **RAST, Bryson** [US/US]; 9802 Quay Way, Westminster, Colorado 80021 (US). **RIZZI, James P.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **RODRIGUEZ, Martha E.** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **TOPALOV, George T.** [BG/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **ZHAO, Qian** [CN/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US).

(74) Agents: **HARRIS, Robert J.** et al.; Viksnins Harris & Padys LLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

[Continued on next page]

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



(I)

(57) Abstract: Compounds of Formula (I): and pharmaceutically acceptable salts thereof in which R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 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.

WO 2011/079076 A1

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
02020-073WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/061341	20/12/2010	21/12/2009
Applicant		
ARRAY BIOPHARMA INC.		

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

This international search report consists of a total of 3 sheets.

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

1. **Basis of the report**

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

[X] the international application in the language in which it was filed

[ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

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

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

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

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

[X] the text is approved as submitted by the applicant

[ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

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

[X] the text is approved as submitted by the applicant

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

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

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

[ ] as suggested by the applicant

[ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

[ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/061341

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 C07D519/00 A61K31/437 A61K31/4985 A61P9/00
A61P19/08 A61P29/00 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/124323 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; ALLEN SHELLEY [US]; GRESCHUK JULIE MARIE [US) 16 October 2008 (2008-10-16) paragraphs [0001], [0002]; claims 1, 30, 31; examples 1-51	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 February 2011	24/02/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Matés Valdivielso, J

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/061341

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008124323 A1	16-10-2008	AU 2008237507 A1	16-10-2008
		CA 2682981 A1	16-10-2008
		CN 101679423 A	24-03-2010
		EP 2137184 A1	30-12-2009
		JP 2010523576 T	15-07-2010
		KR 20090126320 A	08-12-2009
		US 2010029633 A1	04-02-2010

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 29 June 2012 (29.06.2012)	
Applicant's or agent's file reference 02020-073WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2010/061341	International filing date *(day/month/year)* 20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BRADLEY, Michael c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
BRADLEY, Michael F. c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Biarge-Thurre Marina e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/VGTYPRGXUZLR0

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 June 2012 (29.06.2012)

Applicant's or agent's file reference
02020-073WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2010/061341

International filing date *(day/month/year)*
20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
MEDINA, Matthew
c/o Array BioPharma Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
MEDINA, Matthew David
c/o Array BioPharma Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Biarge-Thurre Marina
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 29 June 2012 (29.06.2012)	
Applicant's or agent's file reference 02020-073WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2010/061341	International filing date *(day/month/year)* 20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MUNSON, Mark C. c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MUNSON, Mark C. 45 Central Street Acton, MA 01720 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Biarge-Thurre Marina e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/L4ZURN5D96GJW0

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 June 2012 (29.06.2012)

Applicant's or agent's file reference
02020-073WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2010/061341

International filing date *(day/month/year)*
20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
RIZZI, James P.
c/o Array BioPharma Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
RIZZI, James P.
3724 Woodshadow Lane
Addison, TX 75001
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Biarge-Thurre Marina
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/UHQNQDX3GU7A90

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 June 2012 (29.06.2012)

Applicant's or agent's file reference
02020-073WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2010/061341

International filing date *(day/month/year)*
20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
RODRIGUEZ, Martha E.
c/o Array BioPharma Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
RODRIGUEZ, Martha E.
1315 Lambert Circle
Lafayette, CO 80026
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Biarge-Thurre Marina
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 29 June 2012 (29.06.2012)	
Applicant's or agent's file reference 02020-073WO1	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2010/061341	International filing date *(day/month/year)* 20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TOPALOV, George T. c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut Street Boulder, Colorado 80301 United States of America	BG	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TOPALOV, George T. 3428 Brookdale Drive Pittsburgh, PA 15241 United States of America	BG	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Biarge-Thurre Marina e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/PE6Q3GF7WRLNM0

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2010/061341

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

HARRIS, Robert J.
Viksnins Harris & Padys LLP
P.O. Box 111098
St. Paul, Minnesota 55111-1098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
29 June 2012 (29.06.2012)

Applicant's or agent's file reference
02020-073WO1

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2010/061341

International filing date *(day/month/year)*
20 December 2010 (20.12.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ZHAO, Qian
c/o Array BioPharma Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, Colorado 80301
United States of America

State of Nationality: CN
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
ZHAO, Qian
681 St. Andrews Lane
Louisville, CO 80027
United States of America

State of Nationality: CN
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Biarge-Thurre Marina
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/DTWHTNP4RST9T0

ANEXO

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE

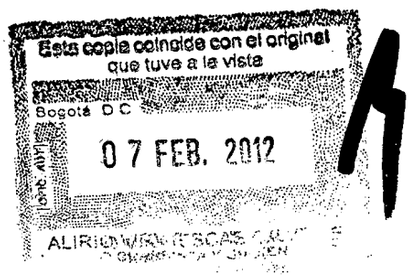
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

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

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.
(firma: ilegible)
John R. Moore
Vicepresidente y Asesor Legal General
Array BioPharma Inc.

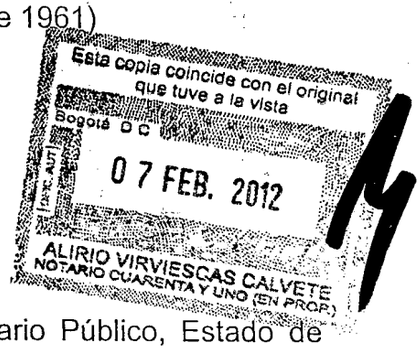


Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.
(firma: ilegible)
Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007 Sello Notarial.

Sello

APOSTILLA

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



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

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
6. este día 28 de junio de 2006
7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
8. Certificado No. 119914
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Colorado
10. Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

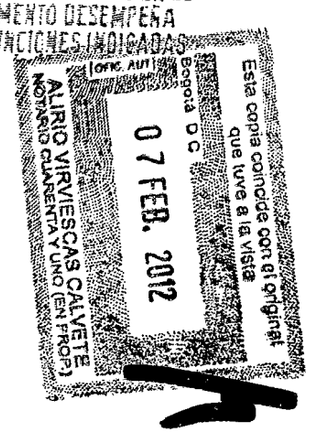
4 b b b 4 2

2006 JUL 21 P 12:13

Anita Escobar

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

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

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

Ginette Dennis

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
07 FEB. 2012

Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
07 FEB. 2012

The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delawar domiciled at United Stated of America.

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

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

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

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

Given and signed this 22nd day of June, 2006

John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado {ss
Condado de Boulder
Hoy 22 de Junio de 200 6 compareció John R. Moore, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vicepresidente Y asesor General de Array BioPharma Inc, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Boulder Condado de Estado de Colorado, Estados Unidos de America legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de ; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Boulder, Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov, 2000 certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Colorado {ss
County of Boulder
On this 22 day of June, 200 6,
personally John R. Moore came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice President, General Counsel of Array BioPharma Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of , domiciled at the City of Boulder, County of Boulder, State Co of United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Boulder, State of Colorado, under date of November 21, 2000, and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Susan E. Elsberry

My Commission Expires
October 15, 2007

SUSAN E. ELSBERRY NOTARY PUBLIC STATE OF COLORADO

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
07 FEB. 2012
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.N. PROP.)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0066840

Bogotá D.C., Julio 03 de 2012 - 16:43:45

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10251264	03/07/2012	23.269.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****L

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-122160- -00000-0000
Fecha: 2012-07-19 16:22:42 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE!YI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 303

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 12-122160- -00000-0000
Fecha: 2012-07-19 16:22:42 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 303

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- 1 ☒ Indicación que se solicita una PCT
- 3 ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- 303 ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐