SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-167580- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 16:49:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III"**

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. 15 JUL. 2013

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-167580- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 16:49:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS
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/US2011/064549	Fecha	13/12/11
Publicación Internacional No.	WO 2012/082689 A1	Fecha	21/06/12

3 (54) Titulo

"COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III"

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, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Boulder	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Colorado	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware,
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		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.	DELISLE	Robert Kirk	
3.	HICKEN	Erik James	
4.	KENNEDY	April L.	
5.	MARESKA	David A.	
6.	MARMSATER	Fredrik P.	
7.	MUNSON	Mark C.	
8.	NEWHOUSE	Brad	
9.	RAST	Bryson	
10.	RIZZI	James P.	

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	Estados Unidos de América	Colorado	Boulder	c/o Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
2.		Colorado	Boulder	c/o Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
3.		Colorado	Boulder	c/o Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
4.		Colorado	Denver	2435 California Street, Denver, Colorado 80205, Estados Unidos de América.
5.		Pennsylvania	McMurray	145 Hemlock Avenue, McMurray, PA 15317, Estados Unidos de América.
6.		Colorado	Boulder	88 Misty Vale Court, Boulder, Colorado 80502, Estados Unidos de América.
7.		Massachusetts	Acton	45 Central Street, Acton, MA 01720, Estados Unidos de América.
8.		Colorado	Boulder	c/o Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301, Estados Unidos de América.
9.		Colorado	Westminster	9802 Quay Way, Westminster, Colorado 80021, Estados Unidos de América.
10.		Texas	Addison	3724 Woodshadow Lane, Addison, Texas 75001, 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	notificacionespatentes@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 América	US	61/422,547	10/12/13

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	N° 13-0067451	Fecha 08-07-2013

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: 282
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 29
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
11. RODRIGUEZ 12. TOPALOV 13. ZHAO	Martha E. George T. Qian	Estados Unidos de América Bulgaria China

7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
11. 1315 Lambert Circle, Lafayette, Colorado 80026, Estados Unidos de América. 12. 1697 Reliance Circle, Superior, Colorado 80027, Estados Unidos de América. 13. 681 St. Andrews Lane, Louisville, Colorado 80027, Estados Unidos de América.	Lafayette Superior Louisville	Colorado	Estados Unidos de América

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

VER ANEXO CD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 13 / 07 / 15 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2020		3

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-167580-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:
Folio 4 C.D

CR

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0067451

Bogotá D.C., Julio 08 de 2013 - 16:45:29

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	561170293	08/07/2013	8.680.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-167580- -00000-0000
Fecha: 2013-07-15 16:49:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-167580- -00000-0000

Fecha: 2013-07-15 16:49:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO D

- ☐ 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

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada Inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

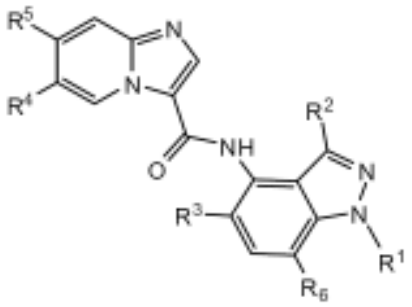
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

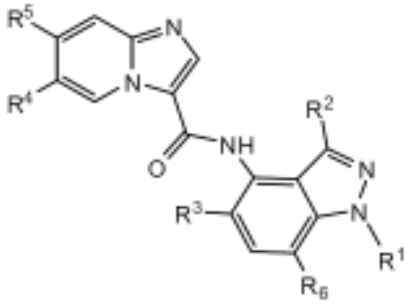
ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ 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

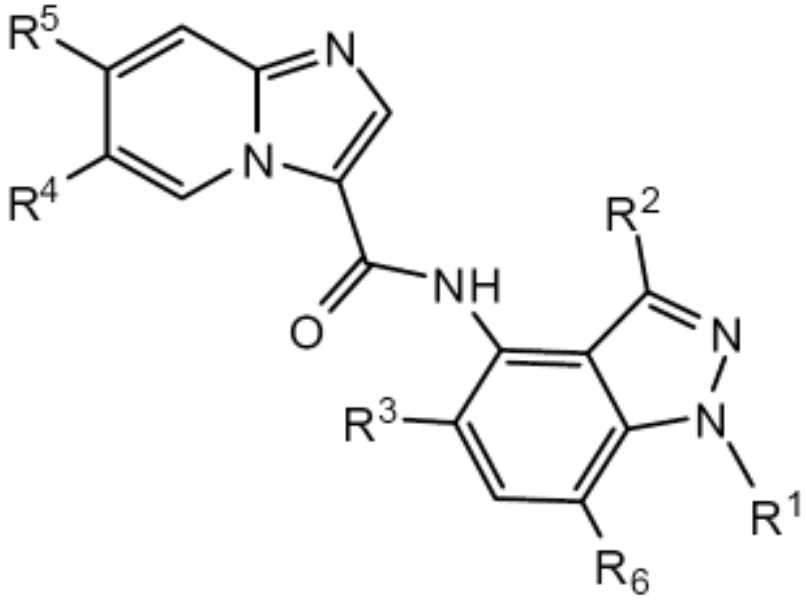
Completa ☐ Incompleta ☐



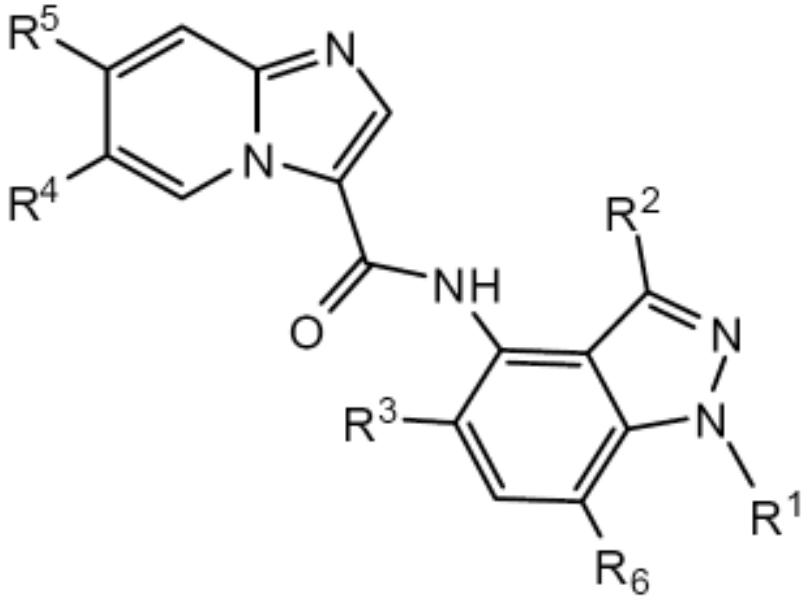
I



I



I

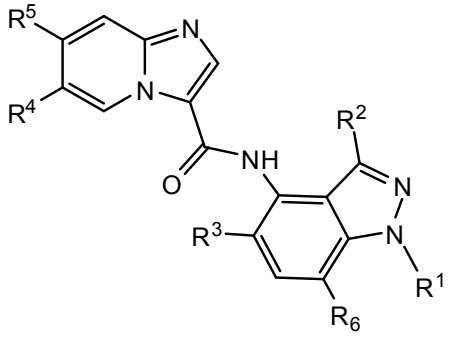


I

COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados dados en la memoria descriptiva, son inhibidores de cFMS y son útiles en el tratamiento de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero.

SECTOR: Química farmacéutica. Compuestos orgánicos con actividad biológica como inhibidores de cFMS.

COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para realizar los compuestos y al uso de los compuestos en terapia. Más particularmente, se refiere a algunos compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituida que son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras de tipo III, tales como PDGFR y/o cFMS y/o cKIT, que son útiles en el tratamiento de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras.

El PDGFR se expresa en células madre tempranas, mastocitos, células mieloide, células mesenquimales y células del músculo liso. El PDGFR-β ha estado involucrado en las leucemias mieloides. Se ha demostrado recientemente que las mutaciones activantes en el dominio quinasa PDGFR-α están presentes en tumores estromales gastrointestinales (GIST) (Wong et ál., 2007, Histopathology 51(6): 758-762).

Se ha demostrado que el PDGFR es un mitógeno potente para la formación de miofibroblastos, una indicación de afecciones fibróticas y se encuentra involucrado en el desarrollo de fibrosis (Bonner, J. et ál., 1998, American Journal Physiology 274 (1Pt1): L72-L80).

Además, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización de PDGF reduce el desarrollo de fibrosis en diferentes modelos experimentales (Yoshiji, et ál., 2006, Int. J. Mol. Med. 17:899-904). Imatinib, por ejemplo, un inhibidor conocido de la señalización de PDGF, ha demostrado actividad anti-fibrótica en diferentes modelos animales de fibrosis (Akhmetshina, A., et ál., 2009, Arthritis Rheumatism 60(1): 219-224; Vuorinen, K., et ál., 2007, Experimental Lung Research 33(7): 357-373; Aono, Y., et ál., 2005, American Journal Respiratory Critical Care Medicine 171(11): 1279-1285). Existen múltiples casos clínicos de pacientes con afecciones fibróticas que se benefician a partir del tratamiento con Imatinib (Kay, J., et ál., 2008, Arthritis Rheumatism 58(8): 2543-2548; Distler J., et ál., 2008, Arthritis Rheumatism 58(8): 2538-2542; Hirose, Y., et ál., 2002 International Journal Hematology 76(4): 349-353). El imatinib completó recientemente un estudio al azar controlado con placebo fase II en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF).

El receptor del factor-1 estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1R), una tirosina quinasa receptora también conocida como cFMS, es el receptor del factor-1 estimulante de colonias (CSF-1), también conocido como M-CSF. CSF-1 es un factor de crecimiento importante para las células progenitoras óseas, monocitos, macrófagos y células de linaje macrófago tal como osteoclastos o células dendríticas. La unión de CSF-1 al dominio extracelular cFMS induce la dimerización cFMS y trans-autofosforilación del dominio cFMS quinasa intracelular. Una vez fosforilado, el cFMS sirve como sitio de acoplamiento para diferentes moléculas de señalización citoplasmática, cuya activación conduce a la expresión y proliferación del gen novo. La fuerte expresión de cFMS está restringida a monocitos, macrófagos tisulares y

osteoclastos y por lo tanto, los inhibidores de cFMS se pueden usar en el tratamiento de enfermedades donde los osteoclastos, células dentríticas y macrófagos son patogénicos, tales como enfermedades autoinmunes/inflamatorias, cáncer y enfermedades óseas.

El hueso es un tejido dinámico sujeto a un proceso de remodelación constante que funciona para mantener la fuerza y la salud del esqueleto. Este proceso de remodelación comprende dos fases: una fase de osteólisis y otra fase de osteogénesis. En la osteólisis, los osteoclastos invaden el hueso y lo erosionan liberando ácidos y enzimas que disuelven colágeno y minerales. Esto crea una pequeña cavidad en el hueso. En la osteogénesis, los osteoblastos depositan colágeno y minerales nuevos dentro de la cavidad. Cuando hay un equilibrio entre la osteólisis y la osteogénesis, no hay como resultado ningún cambio neto en la masa ósea. Sin embargo, en algunos estados de enfermedad, la osteólisis es más activa que la osteogénesis, dando como resultado una pérdida neta del hueso.

Una causa particularmente grave de osteólisis excesiva localizada es cáncer metastático del hueso. Las células cancerosas normalmente secretan factores, tal como M-CSF, que promueven el desarrollo y la actividad de osteoclastos. Cuando dichos cánceres se establecen en el hueso, promueven el amplio daño osteolítico y puede dar como resultado, por ejemplo, fractura ósea y compresión espinal. Dicha osteólisis asociada con tumor coincide con muchos tipos de neoplasias, que incluyen neoplasias hematológicas (por ej., mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ej., de mama, próstata, pulmón, renal y tiroides). Por consiguiente, todavía se necesitan

terapias que reduzcan o retrasen complicaciones que surjan de la propagación del cáncer al hueso.

Cuando ocurre una osteólisis excesiva a lo largo de amplias áreas del esqueleto, queda comprendida por la osteoporosis de descripción genérica. Los tipos comunes de osteoporosis incluyen pérdida ósea relacionada con la edad, post-menopáusica, inducida por tratamiento (por ej., como un resultado del tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de aromatasa o terapia anti-andrógeno), asociada con diabetes y osteoporosis por desuso. Solamente en Estados Unidos, millones de individuos sufren de la enfermedad y el dolor relacionado, deformidades y fracturas debilitantes.

Los osteoclastos son células multinucleadas que derivan de precursores monocíticos y funcionan bajo el control de diversos factores de crecimiento y citocinas. La diferenciación de los precursores monocíticos en osteoclastos es un proceso complejo que requiere tanto M-CSF como RANKL (activador del receptor del ligando NF-kappa B). La inhibición del desarrollo y la función de osteoclastos es un enfoque deseable para tratar la osteólisis excesiva. Sin embargo, las sustancias disponibles actualmente que la tratan tienen utilidad limitada y normalmente provocan efectos secundarios importantes. Por tanto, existe todavía una necesidad de tratamientos eficaces y prácticos para afecciones osteolíticas excesivas.

Los macrófagos, que están relacionados con los osteoclastos, cumplen una función importante en enfermedades inflamatorias, cáncer y trastornos óseos. Por ejemplo, los macrófagos, que están relacionados con los osteoclastos, son un

componente fundamental de la respuesta celular hospedadora a los cánceres y pueden contribuir al crecimiento tumoral. En particular, los macrófagos, así como células tumorales, secretan M-CSF, una citocina clave para el desarrollo de osteoclastos de precursores de monocitos. Los macrófagos, así como los monocitos y algunas células tumorales, también expresan receptores de M-CSF.

Los tumores sólidos comprenden una cantidad de tipos celulares que incluyen macrófagos. Se cree que estos macrófagos asociados con tumores (TAMs) cumplen varias funciones para promover la evolución y metástasis tumorales (Pollard, J.W., Nat. Rev. Cancer, 2004, 4:71; Lewis, C.E. y Pollard, J.W., Cancer Res., 2006, 66:605). Luego del reclutamiento del ambiente tumoral, los macrófagos liberan factores implicados en el crecimiento y la motilidad de células tumorales. El desarrollo y la proliferación de monocitos/macrófagos dependen de la vía de señalización CSF-1R y su ligando CSF-1. Los estudios de reducción recientes en modelos de cáncer mostraron una función para M-CSF en la promoción del crecimiento y la evolución hacia 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 ál., Cancer Res. 2006, 66:4349-4356). La inhibición de esta vía por lo tanto puede reducir los niveles de TAM conduciendo a múltiples efectos en los tipos de tumor en los cuales los macrófagos tienen una presencia importante.

Los macrófagos también son una fuente predominante del factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1) en el paño destructor de la artritis reumatoide. TNF e IL-1 activan la expresión estromal de factores hematopoyéticos que incluyen CSF-1. En cambio, CSF-1 recluta monocitos y promueve la supervivencia, activación funcional

y en algunos casos la proliferación de macrófagos. Por tanto, TNF y CSF-1 interactúan en un ciclo perpetuante que conduce a la inflamación y destrucción de las arterias. El número de macrófagos también se eleva en placa aterosclerótica (Arch. Pathol. Lab. Med. 1985, 109: 445-449) donde se cree que contribuyen a la evolución de la enfermedad.

También se cree que los mecanismos inflamatorios cumplen una función importante en la hiperalgesia que resulta de una lesión en el nervio. Las lesiones en el nervio pueden 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 inmunes contribuyen tanto al desarrollo y mantenimiento de dolor como a la lesión inicial en sí misma. La función de los monocitos/macrófagos de circulación en el desarrollo de hiperalgesia neuropática y degeneración Wallerian debido a una lesión parcial en el nervio se confirmó en un modelo animal (Liu et al., Pain, 2000, 86: 25-32) en donde se agotaron los macrófagos siguiendo la ligadura del nervio ciático. En este estudio, el tratamiento de ratas con lesiones en el nervio con Cl_2MDP (difosfonato de diclorometileno) encapsulado en liposomas, que se dice reduce eficazmente la cantidad de macrófagos en el sitio de la transacción del nervio, la hiperalgesia termal aliviada y la degeneración reducida de axones mielinizados y no mielinizados. Además, en muchos casos el dolor neuropático está asociado con la inflamación del nervio (neuritis) en ausencia de una lesión en el nervio. Según un modelo animal de neuritis (Tal M., Curr. Rev. Pain 1999, 3(6):440-446), se ha sugerido que existe una función para algunas citocinas en la nocicepción e hiperalgesia evocando una sensibilización periférica, donde no se observa un traumatismo ni una inflamación del tejido clásica. Por tanto, la reducción de macrófagos

mediante la administración de un inhibidor de cFMS puede tener un potencial clínico en el tratamiento o prevención de dolor neuropático, ya sea como resultado de una lesión en el nervio y en ausencia de una lesión en el nervio.

Se conocen varias clases de inhibidores de molécula pequeña de cFMS que se dice son 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).

El receptor C-KIT, también llamado CD117, está expresado en la superficie de diferentes tipos celulares, incluidas células madre hematopoyéticas. Este receptor de citocina está asociado con algunas formas de cáncer gástrico (Novak, C. et al., 2010 Mini Rev. Med. Chem. 10(7): 624-634). Imatinib y Sunitinib son ambos inhibidores de cKIT y son generalmente eficaces en el tratamiento de pacientes con GIST. Finalmente, sin embargo, los pacientes desarrollan una resistencia para ambos agentes y las opciones alternativas permanecen limitadas.

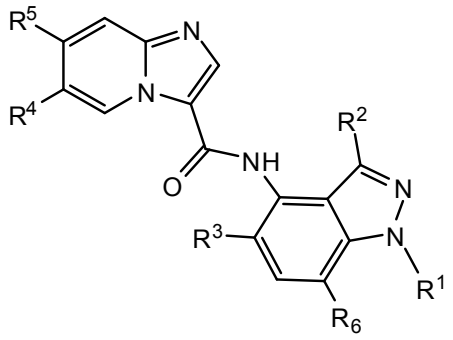
Hay evidencia de que cKIT y las células madre cumplen una función perjudicial en casos de fibrosis. Por ejemplo, las células madre están concentradas en el sub epitelio de vía respiratoria pequeña de la lesión en bronquiolitis obliterante (Fuehrer, N. et al., 2009, Archives Pathology Laboratory Medicine 133(9): 1420-1425). Además, existe evidencia de que las células positivas cKIT están implicadas en la patogénesis de la obstrucción de la unión ureteropélvica (Ozel, S. et al., 2009, Journal Pediatric Urology, 27 de agosto).

La hipertensión arterial pulmonar (PAH) implica el aumento de la presión sanguínea en la arteria pulmonar y existe evidencia de que los progenitores endoteliales disfuncionales que sobreexpresan cKIT contribuyen a la patología de PAH (Toshner, M., et al., 2009, American Journal Critical Care Medicine 180(8): 780-787).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se ha descubierto recientemente que algunos compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituida son inhibidores de las tirosina quinasas receptoras de tipo III tales como PDGFR, cFMS y/o cKIT, y pueden ser útiles para tratar trastornos y enfermedades sensibles a la inhibición de estas quinasas.

Por consiguiente, una modalidad de la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 son tal como se definen en la presente.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I y un portador, diluyente o excipiente.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para inhibir las tirosina quinasas receptoras de tipo III tales como PGDFR, cFMS y/o cKIT en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos,

cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero.

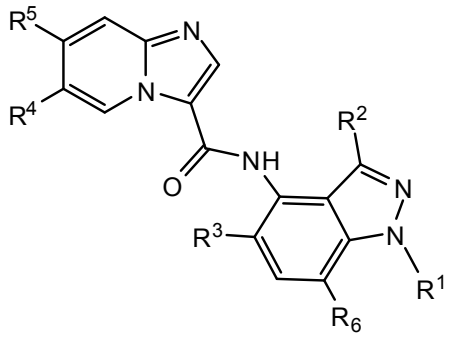
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

Otro aspecto proporciona intermedios para preparar compuestos de Fórmula I. En una modalidad, algunos compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para la preparación de otros compuestos de Fórmula I.

Otro aspecto incluye procesos para preparar, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$-, $hetAr^3CH_2$-, (cicloalquilo 3-6C)-CH_2-, $hetCyc^1CH_2$-, $Ar^1(CH_2)_n$- o (N-alquilo1-3C)piridinonil-CH_2-;

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), halógeno, CF_3 o cicloalquilo(3-6C);

m es 0, 1 o 2;

$hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetAr^3$ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado bicíclico que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido por -C(=O)(alquilo 1-6C) o -C(=O)O(alquilo 1-6C);

Ar^1 en fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), CN, CF_3, OH, alcoxi(1-6C), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo 1-6C), $-C(=O)NR^aR^b$ o benciloxi;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(1-6C);

n es 0, 1 o 2;

R^2 es H, F, Cl o CH_3;

R^3 es H, F o Cl;

R^4 es H, CN, F, Cl, Br, -OMe, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH(OH)CH_2OH$ o $-C(=O)NH_2$;

R^5 se selecciona de:

H,

halógeno,

CN,

OH,

$hetAr^4$,

$hetAr^5$,

$hetCyc^2$,

$hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-,

$hetCyc^4$ alcoxi(1-4C),

$hetCyc^5$ alcoxi(1-4C),

(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C),

hidroxialcoxi(1-6C),

dihidroxialcoxi(2-6C),

alcoxi(1-6C),

[hidroxialquil(2-4C)amino]-alquilo(1-4C),

[(alcoxi 1-4C)(alquilo 1-4C)amino]alquilo(1-4C),

[di(alquilo 1-4C)amino]alquilo(1-4C),

(alquilo 1-4C)C(=O)-,

hidroxialquilo(1-6C),

dihidroxialquilo(2-6C),

[di(alquilo 1-3C)amino]alcoxi(1-4C),

N-(alquilo 1-3C)piridinona,

$hetAr^6$,

$hetCyc^6C(=O)$-,

($hetCyc^7$)-O-,

$hetCyc^8$ alcoxi(1-4C),

difluoroamino alcoxi(1-4C),

[(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoro alcoxi(1-4C),

(alquilo 1-4C)C(=O)NH alquiltio(2-4C)-,

(alquilo 1-4C)OC(=O)-, y

$R^cR^dNC(=O)$-;

$hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y [di alquil(1-3C)amino]CH_2-;

$hetAr^5$ es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetAr^6$ es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente no saturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetCyc^2$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente no saturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N y O, donde el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), OH y oxo, con la condición de que oxo esté en un átomo de carbono;

$hetCyc^3$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y halógeno;

$hetCyc^4$ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, donde uno de dichos átomos de

nitrógeno está opcionalmente oxidado con N(O) y donde dicho átomo del anillo S está opcionalmente oxidado con SO o SO_2, donde $hetCyc^4$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C), alquilo(1-4C)-OC(=O)- y alcoxi(1-6C);

$hetCyc^5$ es un heterociclo espiro que tiene 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O, donde $hetCyc^5$ está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo(1-6C);

$hetCyc^6$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetCyc^7$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y OH;

$hetCyc^8$ es un anillo heterocíclico de 8 miembros puenteado que tiene 2 átomos del anillo seleccionados de N y O donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo(1-6C);

R^c es H o alquilo(1-4C);

R^d es alquilo(1-4C), $hetCyc^{10}$-, aminoalquilo(1-4C) o [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C);

$hetCyc^{10}$ es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C); y

R^6 es H o Cl.

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de las tirosina quinasas receptores de tipo III, tales como, PDGFR, cFMS y cKIT, y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos seleccionados de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero que lo necesita.

En una modalidad, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$- o $hetAr^3CH_2$-.

En una modalidad, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, donde $hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), halógeno, CF_3 o cicloalquilo(3-6C). En una modalidad, $hetAr^1$ es piridilo o pirimidilo. En una modalidad, $hetAr^1$ es piridilo.

Ejemplos de sustituyentes de alquilo(1-6C) para $hetAr^1$ incluyen sustituyentes de alquilo(1-4C) tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

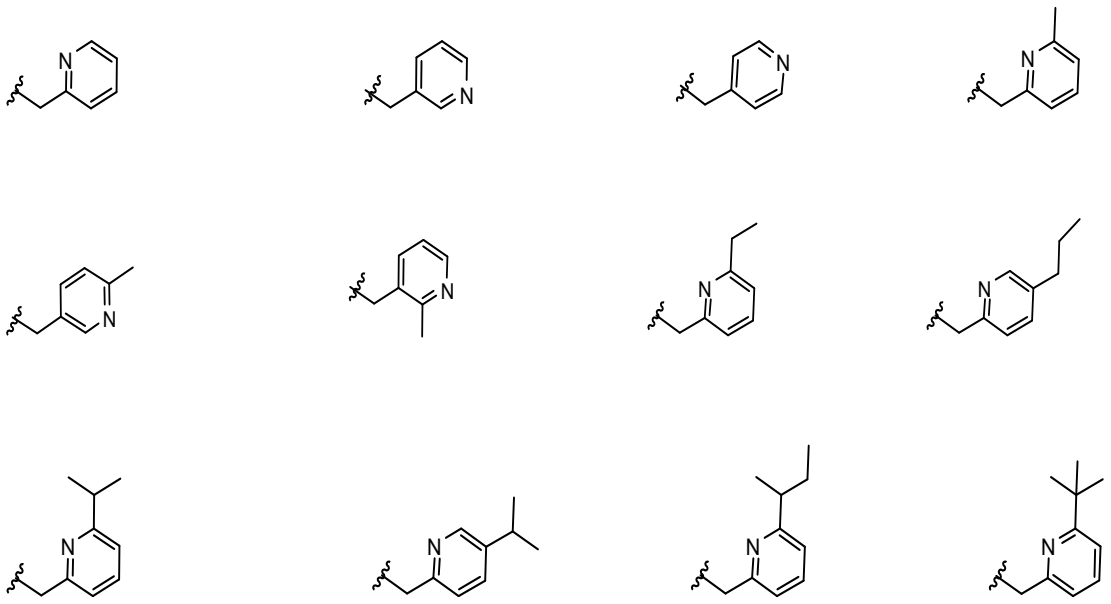
Ejemplos particulares de sustituyentes de alcoxi(1-4C) para $hetAr^1$ incluyen metoxi y etoxi.

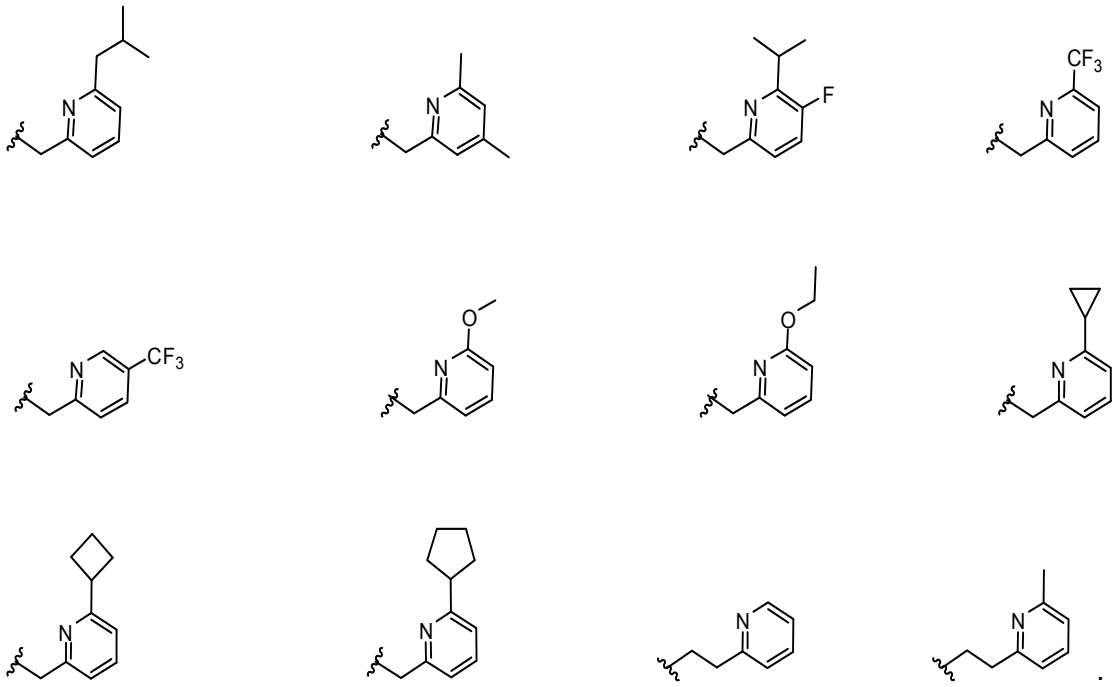
Un ejemplo particular de un sustituyente de halógeno para $hetAr^1$ es fluoro.

Ejemplos particulares de sustituyentes de cicloalquilo(3-6C) para $hetAr^1$ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En algunas modalidades, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, donde $hetAr^1$ es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, fluoro, CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En algunas modalidades, está opcionalmente sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes. En algunas modalidades, $hetAr^1$ es piridilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, fluoro, CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2.

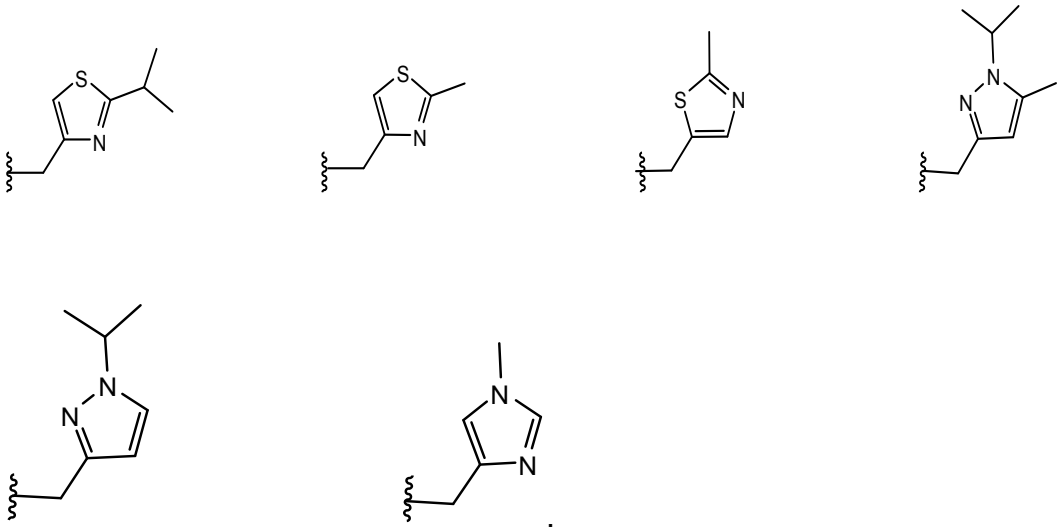
Los valores particulares para R^1 cuando lo representa $hetAr^1(CH_2)_m$- incluyen las siguientes estructuras:



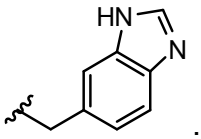


En una modalidad, R^1 es $hetAr^2CH_2$-, donde $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C). En una modalidad, $hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C). Ejemplos particulares de anillos $hetAr^2$ incluyen tiazolilo, pirazolilo e imidazolilo. Ejemplos de sustituyentes de alquilo(1-6C) para $hetAr^2$ incluyen grupos alquilo(1-4C), por ejemplo metilo, etilo, propilo e isopropilo. En una modalidad, $hetAr^2$ está opcionalmente sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes.

Ejemplos particulares de R^1 cuando lo representa $hetAr^2CH_2$ incluyen las siguientes estructuras:



En una modalidad, R^1 es $hetAr^3CH_2$-, donde $hetAr^3$ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado bicíclico que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo. Un ejemplo particular de $hetAr^3CH_2$- es un grupo que tiene la siguiente estructura:



En una modalidad, R^1 es (cicloalquilo 3-6C)-CH_2-. Ejemplos particulares incluyen ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo con las siguientes estructuras,

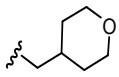
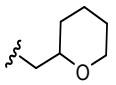
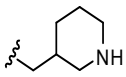
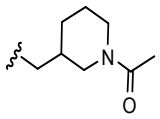
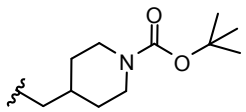
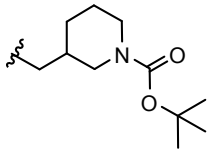
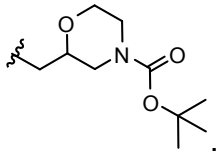


respectivamente.

En una modalidad, R^1 es (3-6C cicloalquilo)-CH_2-, hetCyc$^1CH_2$-, $Ar^1(CH_2)_n$- o (N-alquilo1-3C)piridinonil-CH_2-.

En una modalidad, R^1 es hetCyc$^1CH_2$-, donde hetCyc^1 es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y opcionalmente sustituido por -C(=O)(alquilo 1-6C) o -C(=O)O(alquilo 1-6C). Ejemplos de hetCyc^1 incluyen anillos de tetrahidropiranilo, piperidinilo y morfolinilo. En una modalidad, hetCyc^1 está opcionalmente sustituido por -$C(=O)CH_3$ o -$C(=O)OC(CH_3)_3$.

Ejemplos particulares de R^1 cuando lo representa hetCyc$^1CH_2$ incluyen las siguientes estructuras:

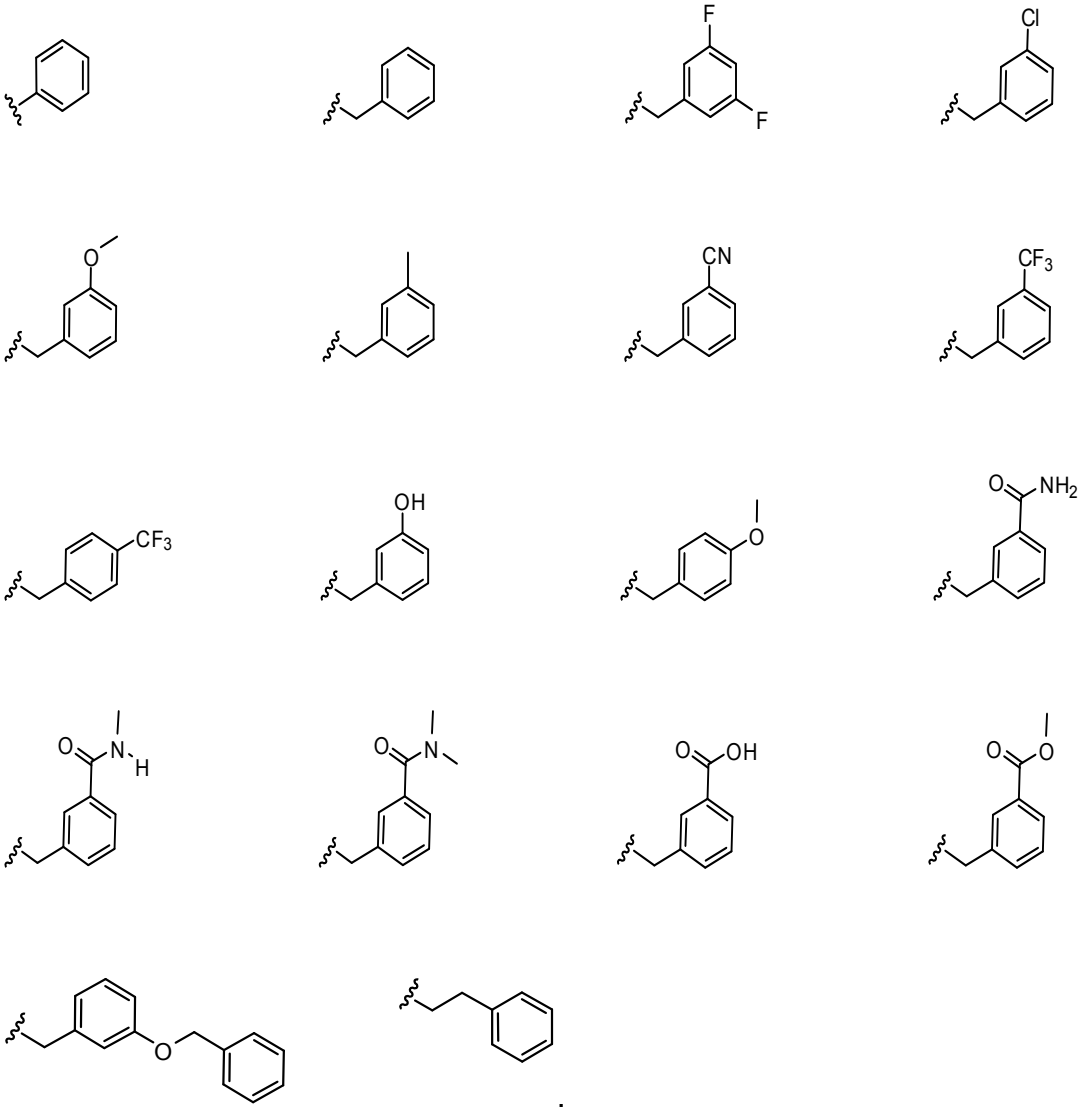
En una modalidad, R^1 es $Ar^1(CH_2)_n$-, donde Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), CN, CF_3, OH, alcoxi(1-6C), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo 1-6C), -$C(=O)NR^aR^b$ o benciloxi.

En una modalidad, R^1 es $Ar^1(CH_2)_n$-, donde Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl,

metilo, CN, CF_3, OH, metoxi, -C(=O)OH, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)$o benciloxi.

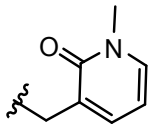
En una modalidad, n es 0. En una modalidad, n es 1. En una modalidad, n es 2.

Ejemplos particulares de R^1 cuando lo representa $Ar^1(CH_{2)n}$- incluyen las siguientes estructuras:



.

En una modalidad, R^1 es N-(alquilo 1-3C)piridinonilo-CH_2-, esto es, un sustituyentes de piridinonilo-CH_2- donde el átomo del anillo de nitrógeno del piridinonilo está sustituido por alquilo(1-3C). Un ejemplo particular de R^1 es la siguiente estructura:



En una modalidad, R^5 es H.

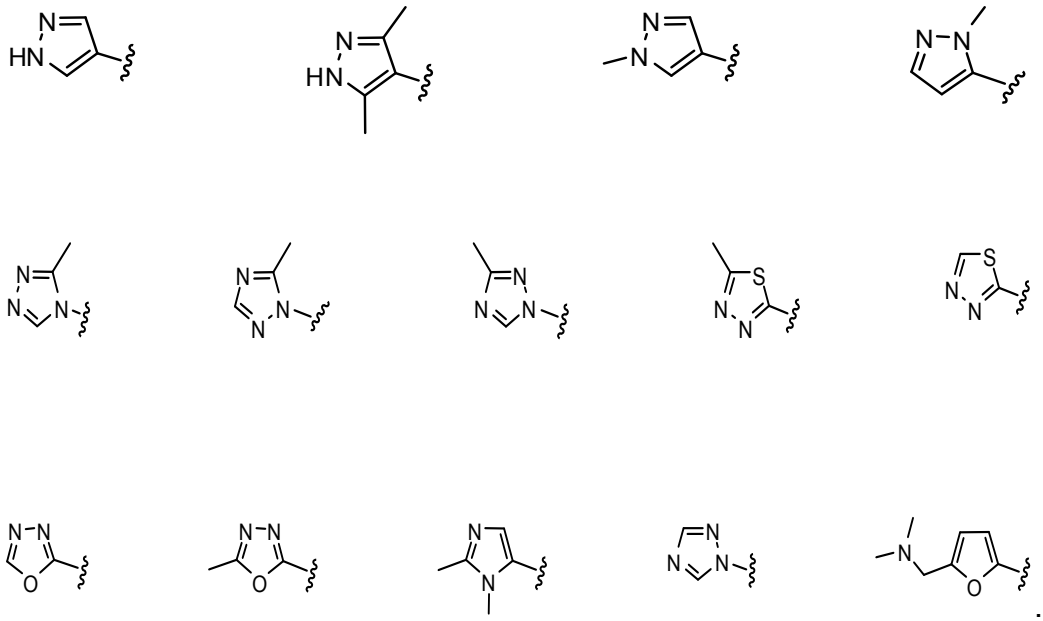
En una modalidad, R^5 es halógeno. En una modalidad, R^5 es F o Br.

En una modalidad, R^5 es CN.

En una modalidad, R^5 es OH.

En una modalidad, R^5 es $hetAr^4$, donde $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y [dialquil(1-3C)amino]CH_2-. En una modalidad, al menos uno de dichos heteroátomos del anillo es nitrógeno. En modalidades donde al menos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno, $hetAr^4$ puede ser un radical nitrógeno (esto es, $hetAr^4$ está unido al anillo imidazopiridina de Fórmula I a través de un átomo de nitrógeno del anillo de $hetAr^4$) o un radical carbono (esto es, $hetAr^4$ está unido al anillo imidazopiridina de Fórmula I a través de un átomo de carbono del anillo de $hetAr^4$). Ejemplos de $hetAr^4$ incluyen anillos pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y [di(alquil 1-

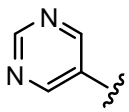
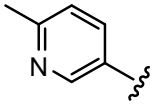
3C)amino]CH_2-. En algunas modalidades, $hetAr^4$ está opcionalmente sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes. En algunas modalidades, $hetAr^4$ está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y Me_2NCH_2-. Ejemplos particulares de R^5 cuando lo representa $hetAr^4$ incluyen las siguientes estructuras:



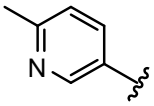
En una modalidad, R^5 es $hetAr^4$ donde $hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 átomos de nitrógeno del anillo, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), por ejemplo uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), tal como metilo. En una modalidad, $hetAr^4$ se selecciona de:



En una modalidad, R^5 es $hetAr^5$, donde $hetAr^5$ es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C). Ejemplos de $hetAr^5$ incluyen anillos pirimidilo y piridilo opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado de (alquilo 1-6C), por ejemplo uno o más de los sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), por ejemplo metilo o etilo. Ejemplos particulares de R^5 cuando lo representa $hetAr^5$ incluyen las siguientes estructuras:



.

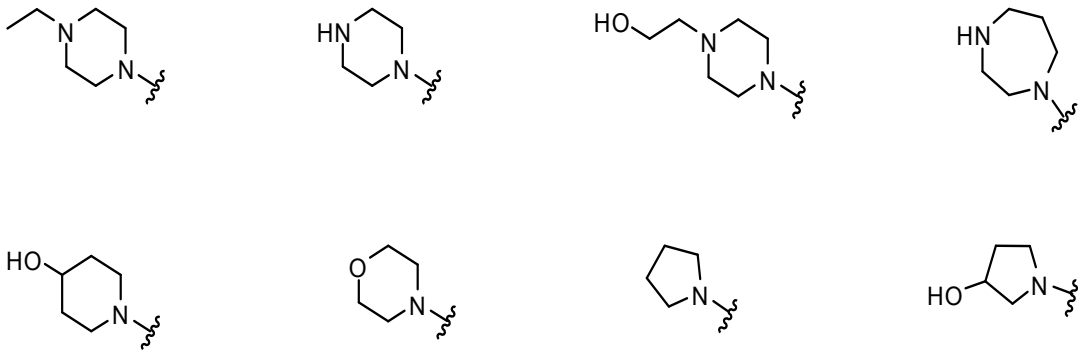
En una modalidad, R^5 es $hetAr^5$, donde $hetAr^5$ es piridilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), por ejemplo uno o más de los sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), tal como metilo o etilo. En una modalidad, $hetAr^5$ es piridilo opcionalmente sustituido por metilo. En una modalidad, $hetAr^5$ es:

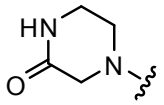
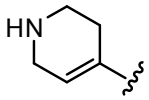
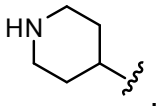


En una modalidad, R^5 es $hetCyc^2$, donde $hetCyc^2$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente no saturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N y O, donde el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-4C), OH y oxo, con la condición de que oxo esté en un átomo de carbono. En una

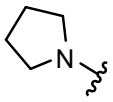
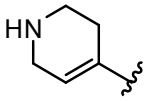
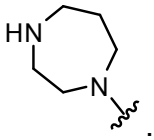
modalidad, al menos uno de dichos heteroátomos del anillo de $hetCyc^2$ es N. En una modalidad donde $hetCyc^2$ incluye al menos un átomo del anillo de N, $hetCyc^2$ es un radical nitrógeno, esto es, $hetCyc^2$ está unido al anillo imidazopiridina de Fórmula I a través de un átomo de nitrógeno del anillo de $hetCyc^2$. En una modalidad donde $hetCyc^2$ incluye al menos un átomo del anillo de N, $hetCyc^2$ es un radical carbono, esto es, $hetCyc^2$ está unido al anillo imidazopiridina de Fórmula I a través de un átomo de carbono del anillo de $hetCyc^2$. Ejemplos de $hetCyc^2$ incluyen anillos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahodropiridinilo y diazepanilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-4C), OH y oxo. En algunas modalidades, $hetCyc^2$ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, OH, $HOCH_2CH_2$- y oxo. En una modalidad, $hetCyc^2$ está opcionalmente sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes.

En una modalidad, ejemplos de R^5 cuando lo representa $hetCyc^2$ incluyen las siguientes estructuras:

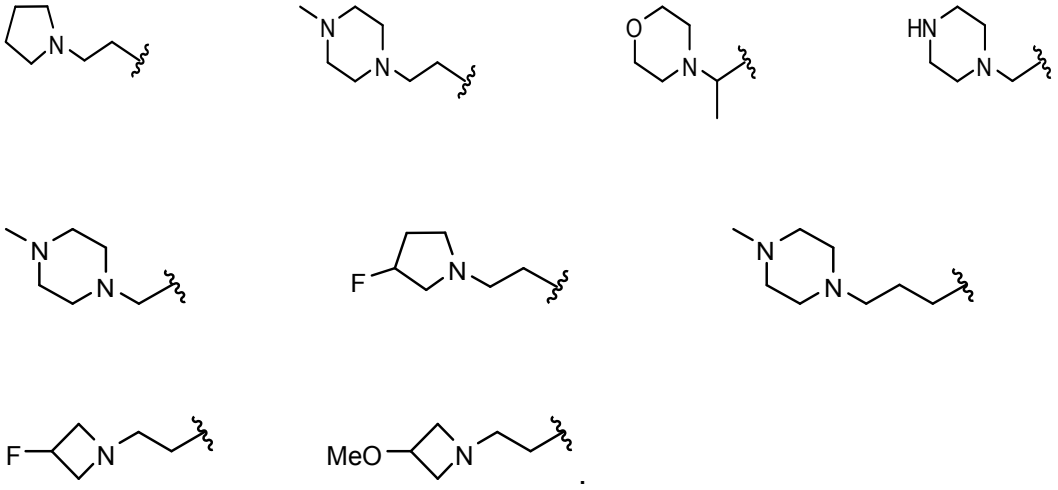


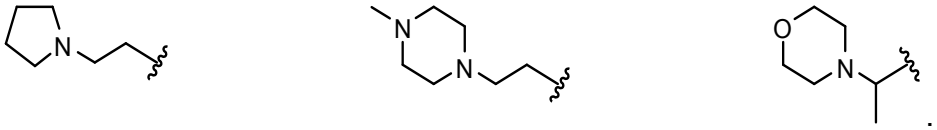
En una modalidad, R^5 es $hetCyc^2$, donde $hetCyc^2$ es un heterociclo saturado o parcialmente no saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En una modalidad, $hetCyc^2$ se selecciona de las siguientes estructuras:

En una modalidad, R^5 es $hetCyc^3$(alquilo1-4C)-, donde $hetCyc^3$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y halógeno. Ejemplos de $hetCyc^3$ incluyen anillos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y halógeno. En una modalidad, $hetCyc^3$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), alcoxi(1-6C) y halógeno. En algunas modalidades, $hetCyc^3$ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, fluoro y metoxi. En algunas modalidades, $hetCyc^3$ está opcionalmente sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes. En algunas modalidades, R^5 es $hetCyc^3$ alquilo(1-3C). Ejemplos particulares de R^5 cuando lo representa $hetCyc^3$(alquilo1-4C)- incluyen las siguientes estructuras:



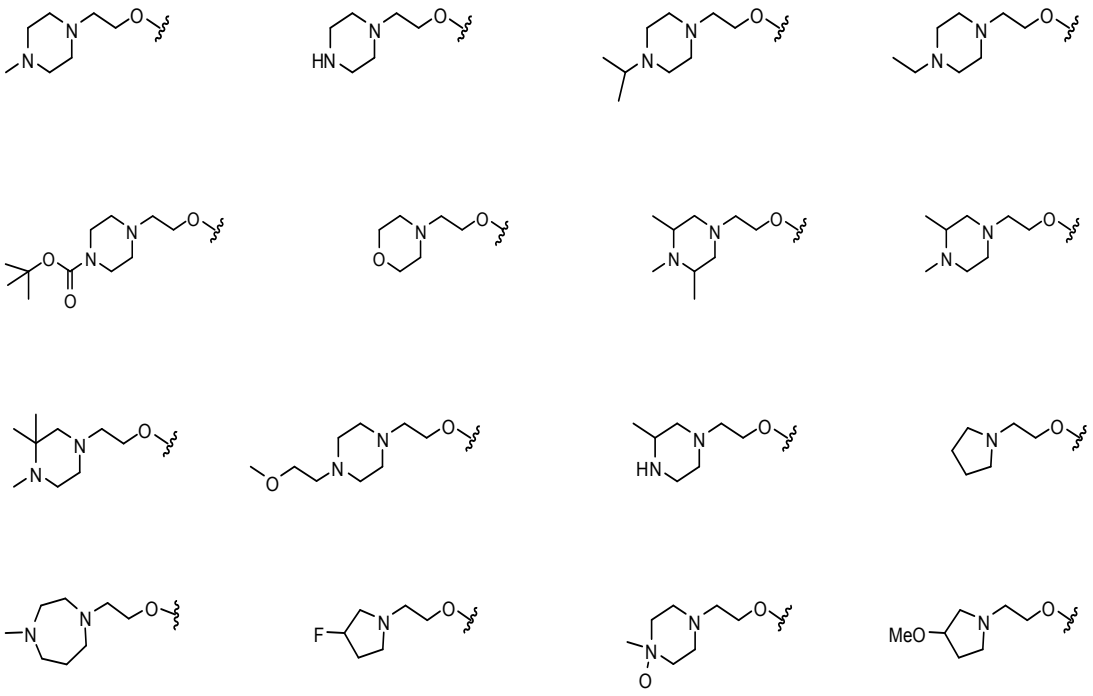
En una modalidad, R^5 es $hetCyc^3$(alquilo1-4C)- donde $hetCyc^3$ es un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que tienne 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O, donde $hetCyc^3$ está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo(1-6C). En una modalidad, $hetCyc^3$(alquilo1-4C)- se selecciona de las siguientes estructuras:

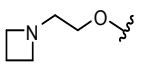
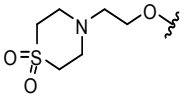
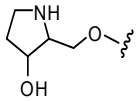
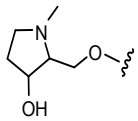
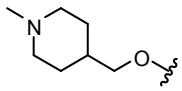
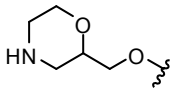
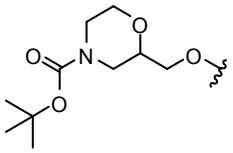


En una modalidad, R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente, donde uno de los átomos de carbono está sustituido por $hetCyc^4$, donde $hetCyc^4$ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, donde uno de dichos átomos de nitrógeno del anillo está opcionalmente oxidado con N(O) y donde dicho átomo del anillo S está opcionalmente oxidado con SO o SO_2, donde $hetCyc^4$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados

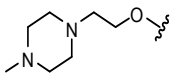
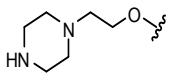
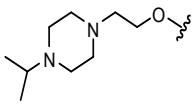
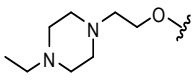
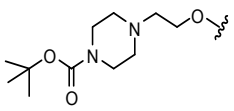
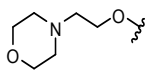
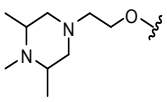
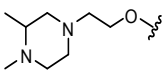
independientemente de halógeno, OH, alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C), alquilo(1-4C)-OC(=O)- y alcoxi(1-6C). Ejemplos de hetCyc^4 incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, diazepanilo, 1-metil-piperazinil-1-óxido y tiomorfolinil-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C), alquilo(1-4C)-OC(=O)- y alcoxi(1-6C). En algunas modalidades, hetCyc^4 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, $CH_2OCH_2CH_2$-, OH y $(CH_3)_3COC(=O)$-. En algunas modalidades, hetCyc^4 está opcionalmente sustituido por uno a tres de dichos sustituyentes. En algunas modalidades, R^5 es hetCyc^4 alcoxi(1-2C).

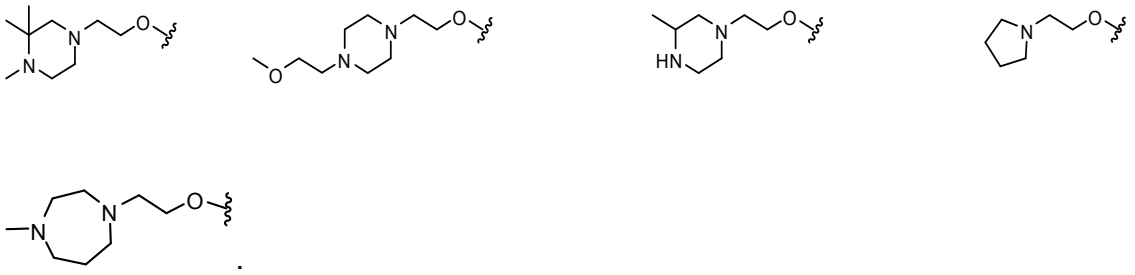
En una modalidad, ejemplos de R^5 cuando lo representa hetCyc^{4}alcoxi(1-4C) incluyen las siguientes estructuras:



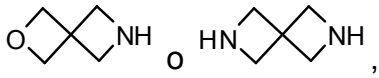








En una modalidad, R^5 es hetCyc^{4}alcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente donde uno de los átomos de carbono está sustituido por hetCyc^4, donde hetCyc^4 es un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C) y alquilo(1-4C)-OC(=O)-. En una modalidad, hetCyc^4 está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, $CH_3OCH_2CH_2$- y $(CH_3)_3COC(=O)$-. En una modalidad, ejemplos de R^5 cuando lo representa hetCyc^{4}alcoxi(1-4C) incluyen las siguientes estructuras:

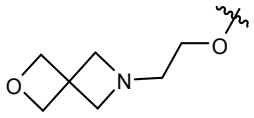
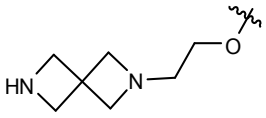
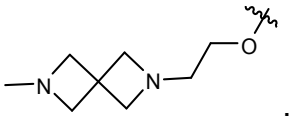


En una modalidad, R^5 es hetCyc^{5}alcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente donde uno de los átomos de carbono está sustituido por hetCyc^5, donde hetCyc^5 es un heterociclo espiro que tiene 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido por un sustituyente seleccionado de alquilo(1-6C). Tal como se usa en la presente, el término "heterociclo espiro" se refiere a un sistema que comprende dos anillos, uno de los cuales es un nitrógeno que contiene heterociclo, dichos anillos tienen un átomo de carbono en común, por ejemplo, un 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano o sistema de anillos 2,6-diazaespiro[3.3]heptano con la siguiente estructura:

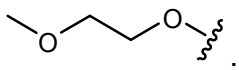


respectivamente. En una modalidad, hetCyc^5 está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo(1-6C), por ejemplo metilo.

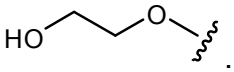
En una modalidad, ejemplos de R^5 cuando lo representa hetCyc^{5}alcoxi(1-4C) incluyen las siguientes estructuras:

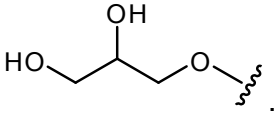
En una modalidad, R^5 es (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente donde uno de los átomos de carbono está sustituido por un sustituyente de (alcoxi 1-3C) tal como metoxi. Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C) incluye un sustituyente de metoxietoxi que tiene la siguiente estructura:



En una modalidad, R^5 es hidroxialcoxi(1-6C), esto es, un grupo alcoxi(1-6C) donde uno de los átomos de carbono está sustituido por hidroxi. En una modalidad, R^5 es hidroxialcoxi(1-4C). Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa hidroxialcoxi(1-6C) incluye la siguiente estructura:

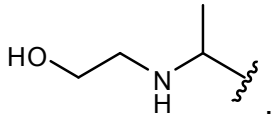


En una modalidad, R^5 es dihidroxialcoxi(2-6C), esto es, un grupo alcoxi(2-6C) donde dos de los átomos de carbono están sustituidos por un grupo hidroxi. En una modalidad, R^5 es dihidroxialcoxi(2-4C). Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa dihidroxialcoxi(2-6C) incluye la siguiente estructura:

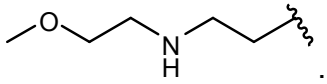


En una modalidad, R^5 es alcoxi(1-6C). En una modalidad, R^5 es alcoxi(1-4C). En una modalidad, R^5 es metoxi o etoxi.

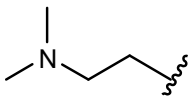
En una modalidad, R^5 es [hidroxi(alquil 2-4C)amino]alquilo(1-4C), esto es, un grupo alquilo(1-4C) donde uno de los átomos de carbono está sustituido por un sustituyente de [hidroxi(alquil 2-4C)]amino, por ejemplo un sustituyente de $HOCH_2CH_2NH$-. Un ejemplo particular de R^5 es la siguiente estructura:

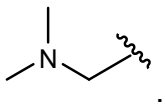


En una modalidad, R^5 es [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), esto es, un grupo alquilo(1-4C) donde uno de los átomos de carbono está sustituido por un sustituyente de [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino, por ejemplo un sustituyente de metoxi(alquilo 1-4Cl)NH-. Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)]aminoalquilo(1-4C) es la siguiente estructura:

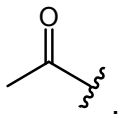


En una modalidad, R^5 es [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), esto es, un grupo alquilo(1-4C) donde uno de los átomos de carbono está sustituido por un di(alquil 1-4C)amino. En una modalidad, R^5 es dimetilamino(alquilo 1-4C). Ejemplos particulares donde R^5 es [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C) incluyen las siguientes estructuras:

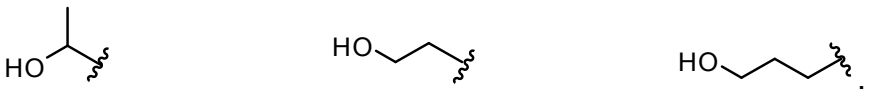




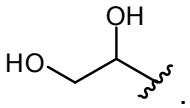
En una modalidad, R^5 es (alquilo1-4C)C(=O). Un ejemplo particular de R^5 incluye la siguiente estructura:



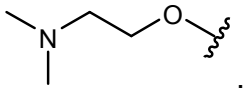
En una modalidad, R^5 es hidroxialquilo(1-6C), esto es, un grupo alquilo(1-6C) tal como se define en la presente donde uno de los átomos de carbono está sustituido por hidroxi. En una modalidad, R^5 es hidroxialquilo(1-4C). Ejemplos particulares de R^5 incluyen las siguientes estrcturas:



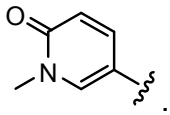
En una modalidad, R^5 es dihidroxialquilo(2-6C), esto es, un grupo alquilo(1-6C) tal como se define en la presente donde dos de los átomos de carbono están sustituidos por un grupo hidroxi. En una modalidad, R^5 es dihidroxialquilo(2-4C). Un ejemplo particular de R^5 es la siguiente estructura:



En una modalidad, R^5 es [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) donde uno de los átomos de carbono está sustituido por un di(alquil 1-3C)amino, por ejemplo un grupo dietilamino. Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C) incluye la siguiente estructura:



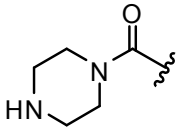
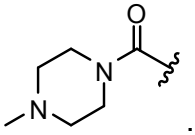
En una modalidad, R^5 es N-(alquil 1-3C)piridinona. Un ejemplo particular incluye N-metilpiridinona que puede estar representado por la siguiente estructura:



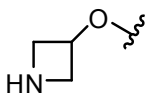
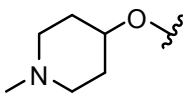
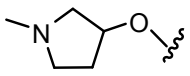
En una modalidad, R^5 es $hetAr^6$, donde $hetAr^6$ es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente saturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C). Ejemplos de $hetAr^6$ incluyen un anillo heteroarilo de 5 miembros fusionado con un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros, donde uno o ambos anillos mencionados están opcionalmente sustituidos por un grupo seleccionado independientemente de (alquilo 1-6C). Ejemplos particulares incluyen anillos 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazina opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado de (alquilo 1-6C), por ejemplo uno o más de los sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-4C), por ejemplo metilo o etilo. Valores particulares para R^5 cuando lo representa $hetAr^6$ incluyen las siguientes estructuras:

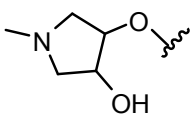
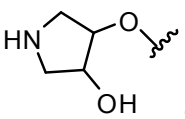


En una modalidad, R^5 es $hetCyc^6C(=O)$-, donde $hetCyc^6$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C). Ejemplos de $hetCyc^6$ incluyen anillos piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), por ejemplo alquilo(1-4C), tal como metilo o etilo. Ejemplos particulares de R5 cuando lo representa $hetCyc^6C(=O)$ incluyen las siguientes estructuras:

En una modalidad, R^5 es $(hetCyc^7)C$-O-, donde $hetCyc^7$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos de N del anillo y opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y OH. Ejemplos de $hetCyc^7$ incluyen anillos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y OH. En algunas modalidades, $hetCyc^7$ es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y OH. En algunas modalidades, $hetCyc^7$ está sustituido por uno o dos de dichos sustituyentes. Ejemplos particulares de R^5 cuando lo representa $(hetCyc^7)$-O- incluyen las siguientes estructuras:

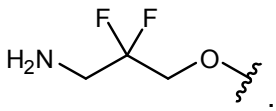




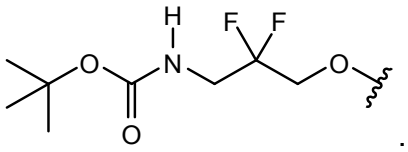
En una modalidad, R^5 es hetCyc^{8}alcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente donde uno de los átomos de carbono está sustituido por hetCyc^8, donde hetCyc^8 es un anillo heterocíclico que tiene 2 heteroátomos del anillo seleccionados de N y O donde al menos uno de dichos heteroátomos está opcionalmente sustituido por alquilo(1-6C). Ejemplos de anillos hetCyc^8 incluyen anillos 3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano y 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano opcionalmente sustituidos por alquilo(1-6C). Ejemplos particulares de R^5 cuando lo representa hetCyc^{8}alcoxi(1-4C)- incluyen las siguientes estructuras:



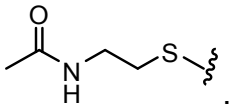
En una modalidad, R^5 es difluoroaminoalcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente donde uno de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi tal como se define en la presente se reemplaza por un grupo amino y dos de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi tal como se define en la presente se reemplazan cada uno por un átomo de flúor. Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa difluoroaminoalcoxi(1-4C) incluye la siguiente estructura:



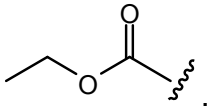
En una modalidad, R^5 es [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalcoxi(1-4C), esto es, un grupo alcoxi(1-4C) tal como se define en la presente donde dos de os átomos de carbono están cada uno sustituido por un átomo de flúor y uno de los átomos de carbono está sustituido por una (alcoxi 1-4C)carbonilamida, por ejemplo un grupo $(CH_3)_3OC(=O)NH$-. Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalcoxi(1-4C) incluye la siguiente estructura:



En una modalidad, R^5 es (alquilo1-4C)C(=O)NH(2-4C)alquiltio-, esto es, un grupo alquiltio(2-4C) en donde el radical está en el átomo de azufre, donde uno de lo átomos de carbono está sustituido por un sustituyente de (alquilo 1-4C)C(=O)NH-. Un ejemplo particular de R^5 cuando lo representa (alquilo 1-4C)C(=O)NHalquiltio(2-4C) incluye la siguiente estructura:

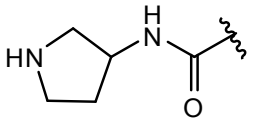


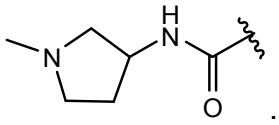
En una modalidad, R^5 es (alquilo1-4C)OC(=O). Un ejemplo particular de R^5 es la siguiente estructura:



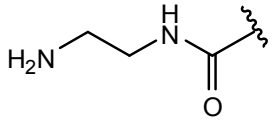
En una modalidad, R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, donde R^c es H o metilo y R^d es alquilo(1-4C), hetCyc^{10}-, aminoalquilo(1-4C) o [di(alquil1-4C)amino](alquilo1-4C). En una modalidad, R^c es H. En una modalidad, R^c es metilo.

En una modalidad, R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, donde R^c es H o metilo y R^d es hetCyc^{10}. Ejemplos de grupos hetCyc^{10} incluyen anillos pirrolidinilo opcionalmente sustituidos por alquilo(1-6C), por ejemplo alquilo(1-4C), tal como metilo o etilo. Ejemplos particulares de R^5 incluyen las siguientes estructuras:

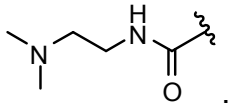




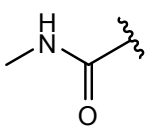
En una modalidad, R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, donde R^c es H o metilo y R^d es aminoalquilo(1-4C). Un ejemplo particular de R^5 es la siguiente estructura:

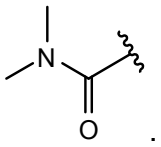


En una modalidad, R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, donde R^c es H o metilo y R^d es [di(alquil1-4C)amino]alquilo(1-4C). En una modalidad, R^d es dimetilamino(alquilo 1-4C). Un ejemplo particular de R^5 incluye la siguiente estructura:



En una modalidad, R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, donde R^c es H o metilo y R^d es alquilo(1-4C). Un ejemplo particular de R^5 incluye las siguientes estructuras:





En una modalidad, R^5 se selecciona de H, halógeno, CN, OH, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$(alquilo1-4C)-, $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), $hetCyc^5$alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-4C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), [di(alquil1-3C)amino]alcoxi(1-4C) y N-(alquil 1-3C)piridinona.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de H, halógeno, CN y OH.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$ y $hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $hetAr^4$ o $hetAr^5$.

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), $hetCyc^5$alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-4C) y (3C alquil)amino]alcoxi(1-4C).

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de $hetCyc^2$ o $hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-.

En algunas modalidades, R^5 es hetCyc^{4}alcoxi(1-4C) o hetCyc^{5}alcoxi(1-4C).

En algunas modalidades, R^5 es hetCyc^{4}alcoxi(1-4C).

En algunas modalidades, R^5 es (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C).

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C) y [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C).

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), hidroxialquilo(1-4C) y dihidroxialquilo(2-4C).

En algunas modalidades, R^5 se selecciona de hetAr^6, hetCyc^{6}C(=O)-, (hetCyc^7)-O-, hetCyc^{8}alcoxi(1-4C), difluoroaminoalcoxi(1-4C), [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalcoxi(1-4C), (alquil 1-4C)C(=O)NHalquiltio(2-4C)-, (alquilo 1-4C)OC(=O)-, y R^cR^dNC(=O)-.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^2 es H.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^2 es CH_3.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^2 es F.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^2 es Cl.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^2 es H o CH_3.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^3 es H.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^3 es F.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^3 es Cl.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es H.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es CN.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es F.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es Cl.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es Br.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es -OMe.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es $-OCF_3$.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es $-CF_3$.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es $-CH(OH)CH_2OH$.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 es $-C(=O)NH_2$.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^4 se selecciona de H, CN, Br, -OMe, $-CH(OH)CH_2OH$ o $-C(=O)NH_2$.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^6 es H.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^6 es Cl.

En algunas modalidades de Fórmula I, R^3, R^4, R^5 y R^6 son H.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$-, $hetAr^3CH_2$-, (cicloalquilo 3-6C)-CH_2-, $hetCyc^1CH_2$-, $Ar^1(CH_2)_n$- o (N-alquilo 1-3C)piridinonilo-CH_2-; R^2 es H, F, Cl o CH_3; R^3 es H, F o Cl; R^4 es H, CN, Br, -OMe, $-CH(OH)CH_2OH$ o $-C(=O)NH_2$; R^5 se selecciona de H, halógeno, CN, OH, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-, $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), $hetCyc^5$alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-

4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquil 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C) y N-(alquil 1-3C)piridinona; y R^6 es H o Cl; donde m, $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetCyc^1$, Ar^1, n, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$, $hetCyc^4$ y $hetCyc^5$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$- o $hetAr^3CH_2$-; R^2 es F, Cl, H o CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 se selecciona de H, halógeno, CN, OH, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-, $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), $hetCyc^5$alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquil 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C) y N-(alquil 1-3C)piridinona; y R^6 es H; donde m, $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$, $hetCyc^4$ y $hetCyc^5$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-; R^2 es F, Cl, H o CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 se selecciona de H, halógeno, CN, OH, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-, $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), $hetCyc^5$alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquil 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C) y N-(alquil 1-3C)piridinona; y R^6 es H; donde m,

$hetAr^1$, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$, $hetCyc^4$ y $hetCyc^5$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$- o $hetAr^3CH_2$-; R^2 es F, Cl, H o CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C) o $hetCyc^5$alcoxi(1-4C); y R^6 es H; donde m, $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetCyc^4$ y $hetCyc^5$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$- o $hetAr^3CH_2$-; R^2 es CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C) o $hetCyc^5$alcoxi(1-4C); y R^6 es H; donde m, $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetCyc^4$ y $hetCyc^5$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$- o $hetAr^3CH_2$-; R^2 es F, Cl, H o CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es $hetAr^4$ o $hetAr^5$; y R^6 es H; donde m, $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetAr^4$ y $hetAr^5$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$- o $hetAr^3CH_2$-; R^2 es F, Cl, H o CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 es $hetCyc^2$ o $hetCyc^3$(alquilo 1-4C) y R^6 es H; donde m, $hetAr^1$, $hetAr^2$, $hetAr^3$, $hetCyc^2$ y $hetCyc^3$ son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad de Fórmula I, R^1 es (cicloalquilo 3-6C)-CH_2-, $hetCyc^1CH_2$-, $Ar^1(CH_2)_n$- o (N-alquilo 1-3C)piridinonilo-CH_2-; R^2 es F, Cl, H o CH_3; R^3 es H; R^4 es H; R^5 se selecciona de H, halógeno, CN, OH, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$(alquilo 1-

4C)-, hetCyc^{4}alcoxi(1-4C), hetCyc^{5}alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquil 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C) y N-(alquil 1-3C)piridinona; y R^6 es H; donde hetCyc^1, Ar^1, n, hetAr^4, hetAr^5, hetCyc^2, hetCyc^3, hetCyc^4 y hetCyc^5 son tal como se definen para la Fórmula I.

En una modalidad, la Fórmula I no incluye los siguientes compuestos: ácido 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoico y 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

Los términos "alquilo(1-6C)", "alquilo(1-4C)" "alquilo(2-4C)" y "alquilo(2-6C)" tal como se usan en la presente se refieren a radicales hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono, dos a cuatro átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo y hexilo.

Los términos "alcoxi(1-6C)", "alcoxi(1-4C)" "alcoxi(2-4C)" y "alcoxi(2-6C)" tal como se usan en la presente se refieren a radicales alcoxi monovalentes de cadena lineal o ramificada saturados de uno a seis átomos de carbono, uno a cuatro átomos de carbono, dos a cuatro átomos de carbono o dos a seis átomos de carbono,

respectivamente, donde el radical está en el átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi.

Cuando una fórmula química se usa para describir un sustituyente, la raya a la izquierda o a la derecha de la fórmula indica que la valencia libre está a la izquierda de la porción derecha, respectivamente, del sustituyente.

El término "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo e yodo.

Se apreciará que algunos compuestos de acuerdo con la invención pueden tener uno o más centros de asimetría y pueden por lo tanto prepararse y aislarse como una mezcla de isómeros tales como mezcla racémica o diastereómerica o en una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, a modo no taxativo, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos, como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

Puede ser ventajoso separar los productos de reacción de los otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada paso o serie de pasos se separan y/o purifican (en lo sucesivo, se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante técnica comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifase, cristalización a partir de un solvente o una mezcla de solvente, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier cantidad de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio de iones; métodos y aparatos de

cromatografía líquida de presión alta, mediana y baja; analítico de pequeña escala; lecho móvil simulado ("SMB") y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía ultrarrápida y en capa fina de pequeña escala. Un experto en la técnica aplicará técnicas para lograr más probablemente la separación deseada.

Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej., un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar usando una columna HPLC quiral. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en diastereómeros individuales en función de sus diferencias químico-físicas mediante métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Un estereoisómero simple, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener mediante resolución de la mezcla racémica usando métodos conocidos en la técnica, tales comos (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de diastereómeros y conversión en estereoisómeros puros y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: Wainer, Irving W., ed.

Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

En el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad acídica, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se pueden inducir para separarlas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos carboxílicos quirales o sulfónicos, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, pueden dar como resultado la formación de sales diaestereoméricas.

De manera alternativa, mediante el método (2), el sustrato se puede a ser solucionado se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E., and S. Wilen. Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar haciendo reaccionar los compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de diaestereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica realizar ésteres quirales, tales como éster de mentilo, por ej., (-) cloroformato de mentilo en presencia de una base o éster de Mosher, α-metoxi-α-(trifluorometil)fenil acetato (Jacob III, Peyton. “Resolution of (±)-5-Bromonornicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity.” J. Org. Chem. Vol.

47, No. 21 (1982): pp. 4165-4167), de la mezcla racémica y analizar el espectro de ^{1}H NMR para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase inversa y normal seguida de métodos para la separación de naftilo-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111).

Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se pueden separar mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Lough, W.J., ed. Chiral Liquid Chromatography. Nueva York: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, et ál. "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase." J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990): pp. 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tal como rotación óptica y dicroísmo circular.

En una modalidad, un compuesto de Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero con respecto al otro por hasta 80% de exceso enantiomérico. En una modalidad, un compuesto de Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero con respecto al otro por hasta 85% de exceso enantiomérico. En una modalidad, un compuesto de Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero con respecto al otro por hasta 90% de exceso enantiomérico. En una modalidad, un compuesto de Fórmula I se puede enriquecer en un enantiómero con respecto al otro por hasta 95% de exceso enantiomérico.

Tal como se usa en la presente, el término "exceso enantiomérico" significa la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero.

También se apreciará que un enantiómero de un compuesto de la invención se puede preparar comenzando con un material de partida quiral apropiado.

En las estructuras mostradas en la presente, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no está especificada, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica está especificada por una cuña sólida o línea descontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así.

También se apreciará que algunos compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para la preparación de compuestos adicionales de Fórmula I.

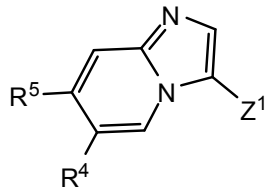
Los compuestos de Fórmula I incluyen sales de los mismos. En algunas modalidades, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

Se apreciará adicionalmente que los compuestos de Fórmula I y sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos y por consiguiente, que cualquiera de esos solvatos está incluido dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones poco naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen estos compuestos. Esto es, un átomo, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto de acuerdo con Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma enriquecida isotópicamente. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere a ^{1}H, ^{2}H, ^{3}H o mezclas del mismo; cuando se menciona el carbono, se entiende que se refiere a ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C o mezclas del mismo; cuando se menciona el nitrógeno, se entiende que se refiere a ^{13}N, ^{14}N, ^{15}N o mezclas del mismo; cuando se menciona el oxígeno, se entiende que se refiere a ^{14}O, ^{15}O, ^{16}O, ^{17}O, ^{18}O o mezclas del mismo; y cuando se menciona el fluoro, se entiende que se refiere a ^{18}F, ^{19}F o mezclas del mismo. Los compuestos de acuerdo con la invención por lo tanto comprenden compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos y mezclas de los mismos, incluidos compuestos radioactivos, donde uno o más átomos no radioactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos enriquecidos radiactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ej., agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ej., reactivos de ensayo y agentes de diagnóstico, por ej., agentes de imagenología in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivos o no, estén comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

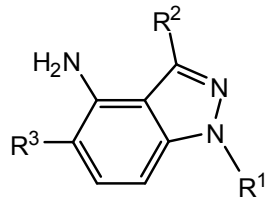
La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo tal como se define en la presente, que comprende:

(a) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula II



II

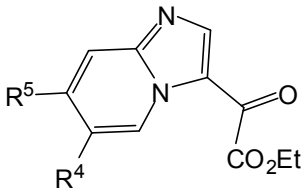
donde Z^1 es COOH o un derivado reactivo del mismo con un compuesto correspondiente de fórmula **III**



III

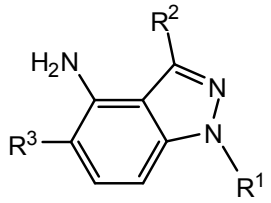
en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula IV



IV

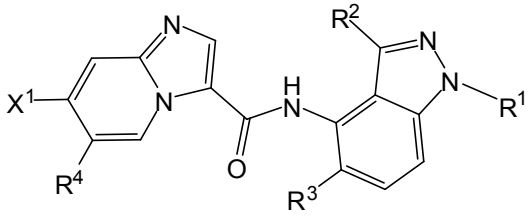
con un compuesto de fórmula III



III

en la presencia de una base; o

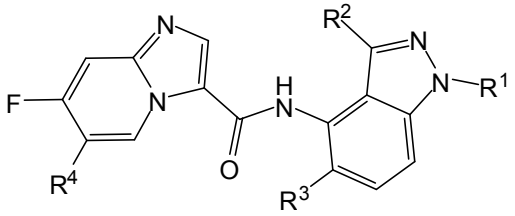
(c) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc^{4}alcoxi(1-4C), (hetCyc^7)-O-, hetCyc^{8}alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), difluoroaminoalcoxi(1-4C) o [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalcoxi(1-4C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula **V**



V

donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R^{5a}-O- donde R^{5a} es hetCyc^{4}alquilo(1-4C)-OH, hetCyc^7-OH, hetCyc^{8}alquilo(1-4C)-OH, P^1O-alquilo(1-6C)-OH, difluoroaminoalquilo(1-4C)-OH o [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalquilo(1-4C)-OH, respectivamente, en la presencia de una base, donde P^1 es un grupo protector hidroxilo; o

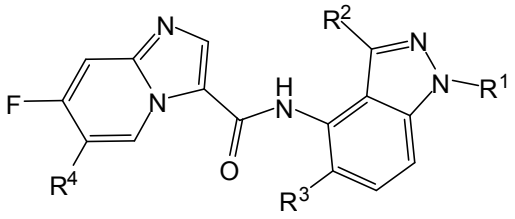
(d) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc^2 donde hetCyc^2 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



V-a

con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^2$-H; o

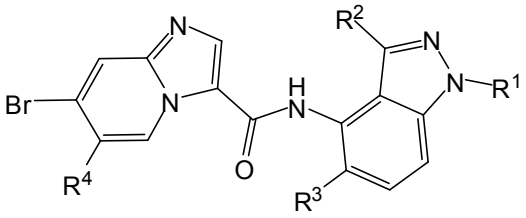
(e) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetAr^4$ donde $hetAr^4$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



V-a

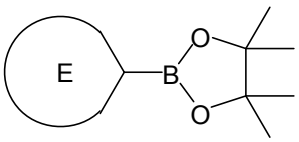
con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^4$-H en presencia de una base; o

(f) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es un sustituyente unido a carbono seleccionado de $hetAr^4$, $hetAr^5$ y N-(alquil 1-3C)piridinona, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula V-b



V-b

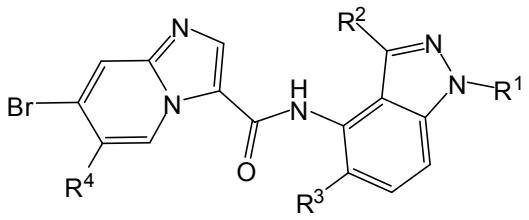
con un compuesto que tiene la fórmula VI



VI

donde el Anillo E es un radical unido a carbono seleccionado de $hetAr^4$, $hetAr^5$ y N-(alquil 1-3C)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

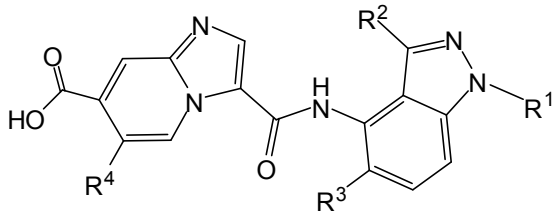
(g) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetAr^4$ o $hetAr^6$ donde $hetAr^4$ y $hetAr^6$ son radicales nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



V-b

con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^4$-H o $hetAr^6$-H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando; o

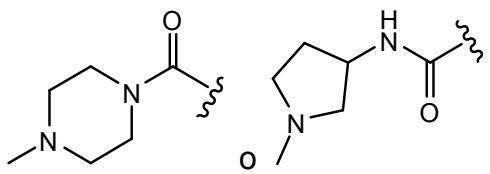
(h) para un compuesto de la Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^6C(=O)$-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII



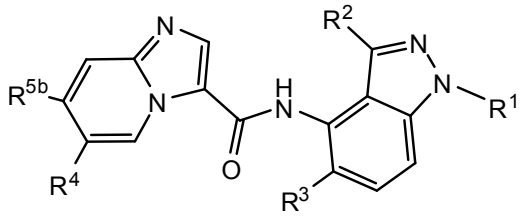
VII

con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^6$-H en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(i) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 tiene la siguiente estructura:

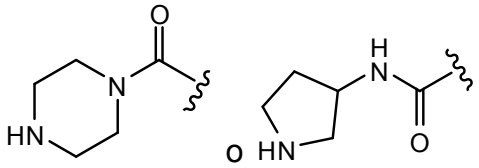


haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII



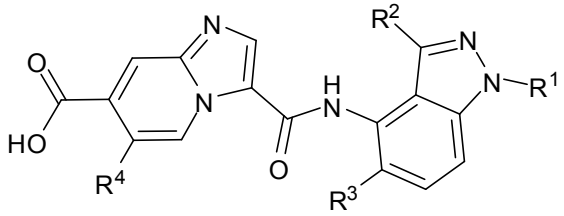
VIII

donde R^{5b} es



respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente reductor; o

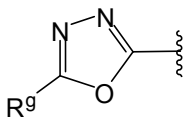
(j) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IX



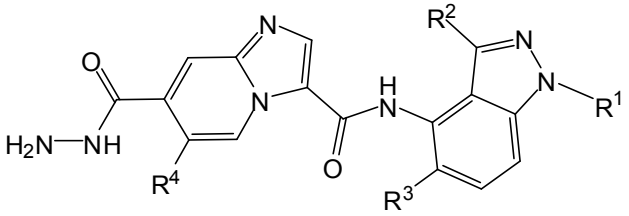
IX

con un compuesto que tiene la fórmula R^cR^dNH en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(k) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es un sustituyente de oxadiazol que tiene la fórmula:



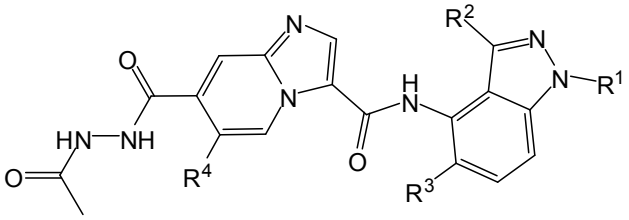
donde R^g es H o Me, haciendo ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X



X

en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

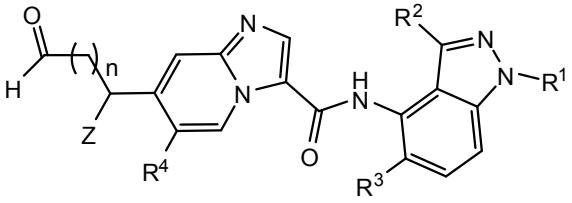
(l) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es 1,3,4-tiadiazol-2-il, haciendo ciclar un compuesto que tiene la fórmula XI



XI

en la presencia de P_2S_5; o

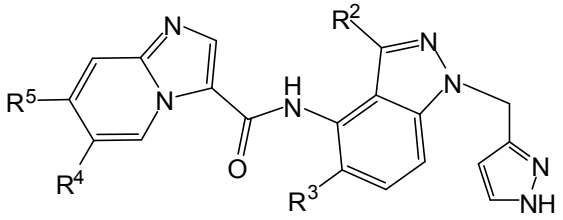
(m) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^3$(alquilo 1-2C)- donde $hetCyc^3$ es un radical nitrógeno, [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)]aminoalquilo(1-2C) o [hidroxialquil(2-4C))]amino-alquilo(1-2C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XII



XII

donde n es 0 o 1 y Z es H o Me, con $hetCyc^3$-H, [(alcoxi 1-4C)(alquilo 1-4C)]NH_2 o [hidroxialquilo(2-4C)]NH_2, respectivamente, en presencia de un agente reductor; o

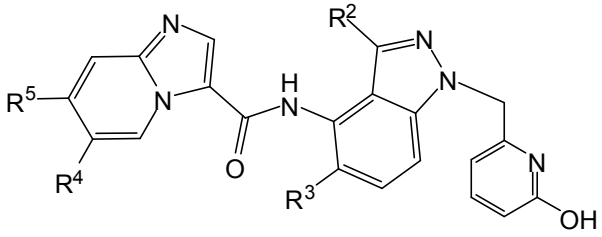
(n) para un compuesto de Fórmula I donde R^1 es $hetAr^2CH_2$- y $hetAr^2$ es un anillo pirazolilo que tiene un átomo N del anillo sustituido por un sustituyente seleccionado de [SIC] o alquilo(1-6C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIII



XIII

con un compuesto que tiene la fórmula alquilo(1-6C)-X^2, respectivamente, donde X^2 es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

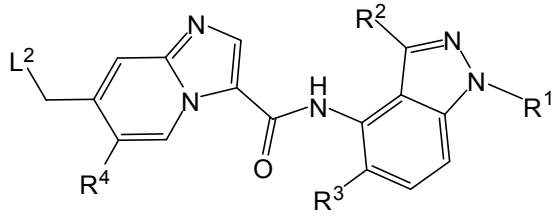
(o) para un compuesto de Fórmula I donde R^1 es N-(alquil 1-3C)piridinonilo-CH_2-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIV



XIV

con (alquilo 1-3C)-L^1 donde L^1 es un grupo o átomo saliente en presencia de una base; o

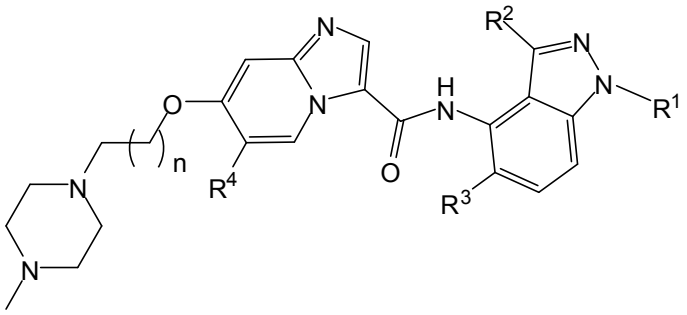
(f) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^3CH_2$- donde $hetCyc^3$ es un radical nitrógeno, acoplando un compuesto correspondiente de fórmula XV



XV

donde L^2 es un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^3$-H en presencia de una base; o

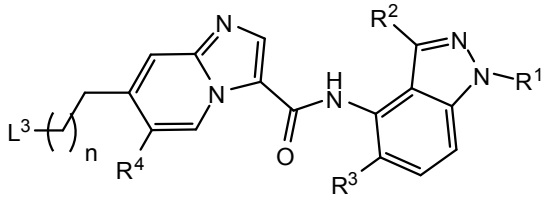
(q) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C) y $hetCyc^4$ es N-metilpiperazin-1-óxido, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVI



XVI

donde n es 0, 1, 2 o 3, con un agente de oxidación; o

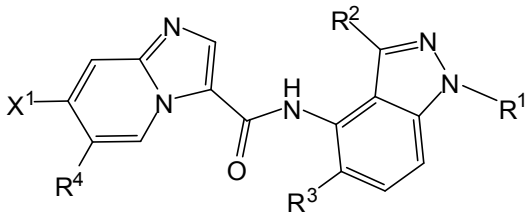
(r) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^3$(alquilo 1-4)- donde $hetCyc^3$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVII



XVII

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

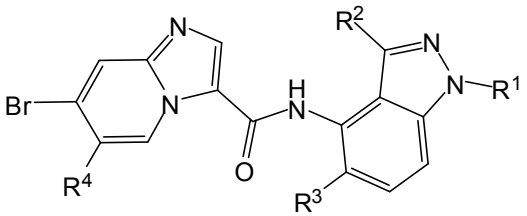
(s) para el compuesto de Fórmula I donde R^5 es (alquil 1-4C)C(=O)NH alquiltio(2-4C)-, acoplando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V



V

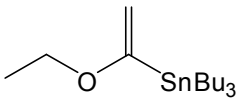
donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil 1-4C)C(=O)NH alquilo(2-4C)-SH en presencia de una base; o

(t) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $CH_3C(=O)$-, acoplando un compuesto correspondiente que tiene fórmula V-b



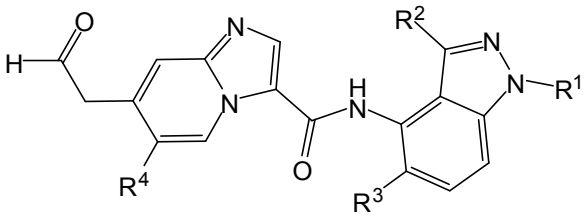
V-b

con un compuesto que tiene la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido del tratamiento con ácido; o

(u) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $HO(CH_2CH_2)$-, tratando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVIII



XVIII

con un agente reductor; y

quitando cualquier grupo protector si se desea y formando una sal del mismo si se desea.

Con respecto al método (a), el acoplamiento del compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III se puede realizar usando condiciones de formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo, tratando el ácido carboxílico con un agente de activación, seguido de la adición de la amina en presencia de una base. Agentes de activación adecuados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, EDCI, HATU, y HOBt. Bases adecuadas incluyen bases de amina, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o exceso de amoníaco. Solventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF y DMF.

De manera alternativa, la formación del enlace de amida se puede realizar acoplando un derivado reactivo de un ácido carboxílico de Fórmula II, por ejemplo un haluro de ácido tal como cloruro ácido o sal de litio del mismo.

Con respecto al método (b), las bases adecuadas incluyen hidruro de metal alcalino tal como NaH, bases de amina de metal alcalino tal como diisopropilamida de litio y amidas de metal alcalino que contienen silicio (por ej., hexametildisilazida de sodio o hexametildisilazida de litio).

Con respecto al método (c), las bases adecuadas incluyen alcóxidos o carbonatos de metal alcalino, tales como por ejemplo carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio.

Con respecto al método (d), los solventes adecuados incluyen tolueno y THF. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas por ejemplo a una temperatura entre 110 y 120ºC.

Con respecto al método (e), las bases adecuadas incluyen hidruros de metal alcalino, tal 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 realizar convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo temperaturas que varían entre 90 y 110ºC.

Con respecto al método (f), los catalizadores de paladio adecuados 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 realizar convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo temperaturas que varían entre 70 y 90ºC.

Con respecto al método (g), los catalizadores de paladio adecuados incluyen $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ y $Pd(OAc)_2$. Los ligandos adecuados incluyen trifuran-2-ilfofina, rac-BINAP, DIPHOS y similares. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como por ejemplo carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno o DMF.

Con respecto al método (h), los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), DCC, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y similares.

Con respecto al método (i), los agentes de reducción adecuados incluyen $Na(OAc)_3BH$ y $NaCNBH_3$. Los solventes adecuados incluyen solventes neutros tales como acetonitrilo, THF y dicloroetano.

Con respecto al método (j), ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen CDI, EDCI, fosgeno y carbonato de bis(triclorometilo). Los solventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF y DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por ej., a alrededor de 60-80ºC.

Con respecto a (k), la reacción se realiza convenientemente con exceso de trimetoximetano o trietoxietano a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100-120ºC.

Con respecto al método (l), los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno y/o DMF. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas por ejemplo a 100-120ºC.

Con respecto a los métodos (m) y (u), los agentes de reducción adecuados incluyen $Na(OAc)_3BH$ y $NaCNBH_3$. Los solventes adecuados incluyen metanol, etanol y

diclorometano o mezclas de los mismos. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

Con respecto al método (n), 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, tal como un grupo mesilato o tosilato. De manera alternativa, X^2 puede ser un átomo saliente tal como Cl o Br. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato, hidróxido o alcóxido de metal alcalino, tal como por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio o terc-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 realizar convenientemente a temperatura ambiente.

Con respecto al método (o), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF o acetona.

Con respecto al método (p), el grupo saliente L^2 puede ser un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo tosilato o mesilato. La base puede ser un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o potasio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF. La reacción se puede realizar

convenientemente a una temperatura en el intervalo de entre temperatura ambiente y 50ºC.

Con respecto al método (q), los agentes de oxidación adecuados incluyen ácidos perbenzoicos orgánicos tal 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 este paso de oxidación está típicamente en el intervalo de entre -25ºC y temperatura ambiente, por ejemplo, entre -20ºC y 0ºC.

Con respecto al método (r), el grupo saliente L^3 puede ser un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo tosilato o mesilato. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

Con respecto al método (s), las bases adecuadas incluyen carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como por ejemplo carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los solventes convenientes incluyen solventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

Con respecto al método (t), los catalizadores de paladio adecuados incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y complejo 1,1′-bis(difenilfosfino)ferrocen-$PdCl_2$- diclorometano.

Los compuestos de las Fórmulas V, V-a, V-b, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII y XVIII también se cree son novedosos y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

Los grupos amina en compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores se pueden proteger con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo, tal como se describen en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcoxicarbonilo, tal como t-butoxicarbonilo (BOC) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Asimismo, los grupos carboxilo se pueden proteger con un grupo protector carboxilo conveniente, por ejemplo tal como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo(1-6C), tal como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos de alcohol se pueden proteger con un grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo tal como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen bencilo, tritilo, éteres de sililo y similares.

Los compuestos de Fórmula I representan fuertes inhibidores novedosos de las proteínas tirosina quinasas, tal como PDGFR, cFMS y/o cKIT y pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos que resultan de acciones de estas quinasas.

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como inhibidores de PDGFR se puede demostrar mediante los ensayos descritos en los Ejemplos A y/o B.

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como inhibidores de cFMS se puede demostrar mediante los ensayos descritos en el Ejemplo C.

La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como inhibidores de cKIT se puede demostrar mediante el ensayo descrito en el Ejemplo D.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser de valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras. En una modalidad, los compuestos de Fórmula I pueden ser de valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades fibróticas. Ejemplos de fibrosis incluyen fibrosis pulmonar idiopática (IPF), fibrosis sistémica nefrogénica (NSF), cirrosis del hígado, neuropatía inducida por diabetes, fibrosis cardíaca (por ejemplo, fibrosis endomiocárdica), fibrosis mediastinal, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Crohn, formación de queloides, escleroderma y esclerosis sistémica. Ejemplos adicionales de enfermedades fibróticas incluyen esclerosis glomerular focal y segmentaria (FSGS), enfermedad pulmonar intersticial en esclerosis sistémica (SSc-ILD), cirrosis biliar primaria, cirrosis producida por etanol, fibrosis intersticial y atrofia tubular (CAD), vitreoretinopatía proliferativa y cicatrización (hipertrófica y queloide).

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos.

Ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen enfermedad ósea metastásica, pérdida ósea inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget y enfermedad peryodontal. La osteoporosis se puede atribuir a (1) menopausia en mujeres, (2) envejecimiento en hombres y mujeres, (3) crecimiento óseo subóptimo durante la niñez y la adolescencia que resulte en imposibilidad de alcanzar la masa ósea máxima y/o (4) pérdida ósea como consecuencia de otras afecciones, trastornos de alimentación y/o tratamientos médicos (por ejemplo, como resultado de un tratamiento con glucocorticoides, terapia de inhibición de aromatasa o terapias anti-androgénicas).

Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención son más localizadas. Un ejemplo particular es la osteólisis inducida por un tumor metastásico. En esta afección, los cánceres de hueso o metástasis óseas inducen la osteólisis localizada que causa dolor, debilidad ósea y fracturas. Dichas osteólisis localizadas también permiten que los tumores crezcan mediante la creación de más espacio para ellos en el hueso y la liberación de factores de crecimiento de la matriz ósea. Los cánceres que se conocen hoy en día que causan la osteólisis inducida por tumor incluyen neoplasias hematológicas (por ej., mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ej., de mama, próstata, pulmón, renal y tiroides) que son contemplados en la presente para ser tratados.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos. Ejemplos incluyen mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de células gigantes del hueso (también conocido como osteoclastoma), tumor de células gigantes de la vaina de la tendón (también conocido como tumor de células gigantes tenosinoviales o TGCT), metástasis de tumores con otros tejidos, otras enfermedades mieloproliferativa crónica tal como mielofibrosis y sinovitis vellonodular pigmentada (PVNS).

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

Ejemplos de trastornos autoinmunes y enfermedades inflamatarios incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, Still en adultos, glomerulonefritis, osteoporosis, síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome hemofagocítico, reticulohistiocitosis multicéntrica y enfermedad de Paget. Ejemplos adicionales de enfermedades y trastornos autoinmunes incluyen colangitis esclerosante primaria y rechazo de trasplante (incluidos transplantes hepáticos, renales, de corazón/pulmón).

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen ateroesclerosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad de las arterias

coronarias, isquemia/reperfusión, hipertensión, restenosis, hipertensión arterial pulmonar e inflamación arterial. Ejemplos adicionales de enfermedades cardiovasculares incluyen síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDA), fístula arteriovenosa (AV) y enfermedad veno-oclusiva (post-HSC/BMT).

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento del dolor. En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento del dolor como resultado de una lesión en el nervio. En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor neuropático con inflamación del nervio (neuritis) en la ausencia de una lesión en el nervio. Dichos síndromes de dolor incluyen dolor de espalda, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ) y artritis reumatoide.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de quemaduras.

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar solos como terapia única o se pueden administrar además de uno o más sustancias y/o tratamientos que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de acción. Dicho tratamiento combinado puede ser logrado a través de la administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento.

Por consiguiente, la invención proporciona adicionalmente métodos para tratar enfermedades relacionadas con los huesos en mamíferos, incluidos humanos, mediante la administración a un mamífero que lo necesita una cantidad

terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos o mediante la administración en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de acción.

La invención proporciona adicionalmente métodos para tratar cáncer en mamíferos, incluidos humanos, mediante la administración a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores del receptor retinoide, inhibidores de proteasoma, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de respuesta biológica, anti-hormonas, inhibidores de angiogénesis, agentes citostáticos,

anti-andrógenos, anticuerpos diana, inhibidores de reductasa HMG-CoA e inhibidores de la proteína prenil transferasa.

La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades cardiovasculares en mamíferos, incluidos humanos, mediante la administración a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos o mediante la administración en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de acción.

La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades inflamatorias en mamíferos, incluidos humanos, mediante la administración de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o se puede administrar en combinación con uno o más fármacos para tratar enfermedades inflamatorias que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de acción, tal como sales de oro o metotrexato.

La invención proporciona además métodos para tratar el dolor en mamíferos, incluidos humanos, mediante la administración a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos o mediante la administración en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento del dolor que funcionan por el mismo o diferente mecanismo de acción.

La invención proporciona además métodos para tratar quemaduras en mamíferos, incluidos humanos, mediante la administración a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" significa un alivio, parcial o total, de síntomas asociados con un trastorno o afección (por ej., enfermedades relacionadas con las enfermedades, fibrosis, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor tal como se describe en la presente), o enlentecer o detener la evolución o el empeoramiento de esos síntomas.

En una modalidad, los compuestos de Fórmula I son útiles para prevenir una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero.

Tal como se usa en la presente, el término "prevenir" significa la prevención del comienzo, la reaparición o propagación, parcial o total, de una enfermedad o afección (por ej., enfermedades relacionadas con los huesos, fibrosis, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares o dolor tal como se describen en la presente) o un síntoma de las mismas.

Tal como se usa en la presente, la frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto que al administrarse a un mamífero que lo necesita de dicho 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 (ii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descritos en la presente.

La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponde con dicha cantidad variará según factores, como ser el compuesto, la afección y su gravedad, la identidad (por ej., peso) del mamífero que necesita del tratamiento pero sin embargo se pueden determinar de manera rutinaria por un experto en la técnica.

Tal como se usa en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e incluye, pero no se limita a, cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluidos humanos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente por ej., en el tracto gastrointestinal (por ej., rectal u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura, vasculatura o transdérmica o dérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ej., comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aerosoles, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ej., diluyentes, portadores, modificadores del pH, endulzantes, agentes engrosantes y otros

agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en forma de una solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define anteriormente en la presente. En una modalidad, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una modalidad, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero. En una modalidad, la enfermedad es fibrosis. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad relacionada con los huesos. En una modalidad, la enfermedad es el cáncer. En una modalidad, la enfermedad es un trastorno autoinmune. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular. En una modalidad, el trastorno es dolor. En una modalidad, el trastorno es una quemadura.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de

una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero. En una modalidad, la enfermedad es fibrosis. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad relacionada con los huesos. En una modalidad, la enfermedad es el cáncer. En una modalidad, la enfermedad es un trastorno autoinmune. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular. En una modalidad, el trastorno es dolor. En una modalidad, el trastorno es una quemadura.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una modalidad, la enfermedad es fibrosis. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad relacionada con los huesos. En una modalidad, la enfermedad es el cáncer. En una modalidad, la enfermedad es un trastorno autoinmune. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria. En una modalidad, la enfermedad es una enfermedad cardiovascular. En una modalidad, el trastorno es dolor. En una modalidad, el trastorno es una quemadura.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Alfa, Aesar, TCI, Maybridge, u otros proveedores adecuados y se usaron sin purificación adicionales salvo que se indique lo contrario. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, dimetilformamida (DMF) y dioxano se adquirieron de DriSolve u otros vendedores comerciales y se usaron tal como se recibieron.

Las reacciones establecidas a continuación se realizaron en general a presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se establezca lo contrario) en solventes anhidros y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. Los objetos de cristales se secaron en un horno y/o se secaron con calor o se secaron en una corriente de nitrógeno seco.

La cromatografía en columnas se realizó en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) con gel de sílice o columna de fase inversa C-18 o en un cartucho SepPak de sílice (Waters), o usando cromatografía en columnas ultrarrápida convencional sobre gel de sílice.

Las abreviaturas que se usan en la presente tienen los siguientes significados:

APCI	Ionización química por presión atmosférica
BOC	terc-butoxicarbonilo
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
GF/F	Filtro de fibra de vidrio
HATU	2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato)
HOBt	hidroxibenzotriazol
IPA	Alcohol isopropílico
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio (también conocido como hezametildisilazida de litio)
MTBE	terc-butil-metiléter
NMP	N-metilpirrolidona
P_2S_5	pentasulfuro de fósforo
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosina)paladio(0)
$PdCl_2$(dppf)*dcm	complejo diclorometano dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)
TEA	trietilamina

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
X-PHOS	diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina

Ejemplo A

Ensayo de células fosfo-PDGFR

Se analizó la inhibición de fosforilación beta PDGFR de los compuestos en la línea celular de fibroblasto humano HS27. Las células se sembraron en una placa de cultivo de 96 pocillos, luego se incubaron durante la noche en un incubador de 5% CO_2, a 37ºC. Al día siguiente, las células se trataron durante una hora con diluciones del compuesto de prueba. Luego de la estimulación con el ligando PDGF-BB durante 5 minutos, las células se lisaron y agregaron a una placa ELISA intercalada de R&D Systems para detectar los niveles de fosfo-PDGFR beta. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, con el IC_{50} definido como la concentración de inhibidor que da 50 por ciento de control (POC).

Ejemplo B

Ensayo de células fosfo-PDGFR LICOR

Se analizó la inhibición de fosforilación beta PDGFR de los compuestos en la línea celular de fibroblasto humano HS27. Las células se sembraron en una placa de cultivo de 96 pocillos, luego se incubaron durante la noche en un incubador de 5% CO_2, a 37ºC. Al día siguiente, las células se trataron durante una hora con diluciones del compuesto de prueba. Luego de la estimulación con el ligando PDGF-BB durante 10 minutos, las células se lavaron con PBS y ajustaron en 3.7% de formaldehído en PBS durante 10 minutos. Luego se lavó en PBS/0.2% Triton X-100 y se permeabilizó en

100% MeOH durante 10 minutos. Las células se incubaron en un amortiguador de bloqueo durante 1 hora. Los anticuerpos para PDGFRβ fosforilado y ERK total se agregaron a las células y se incubaron durante 3 horas. Luego del lavado con PBS/0.2% Triton X-100, las células se incubaron con anticuerpos secundarios marcados por fluorescencia durante una hora adicional. Las células se lavaron luego con PBS y se analizaron por fluorescencia a ambas longitudes de onda usando Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). La señal de PDGFR fosforilado se normalizó hasta una señal de ERK total. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, con el IC_{50} definido como la concentración de inhibidor que da 50 por ciento de control (POC).

Ejemplo C

Ensayo basado en células cFMS

La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la activación de cFMS en células se determinó mediante el siguiente ensayo. Las células THP-1 (línea celular de leucemia monocítica aguda humana) se mantuvieron sin suero durante 4 horas antes del tratamiento con compuestos de Fórmula I durante 1 hora. La concentración de compuestos de Fórmula I se modificó en series de 3 diluciones en 9 puntos con 5,000 nM siendo típicamente la dosis mayor. El cultivo y tratamiento de células se realizó en un incubador de 5% CO_2 a 37ºC. Las células tratadas se estimularon con 250 ng/mL de MCSF humano recombinante durante 1 minuto para inducir la activación de cFMS. Las células se lisaron de manera que preservan las fosfoproteínas y el lisado se analizó por ELISA (R&D Systems, Human Phospho-M-*CSF* R *DuoSet* IC DYC3268), donde la proteína cFMS total en el lisado de captura y los residuos de fosfotirosina de cFMS se detectan. Una curva estándar realizada usando

proteína 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 a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, con el IC_{50} definido como la concentración de inhibidor que da 50 por ciento de control (POC).

Ejemplo D

Ensayo basado en células c-KIT

La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la activación de cFMS en células se determinó mediante el siguiente ensayo. Las células M-07e (línea celular de leucemia megacarioblástica aguda humana) se mantuvieron sin suero durante 4 horas antes del tratamiento con compuestos de Fórmula I durante 1 hora. La concentración de compuestos de Fórmula I se modificó en series de 3 diluciones en 9 puntos con 5,000 nM siendo típicamente la dosis mayor. El cultivo y tratamiento de células se realizó en un incubador de 5% CO_2 a 37ºC. Las células tratadas se estimularon con 150ng/ml de SCF humano recombinante durante 4 minutos para inducir la activación de c-KIT. Las células se lisaron de manera que preservan las fosfoproteínas y el lisado se analizó por ELISA (R&D Systems, Human Phospho-M-*CSF* R *DuoSet* IC DYC3268), donde la proteína cFMS total en el lisado se captura y los residuos de fosfotirosina de cFMS se detectan. Una curva estándar realizada usando proteína fosfo-SCF R purificada, se usó para cuantificar fosfo-c-KIT en pocillos tratados con compuesto. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de respuesta a la dosis de inhibidor, con el IC_{50} definido como la concentración de inhibidor que da 50 por ciento de control (POC).

La Tabla A proporciona valores promedio de IC_{50} para compuestos de Fórmula I al probarse en los ensayos descritos en Ejemplos A, B, C y/o D.

Tabla A

Nº de ejemplo	**IC_{50} de LICOR en células PDGFR**	**IC_{50} de ELISA en células PDGFR**	**IC_{50} de ELISA en células cFMS**	**IC_{50} de ELISA en células cKIT**
1	12.9	29.7	16.1	53.3
2	23.7	9.4	27.7	41.1
3	10.0	137.8	70.4	176.1
4	10.7	27.9	29.4	81.6
5	22.0	20.5	27.9	82.8
6	6.3	33.5	40.9	57.0
7	N/A	40.9	20.8	43.7
8	32.6	N/A	33.6	122.1
9	166.2	N/A	21.2	142.7
10	40.8	N/A	25.3	141.1
11	46.5	N/A	26.2	156.9
12	44.0	N/A	11.4	50.4
13	11.3	N/A	12.9	76.3
14	36.6	37.7	20.6	96.4
15	46.2	N/A	12.0	60.6
16	103.0	28.1	13.9	34.8

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
17	312.6	85.0	11.0	54.2
18	673.8	59.9	10.2	81.8
19	247.0	43.2	9.4	39.1
20	N/A	55.9	10.8	76.1
21	N/A	123.5	12.0	46.6
22	N/A	17.6	6.7	5.2
23	N/A	238.7	21.1	65.7
24	N/A	14.1	6.8	6.4
25	18.0	41.8	23.8	51.4
26	63.2	29.6	13.7	27.9
27	72.6	69.5	13.8	36.2
28	9.9	5.9	14.0	35.5
29	44.1	N/A	28.6	161.5
30	17.4	N/A	17.6	65.3
31	N/A	335.1	101.5	67.1
32	N/A	66.5	24.2	42.4
33	N/A	65.8	41.5	22.6
34	1667	1000	N/A	N/A
35	N/A	430.7	19.4	923.6
36	N/A	65.6	12.0	118.9

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
37	N/A	101.7	52.4	62.0
38	N/A	252.9	15.4	336.8
39	N/A	68.0	35.7	187.6
40	N/A	37.2	55.8	95.0
41	N/A	19.6	97.1	87.2
42	4801	1000	N/A	N/A
43	N/A	84.5	23.4	58.9
44	794.5	115.5	22.7	63.4
45	113.4	347.4	13.4	165.5
46	N/A	21.4	22.4	42.5
47	6.5	74.9	15.9	48.5
48	47.7	N/A	13.3	45.1
49	9.7	N/A	11.8	53.5
50	N/A	N/A	5.8	N/A
51	N/A	394	9.9	687.3
52	N/A	1000	108.2	5000
53	N/A	1000	73.5	4584.5
54	N/A	290.6	8.8	386.9
55	305.1	N/A	40.1	N/A
56	N/A	1000	32.1	1161.6

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
57	N/A	657.5	40.2	1268.0
58	914.8	N/A	21.9	6874.1
59	19.3	N/A	19.4	1493.9
60	5000	N/A	35.6	4562.6
61	222.0	N/A	58.1	527.0
62	N/A	885.8	257.1	2446.1
63	N/A	1000	47.0	5000
64	94.1	N/A	9.7	1007.3
65	212.1	N/A	8.5	646.6
66	4.8	18.3	10.2	30.7
67	10.3	N/A	10.0	60.6
68	23.2	N/A	5.0	76.9
69	N/A	N/A	8.2	N/A
70	N/A	99.2	5.1	146.0
71	N/A	273.7	7.6	454.6
72	3163.6	N/A	24.2	7013.7
73	N/A	1000	63.6	5000
74	N/A	N/A	79.5	N/A
75	N/A	1000	426.6	5000
76	N/A	1000	47.0	5000

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
77	N/A	1000	78.1	5000
78	3425.5	N/A	17.3	4069.4
79	N/A	1000	56.9	4324.1
80	174.0	N/A	8.2	5702.6
81	6444.4	N/A	135.9	4444.7
82	N/A	309.2	122.1	458.2
83	N/A	1000	537.9	5000
84	N/A	1000	734.0	5000
85	401.2	N/A	10.4	303.0
86	116.8	N/A	7.0	313.7
87	77.7	N/A	4.9	371.6
88	180.1	N/A	15.6	510.3
89	844.9	N/A	7.3	1047.5
90	5.0	N/A	9.8	25.8
91	10.9	22.2	4.4	30.1
92	N/A	137.3	26.0	204.9
93	6.0	N/A	842.3	6.4
94	65.0	N/A	46.9	94.8
95	74.3	N/A	31.4	78.2
96	14.6	N/A	115.0	3.8
97	9.6	N/A	10.4	25.7

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
98	5.7	N/A	26.3	4.9
99	6.4	N/A	5.6	11.4
100	6.0	N/A	23.6	3.3
101	23.7	N/A	43.6	30.5
102	17.6	N/A	26.0	94.9
103	2.7	N/A	7.3	7.2
104	78.4	N/A	33.7	397.8
105	2.6	N/A	3.3	2.7
106	557.9	N/A	158.5	747.7
107	158.3	N/A	44.8	123.2
108	142.1	N/A	66.7	181.2
109	N/A	26.3	10.5	8.4
110	1000	N/A	379.7	168.5
111	449.0	N/A	149.8	451.4
112	16.7	N/A	33.7	68.9
113	289.1	N/A	120.6	331.4
114	9.3	N/A	24.6	8.7
115	6.8	N/A	24.1	13.4
116	54.0	N/A	184.8	191.7
117	N/A	54.8	167.9	124.6
118	177.6	N/A	309.5	580.9

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
119	17.4	N/A	26.3	23.0
120	7.7	N/A	34.4	14.5
121	13.3	N/A	20.9	73.1
122	49.5	N/A	131.2	60.9
123	N/A	161.9	378.5	255.0
124	6.9	N/A	8.3	9.5
125	2.1	N/A	12.5	19.8
126	34.5	N/A	27.4	22.2
127	1.7	N/A	14.9	67.8
128	N/A	N/A	130.9	N/A
129	117.5	N/A	80.0	123.6
130	114.0	N/A	441.9	N/A
131	681.8	N/A	992.6	5000
132	170.0	N/A	134.4	603.6
133	1000	N/A	99.1	N/A
134	2.4	N/A	3.1	11.0
135	362.1	N/A	228.0	395.6
136	1000	N/A	20.7	54.1
137	2.0	N/A	3.1	3.1
138	1.9	N/A	8.5	3.9
139	1.3	N/A	10.6	7.9

Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
140	2.5	N/A	3.1	4.8
141	1.6	N/A	4.4	3.7
142	14.2	N/A	6.9	6.1
143	12.0	N/A	4.8	58.9
144	21.9	N/A	57.8	36.5
145	13.0	N/A	20.5	55.9
146	109.4	N/A	58.2	36.9
147	399.2	N/A	72.6	93.1
148	993.9	N/A	93.1	188.8
149	1.0	N/A	2.2	4.8
150	1.7	N/A	4.6	14.4
151	9.0	N/A	44.8	37.3
152	296.3	N/A	117.5	164.7
153	5.0	N/A	14.8	9.5
154	186.4	N/A	142.7	150.3
155	N/A	282.1	113.8	76.2
156	5.7	N/A	5.7	12.5
157	N/A	275.1	104.5	232.5
158	2403.1	N/A	534.8	2102.3
159	64.3	N/A	26.6	9.8
160	713.5	N/A	132.3	867.6

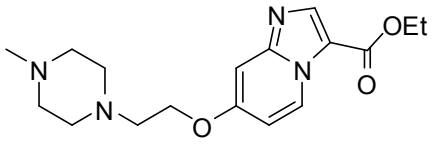
Nº de ejemplo	IC_{50} de LICOR en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células PDGFR	IC_{50} de ELISA en células cFMS	IC_{50} de ELISA en células cKIT
161	N/A	236.4	58.9	43.1

N/A= no disponible

PREPARACIÓN DE INTERMEDIOS SINTÉTICOS

Preparación A

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



Paso A: Preparación de 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina: Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 43.56 g; 1089 mmol) a un matraz de reacción de 3L en nitrógeno. Se adjuntaron un agitador mecánico y un termocopar. Se agregó diglima seco (400 mL). Una solución de 2-(4-metipiperazin-1-i)etanol (157 g; 1089 mmol) en diglima (450 mL) se agregó lentamente con agitación. La mezcla se agitó con calor a 40ºC durante 1 hora. 4-Cloropiridin-2-amina (70.0 g; 544.5 mmol) se agregó como un sólido. La mezcla se calentó hasta 80ºC con agitación hasta que cesó la efervescencia. La temperatura se aumentó hasta 157ºC durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua (500 mL). Se agregó THF (1000 mL) seguido de

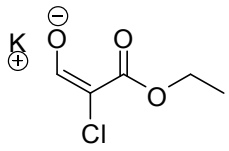
cloruro de sodio (suficiente para saturar la fase acuosa). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con THF (800 mL 3 veces). Se agregó agua adicional necesaria para ayudar a la separación de fases. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (1000 g) durante 16 horas y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío para quitar la mayoría del THF. La solución se filtró a través de Celite para quitar las partículas finas enjuagando con diglima. La diglima se quitó al vacío (10 mm Hg vacío, con la temperatura del baño aumentada hasta 60ºC). 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) como un sólido blancuzco.

Paso B: Preparación de 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina: Se suspendió 2-Cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (120 g, 635 mmol) (a través de agitación magnética vigorosa) en 1800 mL de éter y se agregó lentamente ácido sulfúrico 6N (53 mL, 317 mmol). Se tomaron muestras de la suspensión acuosa inferior periódicamente para determinar la acidez. Se agregó agua adicional (100 mL) para ayudar a la separación de fases. Cuando el pH de la fase (acuosa) inferior se redujo a menos de 3, la fase de éter se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente 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 con una temperatura que no excede los 20ºC. Se obtuvo un semisólido blancuzco (100 g). Este se disolvió en etanol absoluto (800 mL). Se agregó 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (Preparación C; 75 g, 317 mmol) y la mezcla se calentó en 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 recogieron por filtración y

luego se secaron al vacío. El material (sal de HCL) se mezcló con agua (1 L) y etanol (500 mL). Se agregó bicarbonato de sodio (50 g) 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 (4 L) y THF (1 L) hasta que no se extrajo ningún producto adicional. La solución orgánica se secó adicionalmente con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y 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 proporcionar el producto deseado (86.2 g) como un sólido blancuzco.

Preparación B

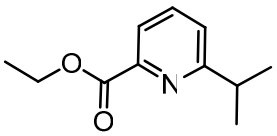
(E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio



Una mezcla de 2-cloroacetato de etilo (220.8 g; 1802 mmol) y formato de etilo (133.5 g; 1802 mmol) se agregó 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 a <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 (1500 mL 2 veces). El material se secó al vacío para dar el producto (270 g) que se usó sin purificación adicional.

Preparación C

6-isopropilpicolinato de etilo



Paso A: Preparación de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo: Se cargó un matraz con 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmol), carbamato de terc-butilo (89 g, 760 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (1.39 g, 1.52 mmol), X-PHOS (1.48 g, 3.10 mmol), carbonato de cesio (99 g, 588 mmol) y tetrahidrofurano (500 mL) en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 7 horas. 1 equivalente adicional de carbonato de cesio se agregó y la reacción se calentó durante 7 horas adicionales. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se dividió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. 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 columnas para dar 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (22.6 g).

Paso B: Preparación de 4-fluoropiridin-2-amina: Se cargó un matraz con 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (3.5 g, 16.5 mmol) y diclorometano (100 mL). La mezcla se enfrió hasta 0-5ºC usando un baño de hielo/agua. Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (75 mL) con agitación continuada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío antes de dividirse entre 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 concentrarse al vacío para dar 4-fluoropiridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (1.76 g).

Paso C: Preparación de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-fluoropiridin-2-amina (10.0 g, 48.0 mmol) con etanol (40 mL) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó una solución de 2-cloro-3-

oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 mL (solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó hasta 60ºC en nitrógeno durante 4 horas. Luego de dejar que la mezcla se enfriara se quitó el solvente al vacío para dar un sólido pardo. El sólido se mezcló con acetato de etilo (300 mL) y solución de bicarbonato de sodio (75 mL) y se agitó hasta disolverse. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (75 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un sólido. El material bruto 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 contienen el producto deseado se concentraron para dar 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (13 g).

Paso D: Preparación de 6-cloropicolinato de etilo: Un matraz equipado con un condensador se cargó con ácido 6-cloropicolínico (23.5 g, 149 mmol), 100 mL de etanol y 400 mL de tolueno. A este se le agregó 4 mL de ácido sulfúrico y la mezcla se calentó hasta reflujo durante tres horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el aceite resultante se absorbió en 200 mL de acetato de etilo, se lavó con 10% de carbonato de potasio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 26 g de 6-cloropicolinato de etilo (94%).

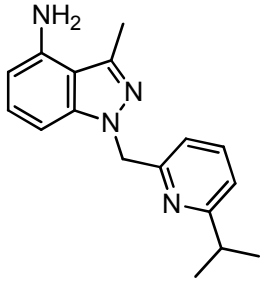
Paso E: Preparación de 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo: Se cargó un primer matraz con 1,4-dioxano/H_2O (50 mL/10 mL). El matraz se enfrió hasta 0ºC y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un segundo matraz se cargó con 6-cloropicolinato de etilo (4.200 g, 22.63 mmol), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (4.353 g, 29.42 mmol), carbonato de potasio (4.378 g, 31.68 mmol), diacetoxipaladio (0.1524 g, 0.6789 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0.6959 g, 1.358 mmol).

El segundo matraz también se evacuó con vacío y se volvió a llenar con N_2 3 veces. El desgasificado frío luego se agregó al segundo matraz que se evacuó con vacío y se volvió a llenar con argón 5 veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 80ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo luego 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 un rendimiento cuantitativo de 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo, que se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso F: Preparación de 6-isopropilpicolinato de etilo: A 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo (4.63 g, 24.2 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó Pd/C (0.61 g, 0.573 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno tres veces y luego con hidrógeno tres veces. Un globo de hidrógeno se aplicó a la reacción durante tres horas. La reacción se purgó con N_2, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH (100 mL). El solvente se quitó a presión reducida para dar 4.36 g (93%) de 6-isopropilpicolinato de etilo.

Preparación D

1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina



Paso A: Preparación de (6-isopropilpiridin-2-il)metanol): Se disolvió 6-isopropilpicolinato de etilo (preparado como en la Preparación C; 75 g, 0.39 mol) en 1.5 litros de THF seco, se congeló hasta 0°C y se agregó lentamente hidruro de litio y aluminio (0.39 L, 0.39 mol, 1M en THF) en un período de 20 minutos. La solución

oscura resultante se agitó a 0ºC durante 30 minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. TLC mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0ºC y se inactivó cuidadosamente mediante la adición de sulfato de sodio decahidratado hasta que no se observó evolución de gas. Dio como resultado una mezcla espesa. Se agregaron Celite y éter (alrededor de 200 mL) y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 32 g de aceite pardo. La torta de filtración se suspendió en IPA/EtOAc durante la noche y se filtró para dar 8 g adicionales del producto (68%).

Paso B: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridin: Se disolvió 6-isopropilpiridin-2-il)metanol (40 g, 0.265 mol) en 500 mL de diclorometano seco y se enfrió hasta 0°C. A este se agregó cloruro de tionilo (37.8 g, 0.317 mol) y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para dar un rendimiento cuantitativo de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina.

Paso C: Preparación de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol: A un matraz equipado con un agitador mecánico se agregó acetato de sodio (26.4 g, 0.306 mol), 4-nitro-1H-indazol (50 g, 0.306 mol), 300 mL de ácido acético y 300 mL de cloroformo. Se agregó bromo (51.4 g, 0.322 mol) en 60 mL de ácido acético a la mezcla de reacción durante 3.5 horas, mientras que la temperatura se mantuvo por debajo de 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas, luego se concentró a presión reducida. Se agregó agua (500 mL) a los sólidos resultantes. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 500 mL de agua y se secaron al vacío para dar 68 g (92%) de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol.

Paso D: Preparación de 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz con 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (64 g, 0.264 mol),

clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridin (55 g, 0.264 mol), carbonato de potasio en polvo (91 g, 0.661 mol) y 500 mL de DMF. Esta mezcla se calentó hasta 35ºC durante 72 horas, luego se vertió en 2 litros de agua fría y luego precipitó un sólido color tostado. Luego de agitar durante 20 minutos, los sólidos se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 91 g (92%) de 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol.

Paso E: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Un matraz de reacción de pared reforzada de 3 litros se cargó con dioxano (1 litro), 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (90 g, 0.24 mol), ácido borónico de metilo (72 g, 1.20 mol), $Pd(PPh_3)_4$ (9.7 g, 0.0084 mol), carbonato de potasio (99.5 g, 0.719 mol), seguido de 200 mL de agua. La mezcla se purgó con argón durante 10 minutos, el matraz se selló y calentó hasta 120ºC durante 16 horas. Se agregaron otros 1.5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ seguido de otros 2 equivalentes de ácido metilborónico y la mezcla se calentó hasta 120°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía en columnas (5% de acetato de etilo/hexano a 10% acetato de etilo/hexano) dio 54 g (73%) de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol como un sólido anaranjado/amarillo.

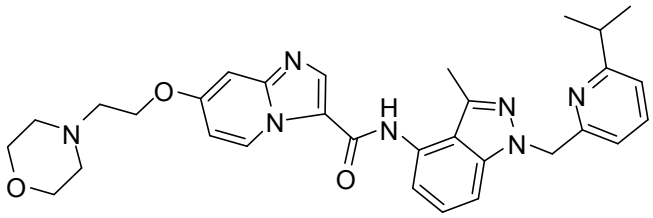
Paso F: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Un matraz equipado con un agitador de varilla y un condensador se cargó con 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (25 g, 0.081 mol) y 150 mL de etanol, seguido de 45 g (0.805 mol) de polvo de hierro. Una cantidad igual de solución de cloruro de amonio saturado se agregó y la mezcla se llevó hasta 80ºC. Luego de 5 horas de calor, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (500 mL) y se filtró a través de papel filtro GF/F múltiples veces para quitar el

hierro y las sales de hierro. El filtrado se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columnas (1:1 de acetato de etilo/hexano a 100% acetato de etilo/hexano) dio 12.6 g (56%) de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



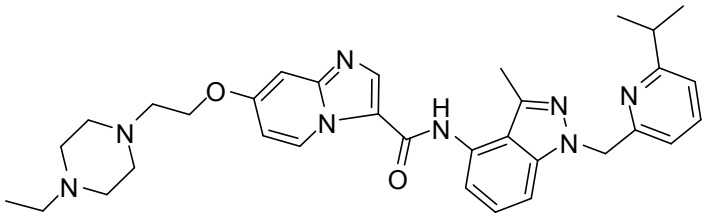
Paso A: Preparación de 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvieron 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina (Preparación D; 0.673 g, 2.40 mmol) y 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Paso C, 0.500 g, 2.40 mmol) en THF seco (24 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó LiHMDS (5.28 mL, 5.28 mmol, 1M en THF) mediante una jeringa en un período de cinco minutos. Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se quitó del baño de enfriamiento y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columnas (100% de

acetato de etilo) para proporcionar 775 mg (73%) de 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida.

Paso B: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se combinaron 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.250 g, 0.565 mmol), 2-morfolinoetanol (0.371 g, 2.82 mmol) y t-butóxido de potasio en t-BuOH en un tubo de reacción. El tubo se selló y calentó hasta 95ºC durante 16 horas. Luego de enfriarlo hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se [SIC] con carbonato de potasio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron. El producto bruto resultante se trituró con éter para dar 165 mg (53%) de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido tostado. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 554.1 (M+H).

Ejemplo 2

7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



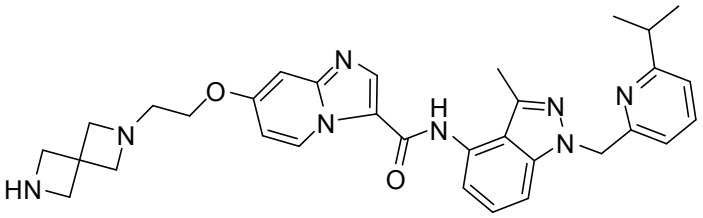
Paso A: Preparación de 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol: Se disolvió 1-etilpiperazina (5.0 g, 43.8 mmol) en 90 mL de acetonitrilo, seguido de la adición de carbonato de potasio en polvo (18.2 g, 131 mmol) y 2-bromoetanol (10.9 g, 87.6 mmol).

La mezcla se calentó hasta reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columnas (10% de MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH) para dar 5.4 g (78%) de 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol como un aceite amarillo claro.

Paso B: Preparación de 7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado como en el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol, para dar el compuesto del título (22%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 581,1 (M+H).

Ejemplo 3

Triclorhidrato de 7-(2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 6-(2-hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo: Preparado como en el Ejemplo 2, Paso B, sustituyendo hemioxalato de 2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo por 1-etilpiperazina para dar el compuesto del título (36%).

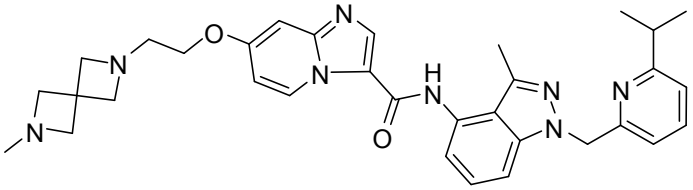
Paso B: Preparación de 6-(2-(3-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo: Preparado como en el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 6-(2-

hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo por 2-morfolinoetanol, para dar 0.8 g (33%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de triclorhidrato de 7-(2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 6-(2-(3-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0.075 g, 0.113 mmol) en 2 mL de DCM/MeOH 1:1 y se agregó HCl/dioxano 4M (0.282 mL, 1.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trituró con DCM y los sólidos se recogieron por filtración para dar 57 mg (75%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 567,1 (M+H).

Ejemplo 4

N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



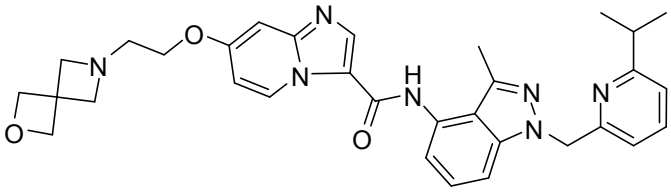
Paso A: Preparación de 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol: Se disolvió 6-(2-hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (0.620 g, 2.56 mmol) en THF seco (13 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó hidruro de litio y aluminio (7.68 mL, 7.68 mmol, 1M en THF) mediante una jeringa. Una vez que se completó la adición, la mezcla se llevó hasta reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C, se inactivó con 291 µL de agua, 291 µL de 15% de NaOH acuoso y 873 µL de agua, se agitó vigorosamente durante dos horas más y luego se filtró. El

filtrado se concentró a presión reducida para dar 268 mg (67%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado como en el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol por 2-morfolinoetanol, para dar el compuesto del título (20%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 580.6, 581.7 (M+H).

Ejemplo 5

7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

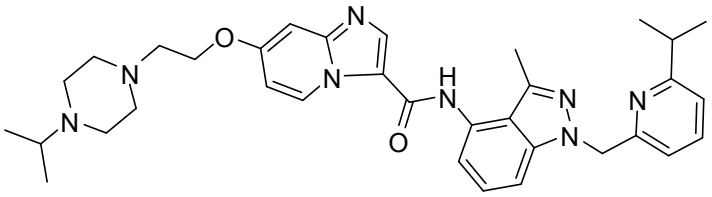


Paso A: Preparación de 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol: Preparado como en el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo oxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano por 1-etilpiperazina para dar el compuesto del título (17%).

Paso B: Preparación de 7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado como en el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol por 2-morfolinoetanol, para dar el compuesto del título (50%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 566,1 (M+H).

Ejemplo 6

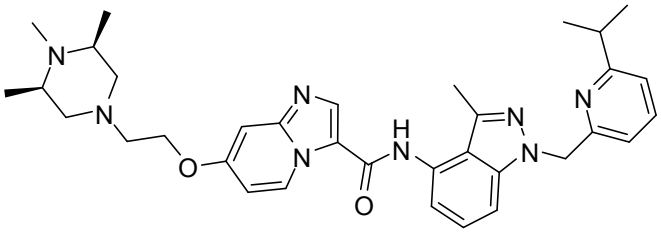
7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado como en el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol, para dar el compuesto del título (55%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 595,2 (M+H).

Ejemplo 7

N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo: Se disolvió 3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (1.50 g, 7.00 mmol) en 70 mL de metanol. A esto se le agregó 37% de formaldehído acuoso (1.17 mL, 14.0 mmol) y ácido fórmico (1.14 mL, 24.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70ºC durante 24 horas, luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se absorbió en EtOAc, se lavó con 10% de carbonato de potasio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 1.17 g (73%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de diclorhidrato de (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina: Se disolvió 3,4,5-trimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo (1.17 g, 5.12 mmol) en 50 mL de EtOAc y se enfrió hasta 0°C. El gas de HCl se burbujeó a través de la solución durante 20 minutos, y luego el matraz de reacción se tapó firmemente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El exceso de gas de HCl se purgó desde la mezcla con una corriente constante de gas de nitrógeno y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 1 g (97%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo diclorhidrato de (2S,6R)-1,2,6-trimetilpiperazina por 1-etilpiperazina para dar 0.856 g (100%) del compuesto del título.

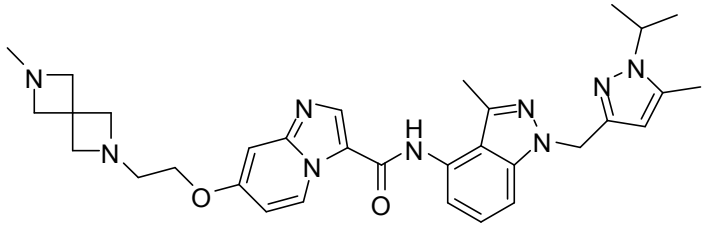
Paso D: Preparación de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A un matraz equipado con un condensador de reflujo, agitación mecánica y sonda de temperatura interna, se agregó 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (58.70 g, 311.1 mmol) seguido de 200 mL de EtOH. Se agregó cloruro de hidrógeno acuoso (4.862 ml, 15.56 mmol) en EtOH a la lechada. La lechada se agitó alrededor de 15 minutos y luego se agregó 4-cloropiridin-2-amina (20.00 g, 155.6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C. Luego de alrededor de una hora, se agregaron 2 equivalentes adicionales de 3.2 M HCl acuoso y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. 30 g adicionales de 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio se agregaron y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron 500 mL de agua, seguido de ajuste de pH a 11 con 10% de carbonato de sodio acuoso. Luego de agitación durante varias horas, los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 31 g (88%) del compuesto del título.

Paso E: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo para dar el compuesto del título (56%).

Paso F: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:
Un tubo de presión se cargó con 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.500 g, 1.09 mmol), 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol (0.375 g, 2.18 mmol), hidróxido de potasio triturado (0.306 g, 5.45 mmol) en 10 mL de DMSO. El tubo se selló y calentó hasta 95ºC durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (10% de MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH) seguida de la trituración con éter metil t-butílico proporcionó 42 mg (6%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 595.1 (M+H).

Ejemplo 8

N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A 2,4-dioxopentanoato de etilo (20.1 g, 127 mmol) en ácido acético (100 mL) a 0°C se agregó isopropilhidrazina (9.42 g, 127 mmol) gota a gota. El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/H_2O (300 mL/100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado (100 mL), H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:2) para dar 7.8 g (31%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol: A 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (7.68 g, 39.1 mmol) en THF (50 mL) a 0°C se agregó LAH (1.49 g, 39.1 mmol). El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se inactivó cuidadosamente con sulfato de sodio decahidratado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con Et_2O. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5.3 g (88%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol por isopropilpiridin-2-il)metanol para dar 7.1 g (99%) del compuesto del título.

Paso D: Preparación de 3-bromo-1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina para dar 9.12 g (71%) del compuesto del título.

Paso E: Preparación de 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un matraz con 1,4-dioxano/H_2O (30 mL/5 mL). El matraz se

enfrió hasta 0ºC y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un segundo matraz se cargó con 3-bromo-1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1.95 g, 5.16 mmol), K_2CO_3 (2.85 g, 20.6 mmol), diacetoxipaladio (0.0579 g, 0.258 mmol), ácido metilborónico (0.926 g, 15.5 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato (0.264 g, 0.516 mmol). El segundo matraz se evacuó y volvió a llenar con nitrógeno tres veces. El dioxano/H_2O desgasificado frío luego se agregó al segundo matraz que se evacuó y se volvió a llenar con argón 5 veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 80ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró y concentró a presión reducida. El residuo luego se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL), se secó (Na_2SO_4) y concentró para dar 1.34 g (83%) del compuesto del título, que se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso F: Preparación de 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar 0.86 g (72%) del compuesto del título.

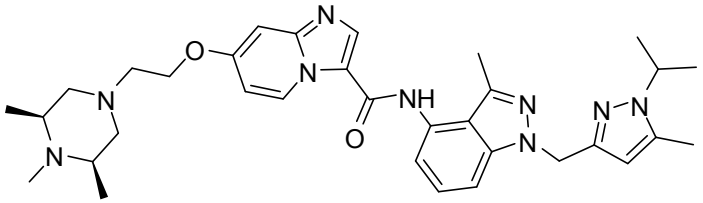
Paso G: Preparación de 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar 0.245 g (60%) del compuesto del título.

Paso H: Preparación de N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-

N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar 23 mg (25%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 583.3 (M+H).

Ejemplo 9

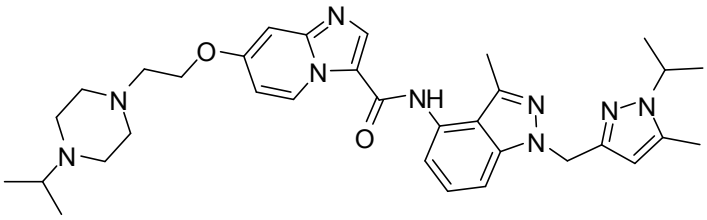
N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1--il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar 11 mg (6%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 598.2 (M+H).

Ejemplo 10

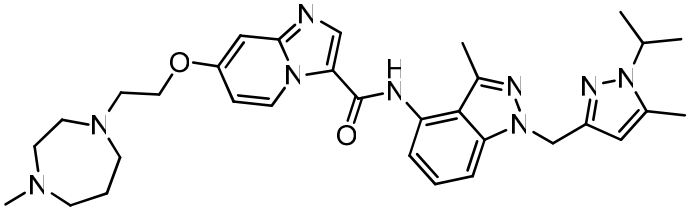
N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar 15 mg (11%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 598.1 (M+H).

Ejemplo 11

N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



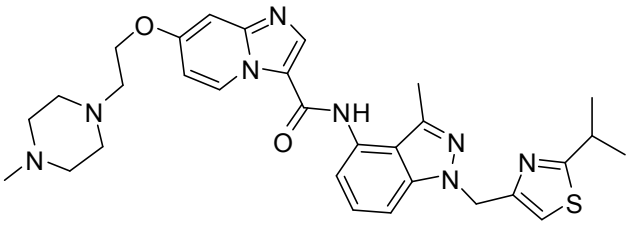
Paso A: Preparación de 4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo 1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo por 1-etilpiperazina para dar 0.845 g (46%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, Paso A, sustituyendo 4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-carboxilato de terc-butilo por 6-(2-hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, para dar 0.220 g (40%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar 18 mg (11%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 584.1 (M+H).

Ejemplo 12

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



Paso A: Preparación de clorhidrato de 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (2-isopropiltiazol-4-il)metanol por (2-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar (81%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de 4-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-isopropiltiazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el producto final (78%).

Paso C: Preparación de 2-isopropil-4-((3-metil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)tiazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 4-((3-bromo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-isopropiltiazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (79%).

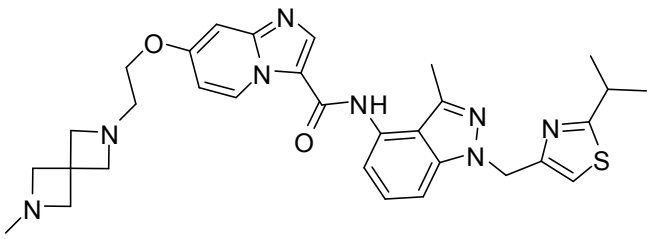
Paso D: Preparación de 1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 2-isopropil-4-((3-metil-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)tiazol por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (76%).

Paso E: Preparación de 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (53%).

Paso F: Preparación de N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Pasos A-E) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (78%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 573.1 (M+H).

Ejemplo 13

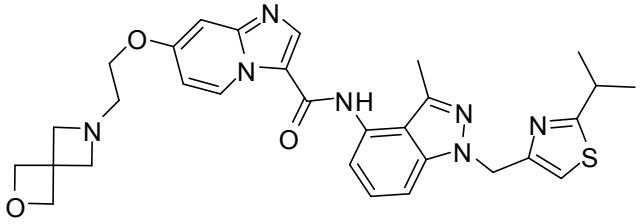
N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Pasos A-E) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etanol (Ejemplo 4) por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (41%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 585.1 (M+H).

Ejemplo 14

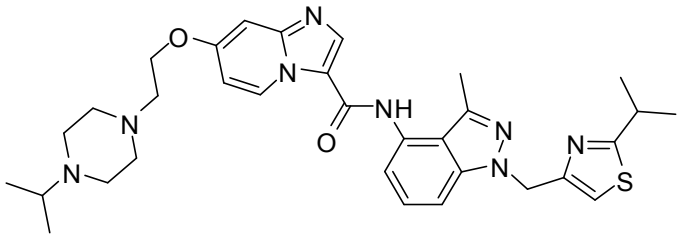
7-(2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etoxi)-N-(1-((2-((isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Pasos A-E) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etanol (Ejemplo 5) por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (53%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 572.0 (M+H).

Ejemplo 15

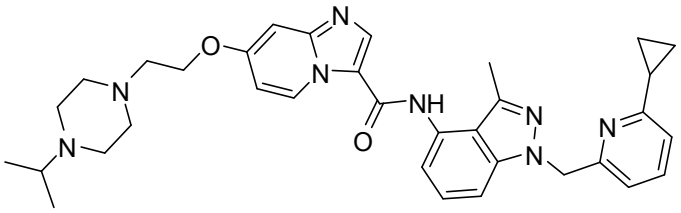
7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-((isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Pasos A-E) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (68%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 601.,1 (M+H).

Ejemplo 16

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 6-ciclopropilpicolinaldehído: Un matraz secado a fuego con THF seco (75 mL) y enfriado hasta -78 °C. A este se agregó n-BuLi (9.90 mL, 24.7 mmol, 2.5 M en hexanos), seguido de la adición lenta de una solución de THF (25 mL) de la 2-bromo-6-ciclopropilpiridina (4.90 g, 24.7 mmol) en un período de 15 minutos). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se agregó DMF puro (2.87 mL, 37.1

mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78ºC, luego se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (50 mL) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta 3.5 g (96%) de un aceite/líquido anaranjado.

Paso B: Preparación de (6-ciclopropilpiridin-2-il)metanol): A 6-ciclopropilpicolinaldehído (3.5 g, 23.8 mmol) en metanol (95 mL) enfriado hasta 0°C se agregó borohidruro de sodio (2.70 g, 37.8 mmol). Una vez completa la adición, el baño de enfriamiento se quitó y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se absorbió en agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columnas (100% de EtOAc como eluyente) del material bruto proporcionó 2.20 g (62%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-ciclopropilpiridin-2-il)metanol por 6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso D: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isoproprilpiridina, para dar el producto final (87%).

Paso E: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Ejemplo 16, Pasos A-D) por 3-bromo-1-((6-5-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (70%).

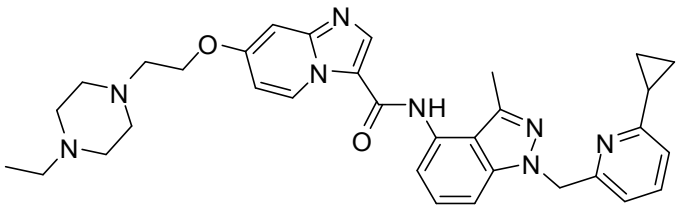
Paso F: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (70%).

Paso G: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (83%).

Paso H: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (48%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 593.8 (M+H).

Ejemplo 17

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

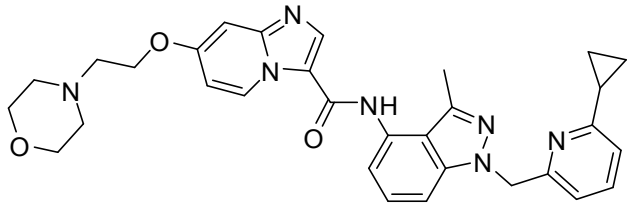


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-

carboxamida (Ejemplo 16, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo 2-(4-etilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (8%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 579.1 (M+H).

Ejemplo 18

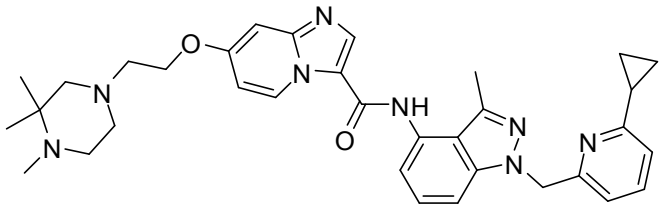
N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida para dar el compuesto del título (64%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 552.1 (M+H).

Ejemplo 19

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



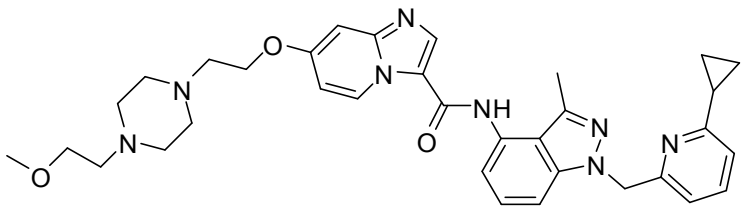
Paso A: Preparación de 4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado como en el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo 2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo por 1-etilpiperazina para dar el compuesto del título (85%).

Paso B: Preparación de 2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, Paso A, sustituyendo 4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo por 6-(2-hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, para dar el compuesto del título (100%).

Paso C: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:
Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (19%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 593.1 (M+H).

Ejemplo 20

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



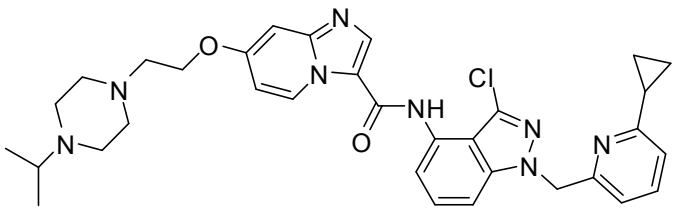
Paso A: Preparación de 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanol: Preparado como en el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo 2-(piperazin-1-il)etanol por 1-etilpiperazina para dar el compuesto del título (71%).

Paso B: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16; Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (41%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 609.1 (M+H).

Ejemplo 21

N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-cloro-4-nitro-1H-indazol: A una solución de hidróxido de sodio (2.94 g, 73.6 mmol) en 100 mL de agua se agregó 4-nitro-1H-indazol (3.00 g, 18.39 mmol), seguido de hipoclorito de sodio (33.4 g, 6.15% de solución acuosa). Esta mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó hasta pH 2 con 10% de HCl acuoso y se extrajo con 25% de IPA/DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con éter para dar 1.5 g (41%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo 3-cloro-4-

nitro-1H-indazol por 3-bromo-4-nitro-1H-indazol y clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (72%).

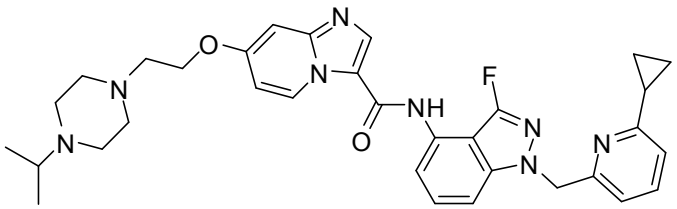
Paso C: Preparación de 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (63%).

Paso D: Preparación de N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (19%).

Paso E: Preparación de N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (25%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 613.1 (M+H).

Ejemplo 22

N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-fluoro-4-nitro-1H-indazol: Un recipiente de microondas con una barra de agitación se cargó con 4-nitro-1H-indazol (1.00 g, 6.13 mmol) y SelectFluor (2.82 g, 7.97 mmol) en 10 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó en un microondas a 100º durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con 10% de carbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columnas (EtOAc) del material bruto proporcionó 820 mg (74%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo 3-fluoro-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-4-nitro-1H-indazol y clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (35%).

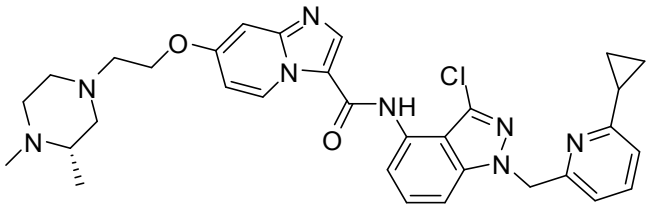
Paso C: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (91%).

Paso D: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (38%).

Paso E: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (35%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 597.0 (M+H).

Ejemplo 23

(S)-N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo: A una solución de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (50 g, 0.250 mol) en 500 mL de metanol se agregó formaldehído (41.6 mL, 0.5 mol, 37% de solución acuosa) y ácido fórmico (33 mL, 0.874 mol) y la mezcla se calentó hasta 70°C durante 16 horas, luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se absorbió en EtOAc (500 mL), se lavó con 10% de carbonato de potasio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 54 g (100%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de diclorhidrato de (S)-1,2-dimetilpiperazina: Se disolvió 3,4-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (54 g, 0.252 mol) en 500 mL de EtOAc y la mezcla se enfrió hasta 0°C. El gas de HCl se burbujeó a través de la

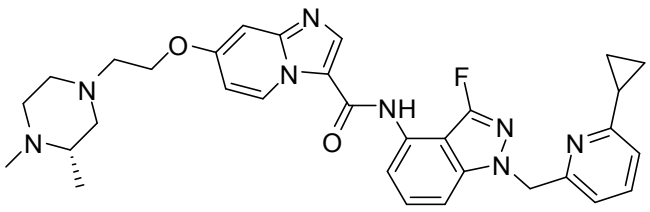
solución durante 20 minutos, durante el cual se formó un sólido blanco y luego se disolvió. El recipiente de reacción se tapó y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, durante el cual se formó un precipitado blanco. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y los sólidos se recogieron por filtración para dar 45 g (96%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo diclorhidrato de (S)-1,2-dimetilpiperazina por 1-etilpiperazina y bicarbonato de sodio por carbonato de potasio para dar el compuesto del título (64%).

Paso D: (S)-N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(3-cloro-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 21, Pasos A-D) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (5%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 599.0 (M+H).

Ejemplo 24

(S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

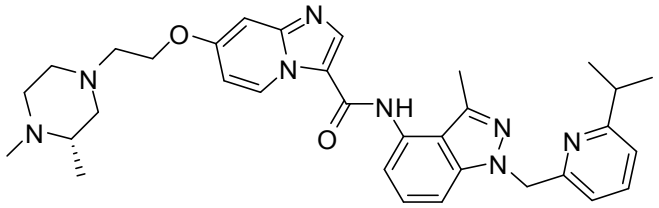


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-fluoro-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 22, Pasos A-D) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-

metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (15%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 583.1 (M+H).

Ejemplo 25

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



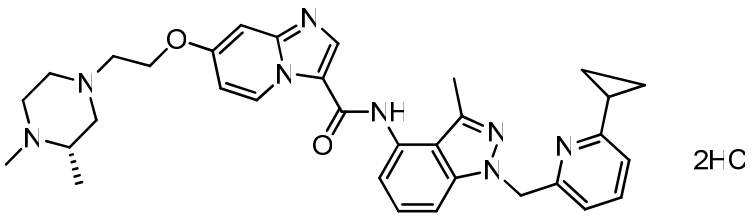
Paso A: Preparación de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Un matraz equipado con un condensador de reflujo, agitación mecánica y una sonda de temperatura interna se cargó con 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (58.70 g, 311.1 mmol) seguido de la adición de 200 mL de EtOH para formar una lechada. Se agregó luego cloruro de hidrógeno acuoso (4.862 ml, 15.56 mmol) en EtOH a la lechada. La lechada se agitó alrededor de 15 minutos y luego se agregó 4-cloropiridin-2-amina (20.00 g, 155.6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70°C. Luego de alrededor de una hora, se agregaron 2 equivalentes adicionales de HCl acuoso 3.2 M y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. En este punto, 30 g adicionales de 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio se agregaron y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas para facilitar la conclusión de la reacción. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron 500 mL de agua, seguido de ajuste de pH a 11 con 10% de carbonato de sodio acuoso. Luego de agitación durante varias horas, los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 31 g (88%) del compuesto deseado.

Paso B: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz de fondo redondo que contiene 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (15.22 g, 67.8 mmol) y 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina (Preparación D; 19.0 g, 67.8 mmol) en 130 ml de THF se enfrió hasta 0°C. Luego se agregó LiHMDS (1M en THF, 149 ml, 149 mmol) mediante una jeringa en un período de 15 minutos. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 15 minutos y luego se inactivó con cloruro de amonio saturado (250 ml). Esta mezcla luego se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (100% de EtOAc) proporcionó 18.6 g (60%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz equipado con un condensador se cargó con 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (15.0 g, 32.68 mmol), (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (10.34 g, 65.37 mmol, Ejemplo 23), KOH triturado (9.17 g, 163.4 mmol) y 100 mL de DMSO. La mezcla se calentó hasta 95ºC durante 22 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron 350 mL de agua y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y 10% de carbonato de potasio acuoso, se secaron y concentraron. El material resultante se purificó por cromatografía en columnas (10% de MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH a 15% de MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH) y luego se trituró con éter. El sólido resultante se recogió para dar 10 g (53%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 581.1 (M+H). $[\alpha]_D$ = +5.6 ^{o} (c = 1.0, $CHCl_3$).

Ejemplo 26

Diclorhidrato de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



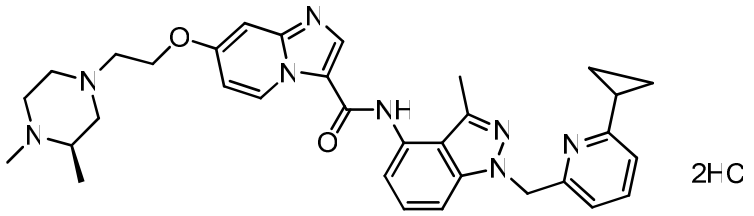
Paso A: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se combinaron N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Paso G; 0.250 g, 0.568 mmol), (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (0.449 g, 2.84 mmol) y t-butóxido de potasio (0.382 g, 3.41 mmol) en t-butanol en un tubo de presión. El tubo se selló y calentó hasta 95ºC durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% de carbonato de potasio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (10% de MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH) del material bruto seguido de trituración con éter dio 102 mg (31%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 579.1 (M+H).

Paso B: Preparación de diclorhidrato de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (81.6 mg, 0.141 mmol) se

absorbió en 2 mL de DCM/MeOH 4:1. Se agregó HCl/dioxano 4M (0.071 mL, 0.282 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 16 horas para dar 91.9 mg (100%) de la sal de HCl. $[\alpha]_D$ = -3.6° (c = 1.0, $CHCl_3$).

Ejemplo 27

Diclorhidrato de (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 4-(2-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo: Preparado de acuerdo con en el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo por 1-etilpiperazina para dar el producto final (70%).

Paso B: Preparación de (R)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, Paso A, sustituyendo 4-(2-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo por 6-(2-hidroxietil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carboxilato de terc-butilo, para dar el producto final (81%).

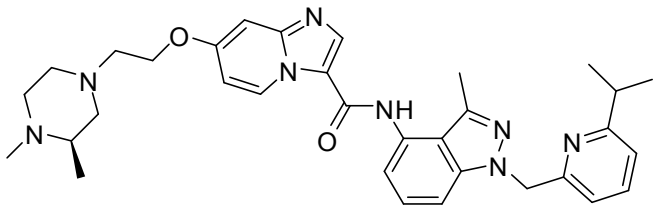
Paso C: Preparación de (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 16, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo (R)-2-(3,4-

dimetilperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (34%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 579.1 (M+H).

Paso D: Preparación de diclorhidrato de (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se absorbió (R)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (79.3 mg, 0.139 mmol) en 2 mL de DCM/MeOH 4:1. Se agregó HCl/dioxano 4M (0.069 mL, 0.278 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se concentró a presión reducida y se secó al vacío durante 16 horas para dar 89 mg (100%) de la sal de HCl. $[\alpha]_D$ = +3.3° (c = 1.0, $CHCl_3$).

Ejemplo 28

(R)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:

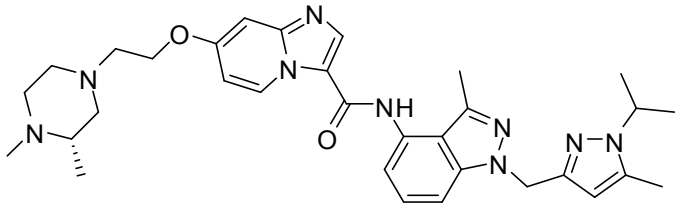


Se combinaron 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 1, Paso A, 0,300 g, 0,678 mmol), (R)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (0,536 g, 3,39 mmol) y t-butóxido de potasio (0,456 g, 4,07 mmol) en t-butanol en un tubo de presión. El tubo se selló y calentó hasta 95ºC durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 10% de carbonato de potasio acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (10% de

MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH) del material bruto seguido de trituración con éter dio 136 mg (33%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 581,1 (M+H). $[\alpha]_D$ = -5.3° (c = 1.0, $CHCl_3$).

Ejemplo 29

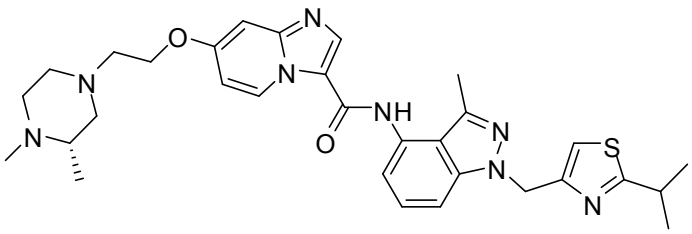
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((1-((isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 8, Pasos A-G) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (50%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 585.4 (M+H).

Ejemplo 30

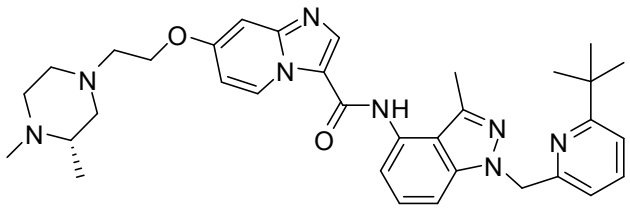
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-((isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12, Pasos A-E) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (22%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 587.2 (M+H).

Ejemplo 31

(S)-N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de (6-tercbutilpiridin-2-il)metanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 16, Paso B, sustituyendo 6-terc-butilpicolinaldehído por 6-ciclopropilpicolinaldehído, para dar el compuesto del título (60%).

Paso B: Preparación de clorhidrato de 2-terc-butil-6-(clorometil)piridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-terc-butilpiridin-2-il)metanol por 6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso C: Preparación de 3-bromo-1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-terc-butil-6-(clorometil)piridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (55%).

Paso D: Preparación de 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-

((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (64%).

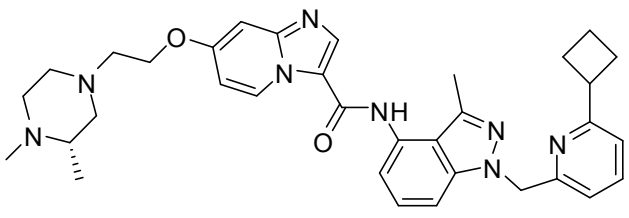
Paso E: Preparación de 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (73%).

Paso F: Preparación de N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((6-tercbutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (55%).

Paso G: Preparación de (S)-N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-terc-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (54%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 595.1 (M+H).

Ejemplo 32

(S)-N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 2-bromo-6-ciclobutilpiridina: Un matraz de fondo redondo se cargó con THF seco (50 mL), 2,6-dibromopiridina (3.00 g, 12.7 mmol), yoduro de cobre (0.555g, 2.91 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf):diclorometano (1.09 g, 1.33 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 10 minutos y se agregó bromuro de zinc y ciclobutilo (0.5 M en THF, 30.4 mL, 15.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (5% de acetato de etilo/hexano) proporcionó 1.48 g (55%) del compuesto del título como un aceite anaranjado.

Paso B: Preparación de 6-ciclobutilpicolinaldehído: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 16, Paso A, sustituyendo 2-bromo-6-ciclobutilpiridina por 2-bromo-6-ciclopropilpiridina, para dar el compuesto del título (52%).

Paso C: Preparación de (6-ciclobutilpiridin-2-il)metanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 16, Paso B, sustituyendo 6-ciclobutilpicolinaldehído por 6-ciclopropilpicolinaldehído, para dar el compuesto del título (82%).

Paso D: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclobutilpiridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-ciclobutilpiridin-2-il)metanol por 6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso E: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclobutilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (68%).

Paso F: Preparación de 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-

((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (72%).

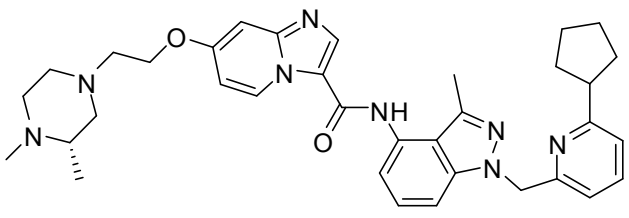
Paso G: Preparación de 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (50%).

Paso H: Preparación de N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (40%).

Paso I: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (29%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 593.1 (M+H).

Ejemplo 33

(S)-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 2-bromo-6-ciclopentilpiridina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 32, Paso A, sustituyendo bromuro de zinc y ciclopentilo por bromuro de zinc y ciclobutilo, para dar el compuesto del título (45%).

Paso B: Preparación de (6-ciclopentilpiridin-2-il)metanol: Un matraz secado a fuego con THF seco (88 mL) y enfriado hasta -78°C. A este se agregó n-BuLi (3,54 mL, 8,85 mmol, 2.5 M en hexanos), seguido de la adición lenta de una solución de THF (10 mL) de 2-bromo-6-ciclopentilpiridina (2,00 g, 8,85 mmol) en un período de 15 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se agregó DMF puro (1,03 mL, 13,3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a -78ºC, luego se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 1.6 g de un aceite pardo. El material bruto luego se absorbió en metanol (50 mL), se enfrió hasta 0°C y luego se agregó $NaBH_4$ (1.00 g, 26.5 mmol). Luego de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y le residuo se absorbió en una solución de cloruro de amonio saturado, se extrajo con EtOAc, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía en columnas (100% de acetato de etilo) del material bruto proporcionó 0.549 g (35%) del compuesto del título como un aceite anaranjado.

Paso C: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclopentilpiridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-ciclopentilpiridin-2-il)metanol por (6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso D: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato

de 2-(clorometil)-6-ciclopentilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (69%).

Paso E: Preparación de 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-ciclobutilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (67%).

Paso F: Preparación de 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se disolvió 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol 0.470 g, 1.40 mmol) de 14 mL de metanol. A esta solución se agregó 20% de $Pd(OH)_2$ (0.470 g, 50% de contenido de agua) y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un papel filtro GF/F y el filtrado se concentró hasta 0.340 g (79%) del compuesto del título.

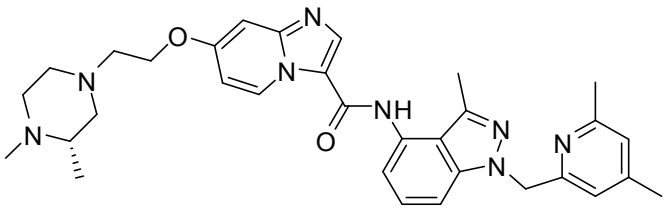
Paso G: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (56%).

Paso H: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-

trimetilpiperazin-1-il)etanol, para dar el compuesto del título (17%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 607.1 (M+H).

Ejemplo 34

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Paso A: Preparación de (4,6-dimetilpiridin-2-il)metanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 16, Paso B, sustituyendo 4,6-dimetilpicolinaldehído por 6-ciclopropilpicolinaldehído, para dar el compuesto del título (71%).

Paso B: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (4,6-dimetilpiridin-2-il)metanol por 6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso C: 3-bromo-1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (100%).

Paso D: Preparación de 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (59%).

Paso E: Preparación de 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 1-((4,6-

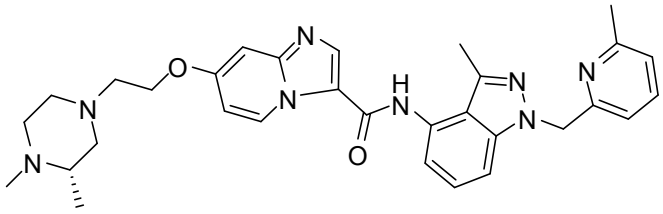
dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (88%).

Paso F: Preparación de 7-cloro-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (54%).

Paso G: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((4,6-((dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((4,6-dimetilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol, para dar el compuesto del título (42%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 567.1 (M+H).

Ejemplo 35

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Paso A: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-metilpiridin-2-il)metanol por 6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso B: Preparación de 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (56%).

Paso C: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (67%).

Paso D: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (84%).

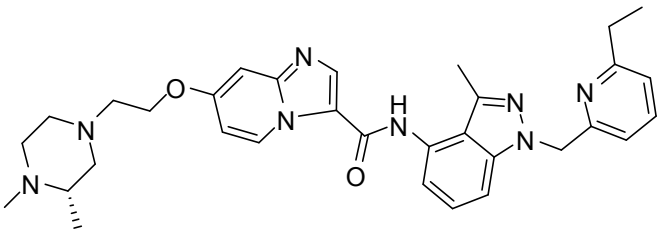
Paso E: Preparación de 7-cloro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (38%).

Paso F: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo 7-cloro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol, para dar el compuesto del título (11%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 553.1 (M+H).

Ejemplo 36

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 6-vinilpicolinato de etilo: Preparado de acuerdo con la Preparación C, Paso E, sustituyendo trifluoro(vinil)borato de potasio por trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio para dar el compuesto del título (99%).

Paso B: Preparación de 6-etilpicolinato de etilo: Se disolvió 6-vinilpicolinato de etilo (4.70 g, 26.5 mmol) en 100 mL de etanol. A este se agregó 20% de $Pd(OH)_2$ en carbono (1 g, 50% de agua) y la mezcla se agitó en un globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se purgó con nitrógeno, se filtró a través de un papel filtro GF/F y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 4.5 g (95%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de (6-etilpiridin-2-il)metanol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso A, sustituyendo 6-etilpicolinato de etilo por 6-isopropilpicolinato de estilo, para dar el compuesto del título (41%).

Paso D: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-etilpiridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-etilpiridin-2-il)metanol por 6-isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso E: Preparación de 3-bromo-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-6-etilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (72%).

Paso F: Preparación de 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (70%).

Paso G: Preparación de 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (93%).

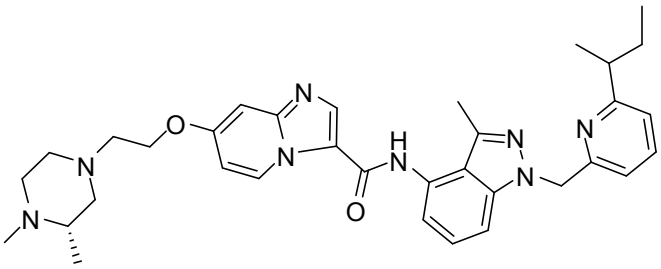
Paso H: Preparación de 7-cloro-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (45%).

Paso I: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol, para dar el compuesto del título (27%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 567.1 (M+H).

Ejemplo 37

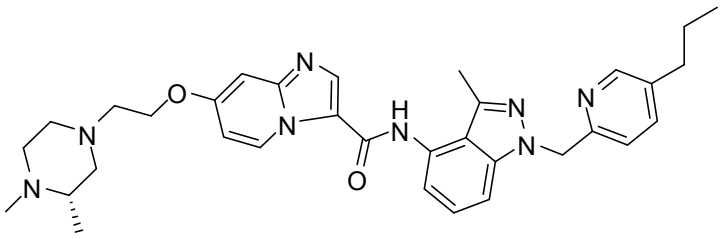
N-(1-((6-sec-butilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-((S)-3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 33, Pasos A hasta H, comenzando con el bromuro de zinc y sec-butilo en vez de bromuro de zinc y ciclopentilo en el Paso A. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 595.1 (M+H).

Ejemplo 38

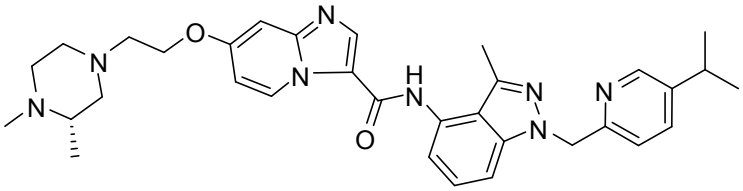
(S)-7-(2-(3,4-dometilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-propilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 33, Pasos B hasta H, usando 2-bromo-5-propilpiridina en vez de 2-bromo-6-ciclopentilpiridina en el Paso B. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 581.1 (M+H).

Ejemplo 39

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Paso A: Preparación de 5-(prop-1-en-2-il)picolinaldehído: Preparado de acuerdo con la Preparación C, Paso E, sustituyendo 5-bromopicolinaldehído por 6-cloropicolinato de etilo para dar el compuesto del título (77%).

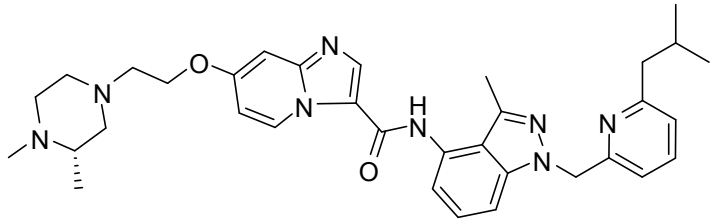
Paso B: Preparación de (5-isopropilpiridin-2-il)metanol): Se disolvió 5-(prop-1-en-2-il)picolinaldehído (0.600 g, 4.08 mmol) en metanol (15 mL). A este se agregó $Pd(OH)_2$ (0.600 mg, 20% de catalizador en carbono, 50% de agua en peso) y la mezcla se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante 2 horas. Esta mezcla luego se filtró a través de un papel filtro GF/F y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (84%).

Paso C: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-((isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:
El Ejemplo 39 se preparó de acuerdo con el Ejemplo 33, Pasos C hasta H, usando (5-

isopropilpiridin-2-il)metanol en vez de (6-ciclopentilpiridin-2-il)metanol en el Paso C. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 581.1 (M+H).

Ejemplo 40

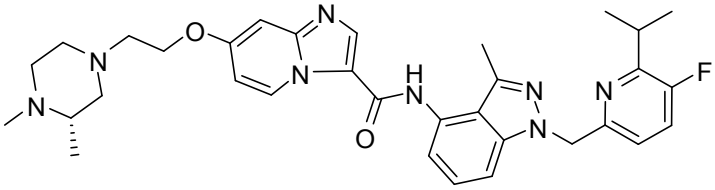
(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-((isobutilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 33, Pasos A hasta H, usando bromuro de zinc e isobutilo en vez de bromuro de zinc y ciclopentilo en el Paso A. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 595.2 (M+H).

Ejemplo 41

(S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



Paso A: Preparación de ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico: Se disolvió 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (3.60 g, 18.9 mmol) en 10 mL de piridina en un tubo de presión. A este se agregaron 50 mL de agua y la mezcla se calentó hasta 85°C. Se agregó permanganato de potasio (5.99 g, 37.9 mmol), el tubo se tapó y la mezcla se agitó a 85°C durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de papel filtro GF/F y el filtrado se

concentró hasta alrededor de la mitad del volumen a presión reducida. El material restante se acidificó hasta pH 4 con HCl acuoso 1M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 0.70 g del compuesto del título (17%).

Paso B: Preparación de 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación C, Pasos D hasta F y Preparación D, Pasos B, D y E, comenzado con ácido 6-bromo-5-fluoropicolínico en vez de ácido 6-cloropicolínico en la Preparación C, Paso D, para dar el compuesto del título.

Paso C: Preparación de 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol-4-amina por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (87%).

Paso D: Preparación de (S)-4-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina: Se combinaron 4-cloropiridin-2-amina (0.500 g, 3.89 mmol), (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol (1.23 g, 7.78 mmol) e hidróxido de potasio triturado (0.546 g, 9.72 mmol) en 8 mL de DMSO en un tubo de presión y se calentaron hasta 95°C durante 16 horas. La mezcla luego se diluyó con agua (100 mL), se extrajo 2 veces con EtOAc, los extractos se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (5% de MeOH/EtOAc) proporcionó 0.484 g (50%) del compuesto del título.

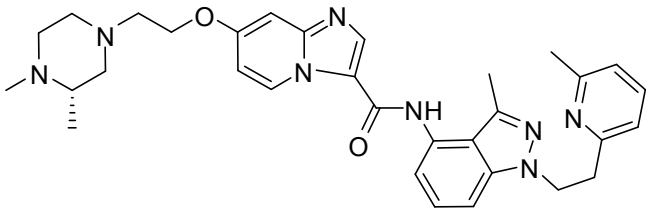
Paso E: Preparación de 7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de (S)-etilo: Preparado de acuerdo con la Preparación C, Paso

C, sustituyendo (S)-4-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina por 4-fluoropiridin-2-amina, para dar el compuesto del título (25%).

Paso F: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de (S)-etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 1-((5-fluoro-6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (46%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 59.2 (M+H).

Ejemplo 42

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



Paso A: Preparación de 3-bromo-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo bromhidrato de 2-(2-bromoetil)-6-metilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (31%).

Paso B: Preparación de 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (83%).

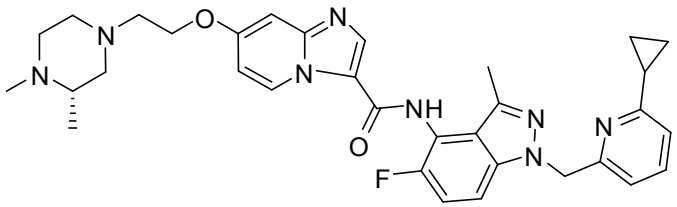
Paso C: Preparación de 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-4-nitro-1H-indazol por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol para dar el compuesto del título (68%).

Paso D: Preparación de 7-cloro-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo y 3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (100%).

Paso E: Preparación de (S)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo 7-cloro-N-(3-metil-1-(2-(6-metilpiridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol, para dar el compuesto del título (6%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 567.1 (M+H).

Ejemplo 43

(S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico: Se disolvió ácido 2-fluoro-6-metilbenzoico (40 g, 0.26 mol) en 320 mL de ácido sulfúrico y se enfrió hasta -15 °C. A este se agregaron 14 mL de ácido nítrico fumante en 60 mL de ácido sulfúrico en un período de 10 minutos. Una vez que se completó la adición, la mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora, luego se vertió en agua helada y se agitó. Los sólidos resultantes se recogieron y luego se disolvieron en EtOAc, que se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta 50 g (97%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo: A una mezcla de ácido 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (21.2 g, 0.107 mol), carbonato de potasio en polvo (36.8, 0.266 mol) en DMF (200 mL) se agregó yoduro de metilo (37.8 g, 0.266 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (20% de acetato de etilo/hexano) proporcionó 12.6 g (56%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 6-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoato de metilo por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (95%).

Paso D: Preparación de 5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: Se disolvió 3-amino-6-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (7.50 g, 0.041 mol) en 150 mL de ácido

acético. A este se agregó anhídrido acético (14.6 g, 0.143 mol) y la mezcla se calentó hasta 75°C. Se agregó nitrito de sodio (11.3 g, 0.164 mol) en porciones a la mezcla de reacción (se observó la evolución de un gas). La mezcla se agitó a 75°C durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se vertió en 10% de solución de carbonato de potasio acuoso frío. El material se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (EtOAc/Hexanos 1:1) proporcionó 0.48 g de 1-acetil-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo. El material bruto luego se agregó a 5 mL de HCl/dioxano 4M y 15 mL de metanol en un tubo de presión y se calentó hasta 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y los sólidos resultantes se absorbieron en 10% de carbonato de potasio acuoso/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 0.483 g (5%) del compuesto del título.

Paso E: Preparación de 3-bromo-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: A una solución de 5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0.475 g, 2.45 mmol) en 25 mL de DMF se agregó N-bromosuccinimida (0.566 g, 3.18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se inactivó con agua. Esta mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (EtOAc/hexano 1:1) proporcionó 0.459 g (69%) del compuesto del título.

Paso F: Preparación de 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-indazol-4 carboxilato de metilo: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo 3-bromo-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo por 3-bromo-4-nitro-1H-indazol y clorhidrato de 2-(clorometil)-6-ciclopropilpiridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (77%).

Paso G: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-1H-indazol-4-carboxilato de metilo por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (73%).

Paso H: Preparación de ácido 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4 carboxílico: Se sometió 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-carboxilato de metilo (0.310 g, 0.913 mmol) a hidróxido de litio acuoso 1M (1.83 mL, 1.83 mmol) en 10 mL de THF durante 16 horas a reflujo. La mezcla luego se diluyó con HCl acuoso 1M (hasta pH 4) y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 0.206 g (69%) del compuesto del título.

Paso I: Preparación de 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se disolvió ácido 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4 carboxílico (0.205 g, 0.630 mmol) en 6 mL de DMF. A este se agregó azida de difenilfosforilo (0.260 g, 0.945 mmol) y TEA (0.263 mL, 1.89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó agua (5 mL) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 2 horas, luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (EtOAc/Hexanos 1:1) del material bruto proporcionó 0.107 g (57%) del compuesto del título.

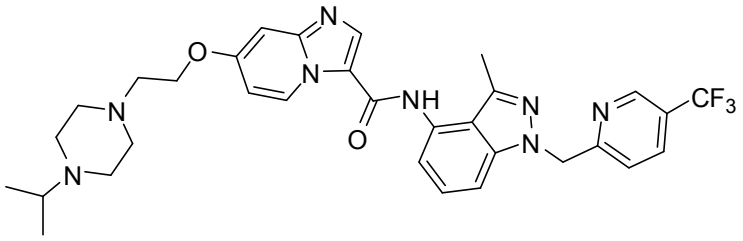
Paso J: Preparación de N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el

Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina para dar el compuesto del título (6.5%).

Paso K: Preparación de (S)-N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-fluoro-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y sustituyendo (S)-2-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol para dar el compuesto del título (20%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 597.1 (M+H).

Ejemplo 44

7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se suspendió (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (Preparación B; 41.32 g, 219.0 mmol) (a través de agitación magnética vigorosa) en éter anhidro (0.3M, 365 mL) y se agregó ácido sulfúrico 6 N (18.25 ml, 109.5 mmol). Se agregó más agua (alrededor de 100 mL) para ayudar a la separación de fases. Cuando el pH de la capa inferior (acuosa) cayó por debajo de 3, se separó la

capa de éter. La capa acuosa se extrajo adicionalmente 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 concentró a presión reducida con la temperatura del baño de agua no excediendo 20ºC. Se obtuvo un aceite, que se solidificó tras secarse a alto vacío durante la noche. El sólido se disolvió en EtOH absoluto (0.3M, 360 mL), se agregó 4-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (28.95 g, 109.5 mmol) y la mezcla se calentó en nitrógeno a 65°C durante 18 horas. Luego de dejar que se 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. El material bruto (aislado como la sal de clorhidrato) se mezcló con agua (400 mL) y etanol (200 mL). Se agregó bicarbonato de sodio (20 g) y se agitó durante la noche. La suspensión se evaporó hasta sequedad al vacío. Los sólidos se agitaron en EtOAc/THF y se aislaron por filtración. Luego se lavaron los sólidos con un gran volumen de acetato de etilo y THF bajo gravedad. El filtrado se secó adicionalmente con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y evaporó hasta una goma ámbar. Este material se trituró con éter-hexanos 2:1 y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para proporcionar 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (23.46 g, 59% de rendimiento).

Paso 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 agua (30 mL) se agregó hidróxido de litio hidrato (0.67 g, 16.0 mmol). La reacción se calentó hasta 95ºC durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó cloruro de hidrógeno (0.0394 mL, 4M en dioxano) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 10 minutos. Se retiró el agua al vacío durante la noche para dar el compuesto del título (5.43 g).

Paso C: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-(trifluorometil)piridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol por isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso D: Preparación de 3-bromo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (59%).

Paso E: Preparación de 3-metil-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (42%).

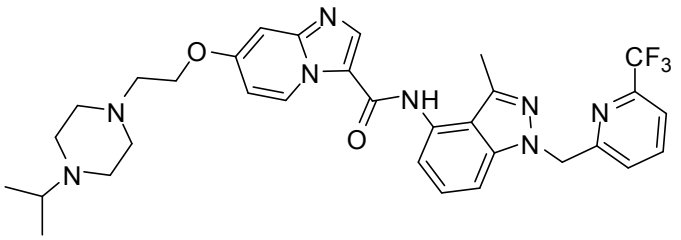
Paso F: Preparación de 3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 3-metil-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (91%).

Paso G: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0.746 g, 2.204 mmol) se disolvió en 16 mL de NMP seco. A esta se agregó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.538 g, 2.20 mmol) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0.500 g, 1.63 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90ºC durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Luego se lavaron los extractos con 10% de solución de

carbonato de potasio acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columnas (7% de MeOH/DCM/0.5% de NH_4OH) proporcionó 0.112 g (11%) del compuesto final. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 622.2 (M+H).

Ejemplo 45

7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso B, sustituyendo (6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol por isopropilpiridin-2-il)metanol, para dar el compuesto del título (100%).

Paso B: Preparación de 3-bromo-4-nitro-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso D, sustituyendo clorhidrato de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para dar el compuesto del título (81%).

Paso C: Preparación de 3-metil-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso E, sustituyendo 3-bromo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (42%).

Paso D: Preparación de 3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con la Preparación D, Paso F, sustituyendo 3-metil-4-nitro-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título.

Paso E: Preparación de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato: Se mezcló 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (8 g; 44.4 mmol) con tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) y agua (55 mL). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (0.962 g; 22.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano y etanol. Se agregó ácido clorhídrico 2N a la mezcla acuosa para ajustar hasta pH 3. Se formó un precipitado blanco y se retiró por filtración con secado a alto vacío durante la noche para dar ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (6.3 g).

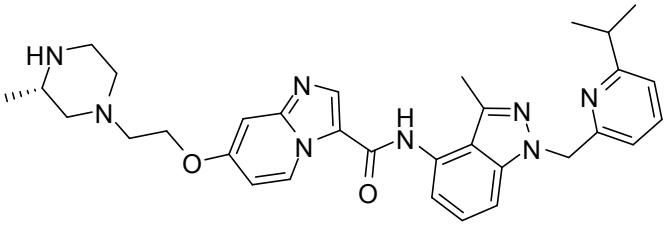
Paso F: Preparación de 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 44, Paso G, sustituyendo ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico por 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio y sustituyendo 3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 3-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina, para dar el compuesto del título (20%).

Paso G: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-

3-carboxamida y 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol, para dar el compuesto final (41%). MS (APCI), análisis negativo, m/z = 620.4 (M-H).

Ejemplo 46

(S)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



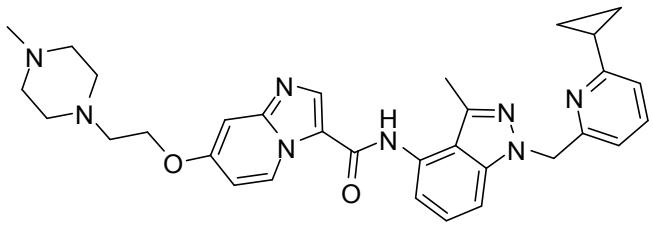
Paso A: Preparación de 4-(2-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, Paso A, sustituyendo 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo por 1-etilpiperazina y bicarbonato de sodio por carbonato de potasio, para dar el compuesto del título (61%).

Paso B: Preparación de (S)-2-(3-metilpiperazin-1-il)etanol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 33, Paso F, sustituyendo 4-(2-hidroxietil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo por 1-((6-ciclopentilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol, para dar el compuesto del título (77%).

Paso C: Preparación de (S)-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:
Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo (S)-2-(3-metilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol, para dar el compuesto final (19%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 567.1 (M+H).

Ejemplo 47

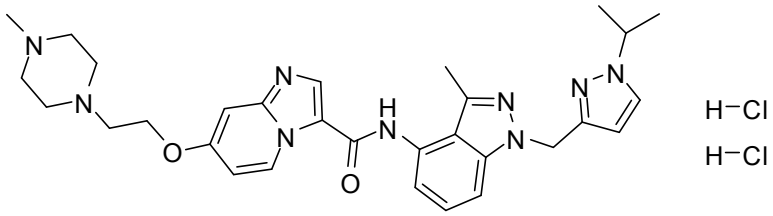
N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo N-(1-((6-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol, para dar el producto final (45%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 565.3 (M+H).

Ejemplo 48

Clorhidrato bis de N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol: Se disolvió 1-isopropil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo comercialmente disponible en éter dietílico, la solución se enfrió hasta 0ºC y se agregó una solución de aluminio de litio 1M en tetrahidrofurano. Luego de agitación durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución fría de sal de Rochelle acuosa al 30% y se dejó agitar durante una hora. La mezcla resultante se extrajo dos veces con éter dietílico. Se lavaron los

extractos orgánicos combinados con 10% de solución de carbonato de potasio acuoso y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado (54% de rendimiento).

Paso B: Preparación de clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol: Se disolvió (1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metanol en diclorometano y se agregó $SOCl_2$ (2 equivalentes). La mezcla resultante se dejó agitar durante la noche, luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado (rendimiento cuantitativo).

Paso C: Preparación de 3-bromo-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso J, sustituyendo clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-1H-pirazol por clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina, para proporcionar el compuesto deseado (75% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso K, sustituyendo 3-bromo-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto deseado (56%).

Paso E: Preparación de 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-amino-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso L, sustituyendo 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol por 3-metil-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol, para proporcionar el compuesto deseado (77%).

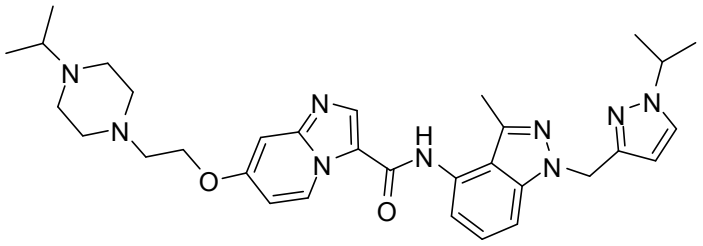
Paso F: Preparación de 7-cloro-N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvieron 3-metil-1-((1-isopropilpirazol-3-il)metil)-4-amino-1H-indazol (1 equivalente) y 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Ejemplo 7, paso D; 1 equivalente) en THF seco (0.2 M) y la solución resultante se enfrió hasta 0ºC. Se agregó lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (2.3 equivalentes) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura

ambiente durante la noche. Se retiró el THF al vacío y el material remanente se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa del fondo se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar el compuesto deseado (52% de rendimiento).

Paso G: Preparación de clorhidrato bis de N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 7, Paso F, sustituyendo 7-cloro-N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida por 7-cloro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol por 2-((3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)etanol. La sal de clorhidrato se preparó sometiendo el compuesto a HCl/éter 4M (20 equivalentes) en metanol y con concentración a presión reducida para dar la sal de clorhidrato bis (45%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 556.3 (M+H).

Ejemplo 49

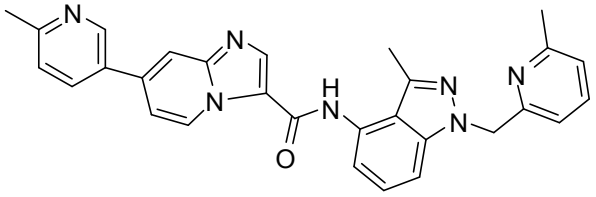
N-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 48, Paso G, sustituyendo 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol por 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol, para dar el producto final (17%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 584.3 (M+H).

Ejemplo 50

Diclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-l)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



2 HCl

Paso A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo: Se disolvió ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (4.93 g, 20.5 mmol) en 80 mL de diclorometano seco. A esta solución se agregó cloruro de oxalilo (20.5 mL, 40.9 mmol, 2M en diclorometano) seguido de unas pocas gotas de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se concentró a presión reducida. El material resultante se absorbió en 100 mL de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se concentró a presión reducida. El material resultante se suspendió en bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con diclorometano y EtOAc. Los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 4.63 g (89%) del compuesto del título.

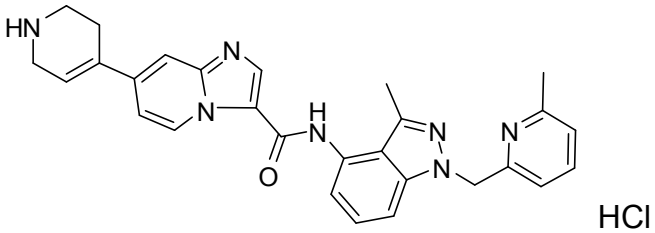
Paso B: Preparación de 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso A, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina por 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina y 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-

3-carboxilato de metilo por 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo, para dar el compuesto del título (62%).

Paso C: Preparación de diclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.0486 g, 0.102 mmol) en 2 mL de DME:DMF 1:1. A esta se agregó ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (0.0210 g, 0.153 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mol%) y carbonato de sodio acuoso 2M (153 µL, 0.306 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos y luego se calentó la mezcla hasta 90ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Cromatografía de fase inversa del material bruto, seguido de tratamiento con HCl/dioxano 4M dio el producto final. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 488.2 (M+H).

Ejemplo 51

Clorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



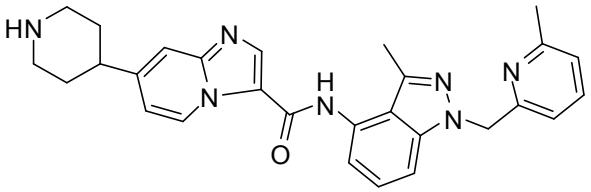
HCl

Se disolvió 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Pasos A-B; 0.0815 g, 0.171 mmol) en 2 mL de 1:1 (DME:DMF). A esta se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0.0795 g, 0.257 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (5 mol%) y carbonato de sodio acuoso 2M (256 µL, 0.513 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 5 minutos y luego se calentó la mezcla de reacción hasta 90ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc y se filtró el precipitado formado y el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 4-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, que se trató con HCl/dioxano 4M para dar el producto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 478.2 (M+H).

Ejemplo 52

Triclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



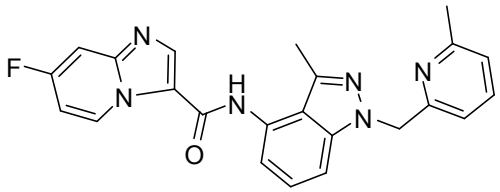
3 HCl

Se disolvió 4-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 51; 0.037 g, 0.064 mmol) en 6 mL de metanol y 1.3 mL de HCl 6N en alcohol isopropílico. Se agregó 10% de Pd/C (0.075 g) y la mezcla se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante 2 horas. Se agregó Celite y luego se filtró la mezcla a través de papel de filtro GF/F y el filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, seguido de tratamiento del material aislado

con HCl/dioxano 4M para proporcionar el compuesto del título (17% de rendimiento). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 480.3 (M+H).

Ejemplo 53

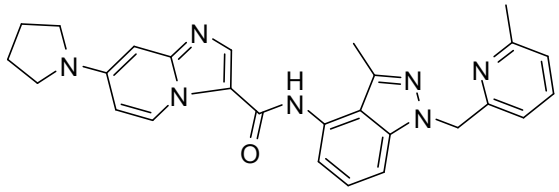
7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se disolvió ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.081 g, 0.449 mmol) en cloruro de tionilo (2 mL). A este se agregó unas pocas gotas de DMF y luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en 3 mL de DCM:DMF 1:2. A este se agregó 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0.114 g, 0.451 mmol) seguido de diisopropiletilamina (235 µL, 1.35 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con agua (22 mL), formando un precipitado beige con agitación durante varias horas. Los sólidos se recogieron para dar 0.100 g (54%) del compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 415.2 (M+H).

Ejemplo 54

Diclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

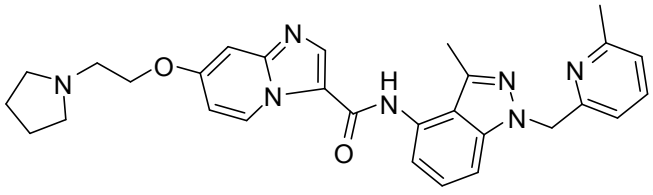


2 HCl

Se disolvió 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 53; 0.0144 g, 0.0347 mmol) en n-butanol (0.2 mL). A esta se agregó pirrolidina (7.25 µL, 0.0869 mmol) y la mezcla se calentó hasta 120ºC durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el material resultante se absorbió en THF y se concentró tres veces para dar un sólido pardo. Este material se absorbió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (0.0127 g, 79%). El material resultante se trató con HCl 2M en éter dietílico para proporcionar diclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 466.3 (M+H).

Ejemplo 55

Diclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



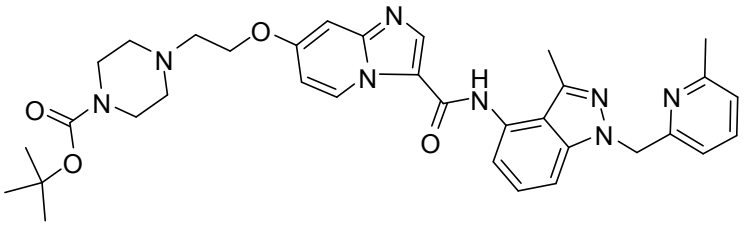
2 HCl

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, Paso B, sustituyendo 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-(metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 53) por 7-fluoro-N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-(pirrolidin-1-il)etanol por 2-morfolinoetanol. La

purificación del material bruto por cromatografía de fase inversa dio 71 mg (41%) del producto, que se trató con HCl/éter 2M para dar la sal de diclorhidrato. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 510.0 (M+H).

Ejemplo 56

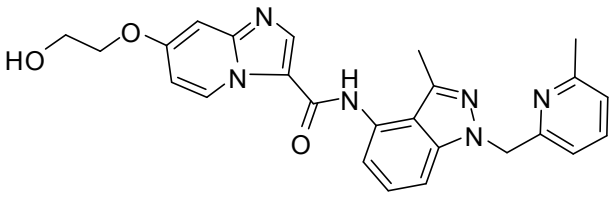
4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución 0.4 M de terc-butóxido de potasio (0.068 g, 0.606 mmol) en THF enfriado en un baño de agua helada se agregó 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.278 g, 1.21 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 53; 0.100 g, 0.241 mmol) en 2 mL de NMP. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, luego se calentó hasta 60ºC y se agitó durante 12 horas. Se retiró THF mediante evaporación giratoria y la mezcla se calentó hasta 120ºC durante 5 horas. Se agregó otro equivalente de t-butóxido de potasio y la mezcla se calentó durante 3 horas adicionales. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en capa fina preparativa y cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 625.0 (M+H).

Ejemplo 57

Sal de diclorhidrato de 7-(2-hidroxietoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

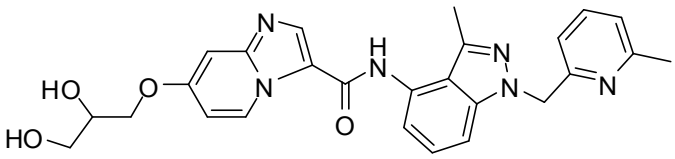


2 HCl

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 57, sustituyendo 2-tert-butoxietanol por 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo para dar 7-(2-terc-butoxietoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. Este material se trató con TFA, seguido de tratamiento con HCl/éter 2M para dar el compuesto del título (20 mg, 65%). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 457.2 (M+H).

Ejemplo 58

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



Paso A: Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina: Se calentó un tubo sellado que contiene 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) a 145ºC durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron agua (25 mL) y diclorometano (50 mL). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre

gel de sílice para dar 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (5.6 g).

Paso B: Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (5.6 g, 0.025 mol) con etanol (60 mL) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 93 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó hasta 60ºC bajo nitrógeno durante 2 horas. Luego de dejar que la mezcla se enfriara se retiró el solvente al vacío para dar un sólido pardo. El sólido se mezcló con acetato de etilo (200 mL) y solución de bicarbonato de sodio (100 mL) y se agitó hasta disolverse. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (5.76 g).

Paso C: Preparación de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se combinaron 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) en un matraz que contiene tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 56 mL). Luego de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío para dar una goma amarilla. Se agregaron agua (20 mL) y diclorometano. La capa acuosa se separó y enfrió en un baño de agua helada antes de ajustar hasta pH 4 con 20% de ácido cítrico. Se formó

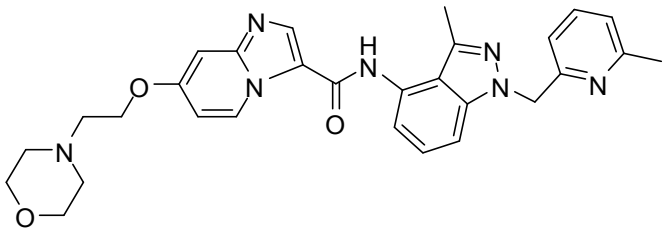
un precipitado y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con una pequeña cantidad de agua (5 mL) y se secaron al vacío para dar ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (1.3 g).

Paso D: Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (66 mg, 0.23 mmol) en diclorometano (1 mL) y se agregó cloruro de oxalilo 2 M en diclorometano (0.12 mL, 0.25 mmol) con una gota de dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (57 mg, 0.23 mmol) y diisopropiletilamina (0.08 mL, 0.46 mmol) y luego se agitó la mezcla durante la noche. La mezcla bruta se purificó usando cromatografía en capa fina preparativa (sílice, 20 x 20 cm, 1 mm) desarrollada en una cámara con 10% de metanol/diclorometano para dar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (12 mg).

Paso E: Preparación de 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se absorbió 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (11 mg, 0.02 mmol) en 50% de ácido trifluoroacético/agua y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró y secó a alto vacío durante una hora antes del tratamiento con un exceso de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico. La solución se agitó durante una hora y luego se concentró para dar 7-(2,3-dihidroxipropoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un residuo incoloro (8 mg). MS m/z 487.2 (M+1, APCI+).

Ejemplo 59

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



Paso A: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-morfolinoetanol (2.2 g, 16.8 mmol) con sodio (116 mg, 5.0 mmol) en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. Se agregó 4-cloropiridin-2-amina (1.1 g, 8.9 mmol) y la reacción se calentó hasta 145ºC y se agitó en un tubo sellado durante 10 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente antes de diluirla con acetato de etilo y agua. Luego de separar las capas, el acuoso se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó un aceite viscoso que se purificó en una columna de sílice Biotage 40+, eluyendo con 10% de metanol/diclorometano, para dar 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina como un aceite viscoso que se solidificó tras secado adicional a alto vacío (1.4 g).

Paso B: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1.37 g, 6.14 mmol) en etanol (20 mL) en un matraz de fondo redondo. Se agregó 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 30 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y la mezcla se calentó hasta reflujo con agitación durante la noche. La reacción se concentró para dar un sólido beige (1.31 g). El sólido se purificó en una columna de

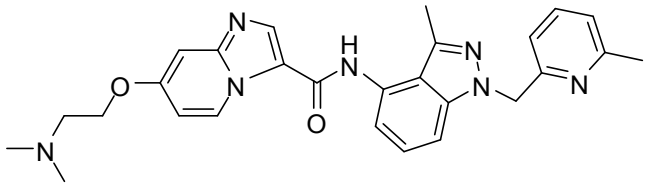
sílice eluyendo con un gradiente de 50-100% de acetato de etilo/hexanos durante 800 mL seguido de elución con 10% de metanol/diclorometano para dar 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1 g).

Paso C: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1 g, 3.13 mmol) en tetrahidrofurano/agua (4:1, 0.5 M). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (131 mg, 3.13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se diluyó adicionalmente la mezcla con tetrahidrofurano y se concentró. El material resultante se secó a alto vacío durante 6 horas para dar 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio como un sólido amarillo pálido (979 mg).

Paso D: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridine-3-carboxamida: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0.055 g, 0.186 mmol) en dimetilformamida (0.6 mL), O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (53 mL, 0.17 mmol), 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 35, Pasos A-D; 0.042 g, 0.167 mmol) y diisopropiletilamina (0.058 mL, 0.334 mmol) se combinaron en un frasco de 1 dracma. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla bruta se purificó usando cromatografía en capa fina preparativa (sílice, 20 x 20 cm, 1 mm) desarrollada en una cámara con 10% de metanol/diclorometano para dar N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (6 mg). MS m/z 526.1 (M+, APCI+).

Ejemplo 60

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



Paso A: Preparación de 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-dimetilaminoetanol (34.8 g, 39.0 mmol) con sodio (2.7 g, 11.7 mmol) en un tubo sellado y se agitó a temperatura ambiente hasta que se volvió homogénea. Se agregó 4-cloropiridin-2-amina (5 g, 3.9 mmol) y la reacción se calentó hasta 150ºC y se agitó en un tubo sellado durante 8 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la concentración y se trituró con diclorometano (50 mL) cuatro veces. Los triturados combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en columnas para dar 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo (3.8 g).

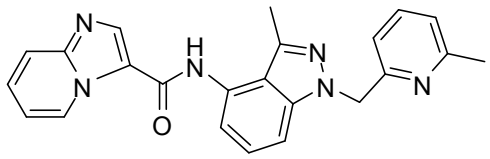
Paso B: Preparación de 7-(2-(dimetilamino)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-2-amina (0.87 g, 4.8 mmol) en etanol (15 mL) en un matraz de fondo redondo. Se agregó 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 23 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido beige (1.31 g). El sólido se purificó usando una columna de sílice Biotage (25+) eluyendo con un gradiente de 50 - 100% de acetato de etilo/hexanos durante 600 mL seguido de 10% de metanol/diclorometano para dar 7-(2(dimetilamino)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (1.2 g).

Paso C: Preparación de 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 3-metil-1-((6-

metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (59 mg, 0.24 mmol) en tetrahidropirano (DriSolve; 1.2 mL) y se desgasificó antes de volver a llenarla con nitrógeno. La solución se enfrió en un baño de agua helada durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (0.25 mL, 1 M en tetrahidrofurano). La reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición gota a gota en una solución de 7-(2-(dimetilamino)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (31 mg, 0.12 mmol) en tetrahidrofurano (DriSolve; 1.2 mL) enfriado en un baño de agua helada. Luego se agitó la reacción mientras se enfrió en un baño de agua helada durante 1.5 horas. La reacción se inactivó con agua y se concentró. La purificación usando cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a 60% de ACN/agua, proporcionó 7-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (30 mg). MS m/z 484.1 (M+1, APCI+).

Ejemplo 61

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

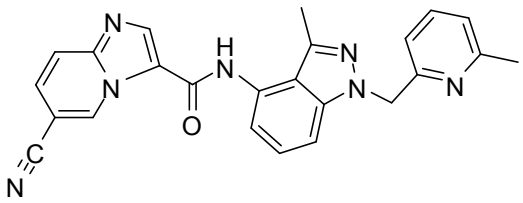


Se disolvió ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (62 mg, 0.38 mmol) puro en cloruro de tionilo (112 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la concentración y el secado a alto vacío durante 16 horas. El sólido resultante se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL). Se agregó 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (97 mg, 0.38 mmol) y la reacción se agitó a 70ºC en un baño de arena durante 6 horas. La mezcla se concentró y dividió entre

acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera antes de secarse sobre sulfato de sodio y concentrarse. La cromatografía en capa fina preparativa (sílice, 1 mm) del material bruto, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, dio N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (48 mg) en una banda con Rf = 0.6. MS m/z 397.3 (M+1, APCI+).

Ejemplo 62

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



Paso A: Preparación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 2-amino-5-cianopiridina (15.5 g, 152 mmol) en etanol (500 mL) en un matraz de fondo redondo de 2 L. Se agregó 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 730 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (13.9 g).

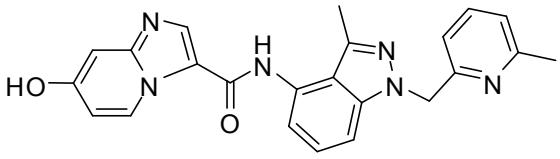
Paso B: Preparación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: Se disolvieron 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (13.9 g, 65 mmol) y hidróxido de litio monohidrato (2.7 g, 65 mmol) en tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 150 mL:300 mL:150 mL). Luego de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente,

se retiró el solvente al vacío para dar 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (12.6 g).

Paso C: Se disolvió 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (138 mg, 0.7 mmol) en NMP anhidro (3.6 mL) y se agregó gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (115 mL, 0.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (186 mg, 0.7 mmol) en una porción y la reacción se calentó hasta 80ºC en un baño de arena durante 6 horas. Se agregó bicarbonato de sodio saturado hasta que se formó un precipitado y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado se retiró por filtración y se secó a alto vacío durante 2 horas para dar 6-ciano-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (140 mg). MS m/z 422.3 (M+1, APCI+).

Ejemplo 63

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



Paso A: Preparación de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 2-aminopiridin-4-ol (3 g, 27 mmol) en etanol (90 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL. Se agregó 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 130 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 10 horas. La reacción se calentó y trituró con acetato de etilo antes del

secado a alto vacío para dar 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido beige (829 mg).

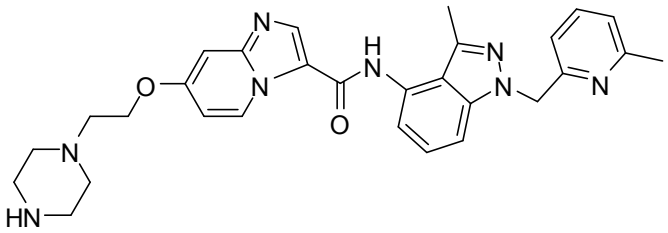
Paso B: Preparación de 7-(etoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0.38 mmol) en DMF (3 mL) y se trató con carbonato de potasio (79 mg, 0.57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de clorometil etil éter (40 mg, 0.42 mmol) y calentar la mezcla hasta 60ºC durante 1 hora. La mezcla bruta se purificó por cromatografía de fase inversa para dar 7-(etoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (11 mg).

Paso C: Preparación de 7-(etoximetoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (22 mg, 0.09 mmol) en tetrahidropirano (DriSolve; 0.5 mL) y se desgasificó antes de volver a llenarla con gas de nitrógeno. Luego se enfrió la solución en un baño de agua helada durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de bis(trimetilsilil)amida de litio (0.09 mL, 1 M en tetrahidrofurano). La reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición gota a gota en una solución de 7-(etoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (11 mg, 0.04 mmol) en tetrahidrofurano (DriSolve; 0.2 mL) enfriado en un baño de agua helada. Luego se agitó la reacción mientras se enfrió en un baño de agua helada durante 1.5 horas. La reacción se inactivó con agua y se concentró. El material bruto resultante se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a 70% de ACN/agua en 25 volúmenes de columna, para proporcionar 7-(etoximetoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (11.2 mg).

Paso D: Preparación de 7-hidroxi-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-(etoximetoxi)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (11.2 mg, 0.02 mmol) en diclorometano (0.9 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (0.1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y secó a alto vacío para dar 7-hidroxi-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (8 mg). MS m/z 413.2 (M+1, APCI+).

Ejemplo 64

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



Paso A: Preparación de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de trerc-butilo: Se cargó un matraz con 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmol), carbamato de terc-butilo (89 g, 760 mmol), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (1.39 g, 1.52 mmol), X-PHOS (1.48 g, 3.10 mmol), carbonato de cesio (99g, 588 mmol) y tetrahidrofurano (500 mL) en una atmósfera de nitrógeno seco. Esta mezcla se sometió a reflujo en nitrógeno durante 7 horas. Se agregó un equivalente adicional de carbonato de cesio para hacer que se complete la reacción. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se dividió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron

con sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columnas para dar 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (22.6 g).

Paso B: Preparación de 4-fluoropiridin-2-amina: Se cargó un matraz con 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (3.5 g, 16.5 mmol) y diclorometano (100 mL). La mezcla se enfrió hasta 0-5ºC usando un baño de hielo/agua. Se agregó lentamente ácido trifluoroacético (75 mL) hacia el costado del matraz con agitación continua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró antes de dividirse entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio antes de concentrarse para dar 4-fluoropiridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (1.76 g).

Paso C: Preparación de 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-fluoropiridin-2-amina (10.0 g, 48.0 mmol) con etanol (40 mL) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó hasta 60ºC en nitrógeno durante 4 horas. Luego de dejar que la mezcla se enfriara se retiró el solvente al vacío para dar un sólido pardo. El sólido se mezcló con acetato de etilo (300 mL) y solución de bicarbonato de sodio (75 mL) y se agitó hasta disolverse. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (75 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con acetato

de etilo para dar 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato como un sólido blanco (13 g).

Paso D: Preparación de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (8 g; 44.4 mmol) con tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) y agua (55 mL). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (0.962 g; 22.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano y etanol. Se agregó ácido clorhídrico (2N) a la mezcla acuosa para ajustar hasta pH 3. Se formó un precipitado blanco y se retiró por filtración con secado a alto vacío durante la noche para dar ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (6.3 g).

Paso E: Preparación de 7-fluoro-N-(3-metil-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 (0.15 g, 0.84 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidro (4 mL) y se trató con trietilamina anhidra (0.3 mL, 2.11 mmol) dejando agitar hasta que la mezcla de reacción se vuelva homogénea. Se agregó gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.22 g, 0.89 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En 5 minutos se formó el precipitado anhidro y se necesitó agitación vigorosa. Se agregó 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 35, Pasos A-D; 0.19 g, 0.75 mmol) como una solución 0.5 M en 1-metil-2-pirrolidinona anhidro. La reacción se calentó en un baño de arena a 80ºC y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se retiraron por filtración. La torta de filtrado se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró. El material resultante se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se formó un precipitado pardo oscuro. El precipitado se aisló por

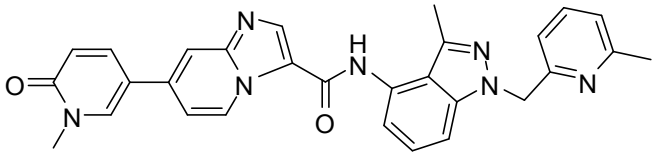
filtración para dar 7-fluoro-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido pardo (170 mg).

Paso F: Preparación de 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo: Se cargó un matraz con terc-butóxido de potasio sólido (0.07 g, 0.64 mmol), 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.17 g, 0.74 mmol) y terc-butanol (0.6 mL). La mezcla se calentó hasta 60ºC durante 20 minutos antes de la adición de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.045 g, 0.105 mmol) en una porción. La mezcla se calentó en un baño de arena a 80ºC con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se concentró antes de purificarse por cromatografía de fase inversa en una columna Biotage 25 + C18, eluyendo con un gradiente de 0 – 65% de acetonitrilo/agua sobre 12 volúmenes de columna, para dar 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg) como un sólido beige. MS (APCI), análisis positivo, m/z = 639.1 (M+).

Paso G: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: 4-(2-(3-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0.04 g, 0.1 mmol) se disolvió en metanol y se trató con cloruro de hidrógeno concentrado. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la concentración y el secado a alto vacío durante la noche para dar N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido blanco (38 mg). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 539.1 (M+).

Ejemplo 65

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



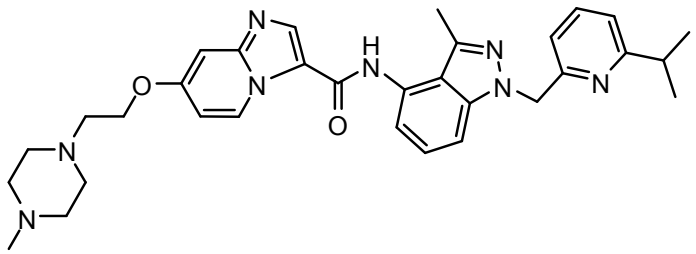
Paso A: Preparación de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona: Se cargó un matraz con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4.204 g, 16.56 mmol), acetato de potasio (4.432 g, 45.15 mmol), DPPF (0.2502 g, 0.4515 mmol), $PdCl_2$(DPPF)*dcm (0.3733 g, 0.4515 mmol) y dioxano (37 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno en casa y se calentó a una temperatura de baño de aceite de 80ºC con agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Purificación usando cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona como un aceite incoloro que se solidifica hasta un sólido blancuzco a alto vacío (331 mg). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 504.2 (M+).

Paso B: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.05 g, 0.12 mmol) en dimetoxietano:dimetilformamida (1:1, 0.8 mL) en un frasco de 2 dracma y se agregaron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (0.04 g, 0.17 mmol), $PdCl_2$(dppf)*dcm (0.005 g, 0.006 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0.17 mL, 0.34 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la

mezcla de reacción durante 5 minutos antes de cubrir el frasco y de calentarlo en un baño de arena a 90ºC durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se formó un precipitado verdoso y se recogió. El material bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparatoria (sílice, 20 x 20 cm, 0.5 mm) desarrollada en una cámara con 10% de MeOH/DCM. Se aisló la banda activa UV con R_f = 0.1 y el sílice se lavó con 10% de MeOH/DCM. El filtrado se concentró para dar N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como um sólido beige (31 mg).

Ejemplo 66

N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se cargó un primer matraz con 1,4-dioxano/H_2O (30 mL/5 mL). El matraz se enfrió hasta 0ºC y se aplicó vacío durante 20 minutos. Se cargó un segundo matraz con K_2CO_3 (2.92 g, 21.1 mmol), 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1.98 g, 5.28 mmol), diacetoxipaladio (0.0592 g, 0.264 mmol), ácido metilborónico (0.948 g, 15.8 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0.270 g, 0.528 mmol). El segundo matraz se evacuó con vacío y se volvió a llenar con N_2 3 veces. El dioxano/H_2O desgasificado frío se agregó luego al segundo matraz que se evacuó nuevamente con vacío y se volvió a llenar con argón 5 veces. La mezcla de

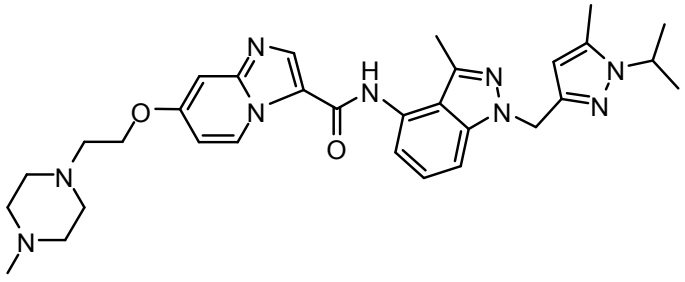
reacción se calentó hasta 80 ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta tempratura ambiente, se filtró y concentró a presión reducida. Luego se diluyó el residuo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto deseado, que se usó sin purificación adicional.

Paso B: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: A una suspensión de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (1.51 g, 4.87 mmol) en EtOH/H_2O (40 mL/10 mL) se agregó hierro (5.43 g, 97.3 mmol) y cloruro de amonio (0.260 g, 4.87 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante tres horas, luego se enfrió hasta 60ºC y se filtró a través de un lecho de Celite®. La torta de filtrado se lavó con EtOH/Et_3N (20:1, 200 mL) y MeOH/DCM (1:1, 100 mL). El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL). El acetato de etilo se lavó con $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró para dar el producto deseado (57%).

Paso C: Preparación de N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 138. MS (ES+APCI) m/z = 567.1 (M+H).

Ejemplo 67

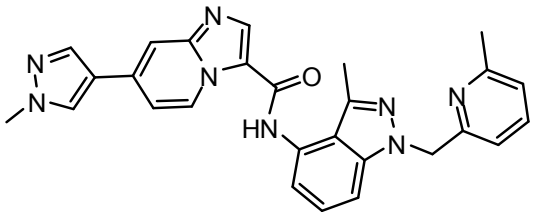
N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 66, reemplazando 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol en el Paso B con 1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol. MS (ES+APCI) m/z = 570.2 (M+H).

Ejemplo 68

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

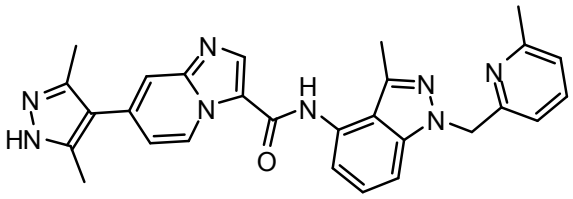


Paso A: Preparación de 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (197.8 mg, 0.784 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en THF, 1.6 mL) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se agregó gota a gota a una solución enfriada de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0.784 mmol) en THF anhidro (3 mL). Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 255.6 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

Paso B: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz seco equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (14.4 mg, 0.069 mmol), 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Pasos A-B; 30 mg, 0.063 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3.7 mg, 0.003 mmol) y carbonato de potasio (44 mg, 0.32 mmol). Al matraz se agregó una mezcla de agua:DMF:CH_3CN (1:1:4.5; 0.16:0.16:1.0 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno y se calentó a 80ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 12.7 mg del producto como un sólido amarillo. MS (ES+APCI) m/z = 477 (M+H) detectado.

Ejemplo 69

7-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

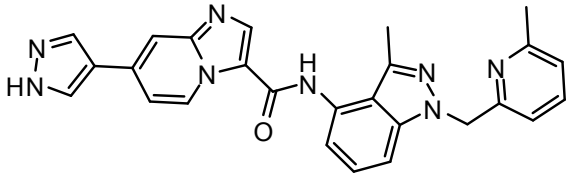


Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68, usando 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^1H

NMR ($CDCl_3$, δ) 9.55 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.52 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 3h), 2.40 (s, 6H).

Ejemplo 70

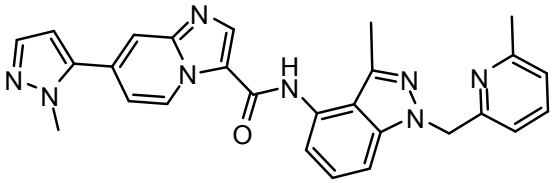
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68, usando 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ES+APCI) m/z = 463 (M+H) detectado.

Ejemplo 71

N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Un matraz equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Ejemplo 89, Pasos A-B; 100 mg, 0.254 mmol), trio-tolilfosfina (15.4 mg, 0.051 mmol) y

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0.025 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno y se agregaron DMF anhidro (30 mL) y tetrametilestanano (0.04 ml, 0.28 mmol), seguidos de trietilamina (0.04 mL, 0.30 mmol). El matraz se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 80ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 2% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 56.8 mg del producto como un sólido amarillo.

Paso B: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se trató una suspensión de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (54 mg, 0.19 mmol) en EtOH absoluto (1.5 mL) a temperatura ambiente con dihidroxipaladio (27 mg, 0.019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, luego se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró para proporcionar 36 mg del producto deseado como un aceite amarillo claro.

Paso C: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo: Un matraz de 50 mL equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (1.00 g, 4.15 mmol), DCM (20 mL), cloruro de oxalilo (0.72 mL, 1.46 mmol) y se enfrió en un baño de agua helada. Se agregaron cuatro gotas de DMF a la reacción y el matraz se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se enfrió en un baño de agua helada y se agregaron 30 mL de MeOH en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta sequedad y se volvió a suspender en una

solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La suspensión se extrajo con DCM y EtOAc, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado (0.918 g) como un sólido tostado.

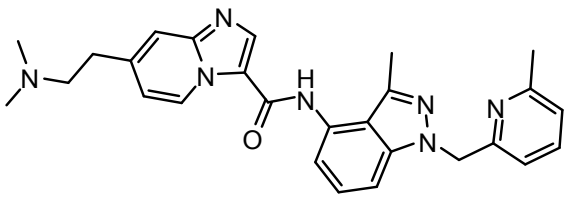
Paso D: Preparación de 7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo: Un matraz seco equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0.784 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (180 mg, 0.869 mmol) y aducto de diclorometano $PdCl_2$(dppf) (64 mg, 0.078 mmol). Al matraz se agregaron 3 mL de 1,2-dimetoxietano que contiene 1% de etanol absoluto, seguido de la adición de trietilamina (0.22 mL, 1.57 mmol). El matraz se desgasificó en nitrógeno y se calentó a 85ºC durante 10 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 4% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 47.4 mg del producto deseado y puro como un sólido amarillo pálido.

Paso E: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (46.7 mg, 0.185 mmol) en THF anhidro (2 ml) se agregó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en THF, 0.38 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se agregó gota a gota a una solución enfriada (baño de agua helada) de 7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-

carboxilato de metilo (47.4 mg, 0.185 mmol) en THF anhidro (2 mL). Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua. La suspensión resultante se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto seco. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 45.7 mg del producto deseado y puro como un sólido amarillo pardo. MS (ES+APCI) m/z = 477 (M+H) detectado.

Ejemplo 72

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



Paso A: Preparación de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se cargó un matraz con 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Pasos A-B; 100 mg, 0.21 mmol) tri-O-tolilfosfina (12.8 mg, 0.042 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (19.3 mg, 0.021 mmol). Al matraz se agregó DMF (3 mL), seguido de (Z)-tributil(2-etoxivinil)estanano (114 mg, 0.316 mmol) y trietilamina (0.04 mL, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno y se agitó a 100ºC durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se sometió a

cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 5% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 82.8 mg del producto como un sólido amarillo.

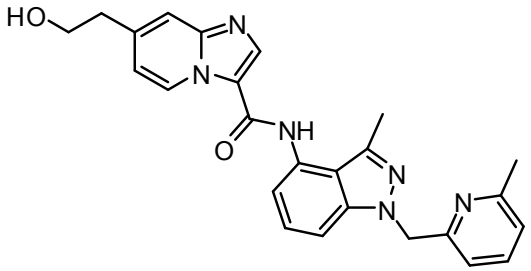
Paso B: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una solución de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (82.8 mg, 0.177 mmol) en dioxano/agua 1:1 (2 mL) se trató con 45 equivalentes de ácido clorhídrico 4.0 M en una solución de dioxanos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se inactivó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y sometieron a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 10% de MeOH en una solución de DCM como eluyente para proporcionar 37 mg del producto deseado impuro como un sólido amarillo. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso C: Preparación de 7-(2-(dimetilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se trató una solución de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (33 mg, 0.068 mmol) y dimetilamina (0.34 mL, 0.68 mmol) en 1.4 mL de una mezcla de MeOH/EtOH 1:1 a temperatura ambiente con exceso de triacetoxiborohidruro de sodio (10 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron otros 10 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio y se continuó la agitación por unas pocas horas adicionales. La mezcla de reacción se inactivó con un volumen igual de bicarbonato de sodio acuoso y saturado y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y sometieron a

cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice, con una mezcla de 8% de MeOH-2% de NH_3/MeOH/DCM 7N como eluyente, para proporcionar 6.6 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 468 (M+H) detectado.

Ejemplo 73

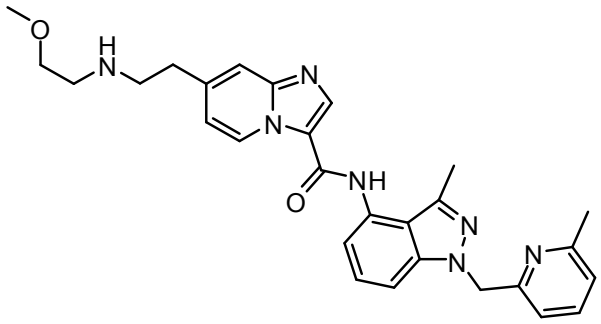
7-(2-hidroxietil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se trató una solución de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (5 mg, 0.011 mmol) en 0.5 mL de EtOH absoluto a temperatura ambiente con 3 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego de lo cual se agregaron otros 10 agentes de reducción equivalentes. Se continuó la agitación hasta que se consumió el material de partida. La reacción se inactivó con exceso de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 5% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 3.7 mg del producto como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 441 (M+H) detectado.

Ejemplo 74

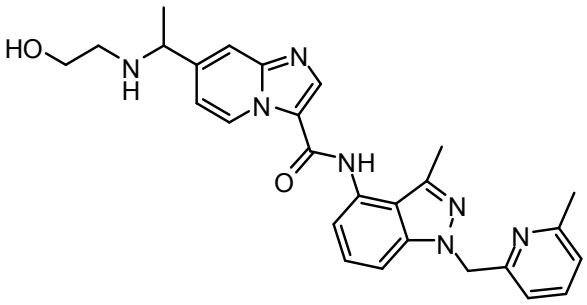
7-(2-(2-metoxietilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 72 a partir de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 2-metoxietanamina. MS (ES+APCI) m/z = 498 (M+H) detectado.

Ejemplo 75

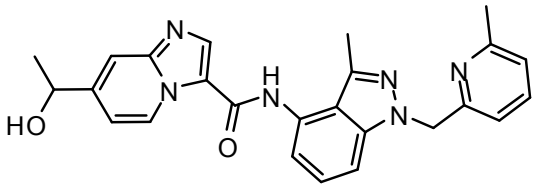
7-(1-(2-hidroxietilamino)etil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado a partir de 7-acetil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 79) y etanolamina siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 72, Paso C. (ES+APCI) m/z = 484 (M+H) detectado.

Ejemplo 76

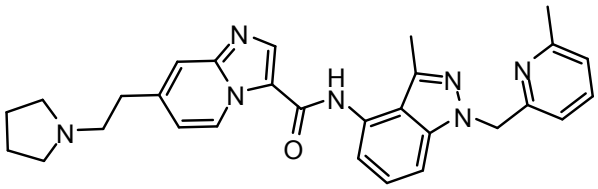
7-(1-hidroxietil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Aislado como un subproducto a partir de la preparación del Ejemplo 75. MS (ES+APCI) m/z = 441 (M+H) detectado.

Ejemplo 77

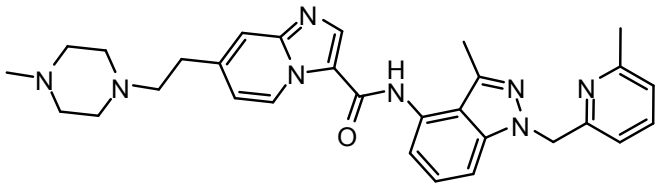
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 72 a partir de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 72, Pasos A-B) y pirrolidina. MS (ES+APCI) m/z = 494 (M+H) detectado.

Ejemplo 78

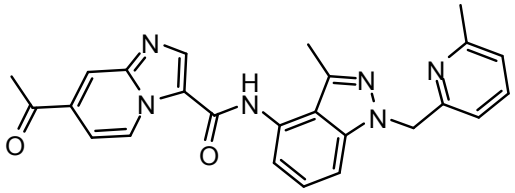
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 72 a partir de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 1-metilpiperazina. MS (ES+APCI) m/z = 523 (M+H) detectado.

Ejemplo 79

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



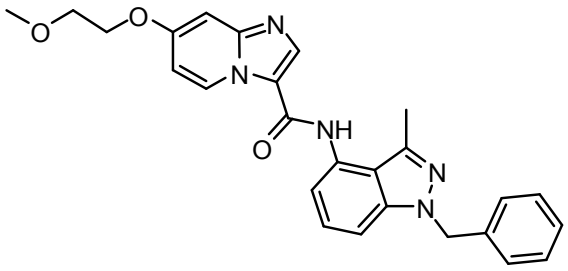
Paso A: Preparación de 7-(1-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 7-bromo-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 50, Pasos A-B; 74.8 mg, 0.157 mmol), tri-O-tolilfosfina (9.6 mg, 0.031 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (14.4 mg, 0.015 mmol). Se agregaron DMF anhidro (2 mL), tributil(1-etoxivinil)estaño (0.07 mL, 0.22 mmol) y trietilamina (0.03 mL, 0.22 mmol) al matraz y la mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno y se agitó a 100ºC durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con exceso de agua y se extrajo con DCM y EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en

capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH/DCM como eluyente) para proporcionar 56.4 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

Paso B: Preparación de 7-acetil-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una solución de 7-(1-etoxivinil)-N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (56.4 mg, 0.121 mmol) en DCM (1 mL) se trató a temperatura ambiente con una solución 4.0 M de HCl en dioxano (10 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas, luego se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La suspensión resultante se extrajo con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH/DCM como eluyente) para proporcionar 24 mg del producto deseado como un sólido. MS (ES+APCI) m/z = 439 (M+H) detectado.

Ejemplo 80

N-(1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 89.

Paso B: Preparación de 3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se agregó gota a gota una solución de dimetil zinc (1.73 ml, 3.46 mmol) a una mezcla de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0.500 g, 1.73 mmol) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) dicloropaladio (0.427 g, 0.519

mmol) en dioxano (0.2M, 9 mL) en argón. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego del enfriamiento, se agregó MeOH (<1 mL), seguido de HCl 2N (1 mL) y DCM (5 mL). Luego de agitar la mezcla durante 30 minutos, se separó la capa orgánica, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se concentraron y purificaron sobre gel de sílice (1-10% de EtOAc en DCM para proporcionar 3-metil-4-nitro-1H-indazol (0.082 g, 27% de rendimiento) como un residuo pardo.

Paso C: Preparación de 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol: A una solución de 3-metil-4-nitro-1H-indazol (0.100 g, 0.564 mmol) en acetona (0.4M, 1.4 mL) enfriada hasta 0ºC se agregó hidróxido de potasio (0.0475 g, 0.847 mmol). Luego de 15 minutos a 0ºC, se agregó (bromometil)benceno (0.0737 ml, 0.621 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0.052 g, 34% de rendimiento) como una goma amarilla.

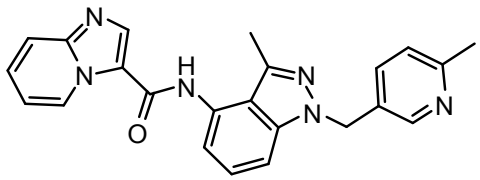
Paso D: Preparación de 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0.052 g, 0.19 mmol), cloruro de amonio (0.0052 g, 0.097 mmol) en EtOH/agua 4:1 (5 mL) con hierro (0.11 g, 1.9 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se agitó en EtOAc/agua, se filtró a través de papel GF/F y se concentró para proporcionar 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina (0.46 g, 82% de rendimiento) como una goma amarilla.

Paso E: Preparación de N-(1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una mezcla de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.035 g, 0.148 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo en diclorometano (2M, 0.081 mL, 0.163 mmol) con

una cantidad catalítica (gota) de DMF. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina (0.0387 g, 0.163 mmol) (como una solución en 1 mL de cloruro de metileno), seguido de diisopropiletilamina (0.0310 mL, 0.178 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se dividió entre agua y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se evaporaron al vacío y purificaron sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar N-(1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.022 g, 33% de rendimiento) como un sólido blanco, 22 mg. MS (APCI) m/z = 456 (M+H).

Ejemplo 81

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



Paso A: Preparación de (6-metilpiridin-3-il)metanol): Una solución de 6-metilnicotinato de metilo (16.3 g, 108 mmol) en MeOH (150 mL) se trató con borohidruro de sodio (12.2 g, 323 mmol) a temperatura ambiente en porciones. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se concentró. La mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (papel de filtro separador de fases tratado con silicona) y se concentraron para dar (6-metilpiridin-3-il)metanol (8.5 g, 64% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Paso B: Preparación de clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridin: Se disolvió (6-metilpiridin-3-il)metanol (8.54 g, 69.34 mmol) en tolueno (0.5M, 125 mL). Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (10.12 mL, 138.7 mmol), durante lo cual un sólido blanco comenzó a precipitarse fuera de la solución. La mezcla se calentó hasta 65ºC y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró, se agitó en éter y se recogió por filtración para proporcionar cloruro de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (11.3 g, 92% de rendimiento) como un sólido beige.

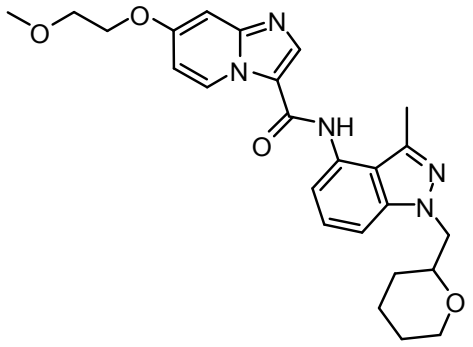
Paso C: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando (bromometil)benceno con cloruro de 5-(clorometil)-2-metilpiridina.

Paso D: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-4-nitro-1H-indazol con 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1H-indazol.

Paso E: Preparación de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina (8 mg, 11% de rendimiento). MS (APCI) m/z = 397 (M+H).

Ejemplo 82

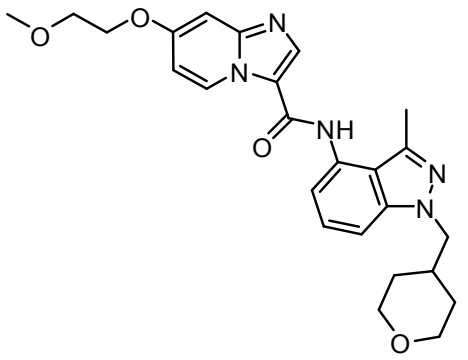
7-(2-metoxietoxi)-N-(3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con 3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 464 (M+H).

Ejemplo 83

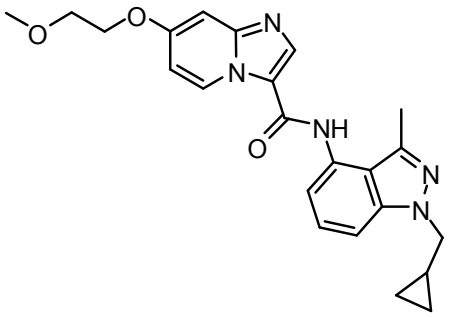
7-(2-metoxietoxi)-N-(3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con 3-metil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 464 (M+H).

Ejemplo 84

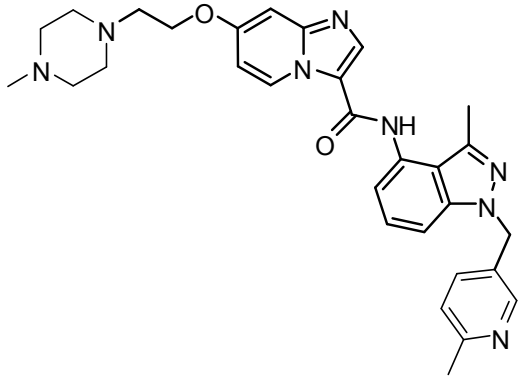
N-(1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con 1-(ciclopropilmetil)-3-metil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 420 (M+H).

Ejemplo 85

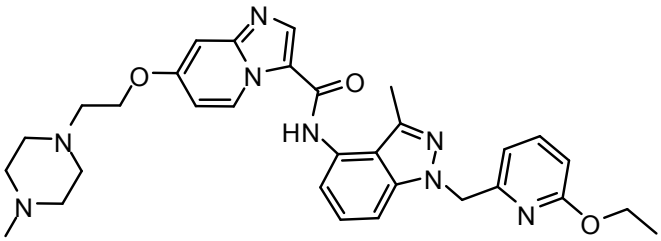
N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 80, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico 1-bencil-3-metil-1H-indazol-4-amina con 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina y 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio, respectivamente. MS (APCI) m/z = 539 (M+H).

Ejemplo 86

N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 6-etoxipicolinato de etilo: Se agregó yodoetano (6.90 mL, 86.3 mmol) a una suspensión de ácido 6-hidroxipicolínico (3.0 g, 21.6 mmol) y carbonato de plata (11.9 g, 43.1 mmol) en cloroformo (0.1M, 200 mL). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el sólido se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró para proporcionar 6-etoxipicolinato de etilo (4.14 g, 98% de rendimiento) como un aceite rojizo.

Paso B: Preparación de (6-etoxipiridin-2-il)metanol): Se agregó borohidruro de sodio (16.0 g, 424 mmol) en porciones durante 35 minutos para dar 6-etoxipicolinato de etilo (4.14 g, 21.2 mmol) en EtOH (0.2M, 200 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se concentró y el residuo se distribuyó entre agua y DCM. La capa orgánica se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona) y se concentró para dar (6-etoxipiridin-2-il)metanol (3.05 g, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

Paso C: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina: Se disolvió (6-etoxipiridin-2-il)metanol (3.00 g, 19.6 mmol) en tolueno (0.5M, 40 mL). Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (2.86 ml, 39.2 mmol), durante lo cual un sólido blanco comenzó a precipitarse fuera de la solución. La mezcla se calentó hasta 65ºC con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se agitó con éter y se

recogió por filtración para proporcionar clorhidrato de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina (1.2 g, 29% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A una solución de 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (1.5 g, 6.20 mmol) en DMF (0.5M, 12 mL) se agregó carbonato de potasio (1.71 g, 12.4 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 15 minutos, se agregó clorhidrato de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina (1.29 g, 6.20 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y diluyó con agua helada (300 mL). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron a alto vacío durante la noche para proporcionar 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1.21 g, 52% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 1-((6-etoxipilpiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Se trató una solución de 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (0.500 g, 1.33 mmol) en dioxano (0.2M, 7 mL) con carbonato de potasio (0.916 g, 6.63 mmol), ácido metilborónico (0.793 g, 13.3 mmol), agua (0.239 mL, 13.3 mmol), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.0766 g, 0.0663 mmol) a temperatura ambiente, con depuración en argón. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró y purificó sobre sílice (10-75% EtOAc en hexanos) para dar 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0.118 g, 28% de rendimiento).

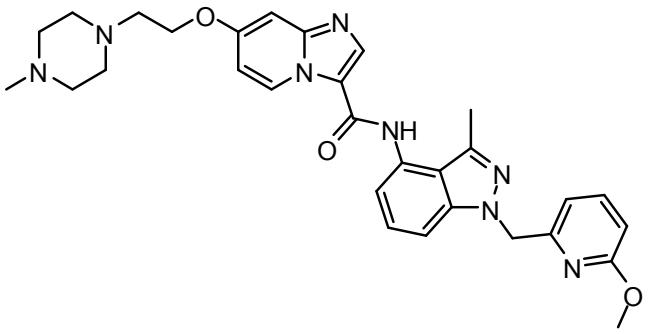
Paso F: Preparación de 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol (0.118 g, 0.378 mmol), cloruro de amonio (0.0101 g, 0.189 mmol) en EtOH/agua 4:1 (2 mL) con hierro (0.211 g, 3.78 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. El solvente se retiró y el residuo se absorbió en EtOAc-agua y se filtró a través de papel de filtro de fibra de

vidrio. La fase orgánica se separó, secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona) y se concentró para proporcionar 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina (0.076 g, 71% de rendimiento) como una goma amarilla.

Paso G: Preparación de N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 85, reemplazando 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina con 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 569 (M+H).

Ejemplo 87

N-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de (6-metoxipiridin-2-il)metanol: Se trató una solución fría de ácido 6-metoxipicolínico (1.8 g, 11.8 mmol) en tetrahidrofurano (0.3M, 40 mL) con hidruro de litio y aluminio (11.8 mL, 11.8 mmol) a 0 ºC. Esta mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos, se vertió en un vaso de precipitación que contiene sal de Rochelle saturada acuosa y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 1 hora. El producto se extrajo a partir de EtOAc, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se concentró (1.13 g, 69% de rendimiento) como un aceite claro.

Paso B: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metoxipiridin: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 86, Paso C, reemplazando (6-etoxipiridin-2-il)metanol con (6-metoxipiridin-2-il)metanol.

Paso C: Preparación de 3-bromo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 86, Paso D, reemplazando clorhidrato de 2-(clorometil)-6-etoxipiridina con clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metoxipiridina.

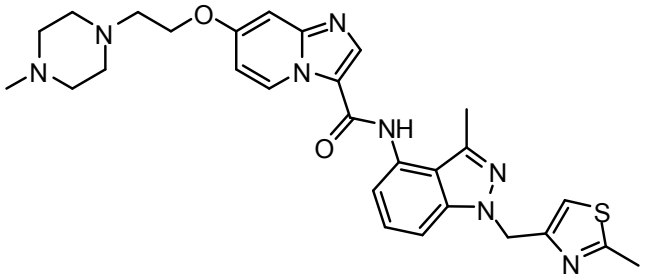
Paso D: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 86, Paso E, reemplazando 3-bromo-1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol con 3-bromo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol.

Paso E: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 86, Paso F, reemplazando 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol con 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-4-nitro-1H-indazol.

Paso F: Preparación de N-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 86, Paso G, reemplazando 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina con 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 555 (M+H).

Ejemplo 88

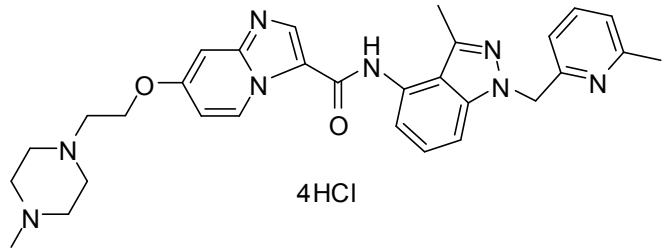
N-(3-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 86, reemplazando 1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-metil-1H-indazol-4-amina en el Paso F con 3-metil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-indazol-amina. MS (APCI) m/z = 545 (M+H).

Ejemplo 89

Tetraclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol: Una solución de 4-nitro-1H-indazol (50.0 g; 306 mmol) en DMF (600 mL) se enfrió hasta 5ºC en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Se agregó hidróxido de potasio en polvo (68.8 g; 1226 mmol). Una solución de yodo (156 g; 613 mmol) en DMF (200 mL) se agregó lentamente a la mezcla de reacción durante 2 horas manteniendo la temperatura entre 5 y 10ºC. La mezcla se agitó a 25ºC durante 24 horas. Se agregaron yodo (39.0 g; 153.2 mmol) e hidróxido de potasio (17.2 g; 306.5 mmol) adicionales. La mezcla se agitó a 25ºC durante 12 horas adicionales. La mezcla de reacción se agregó a una solución acuosa

de bisulfito de sodio (10% de solución; 3300 mL) con agitación. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno al vacío a 40ºC. El material se disolvió en cloruro de metileno/metanol (10:1; 1.5 L) y se filtró a través de Celite® para retirar impurezas inorgánicas. La concentración de la solución al vacío dio 3-yodo-4-nitro-1H-indazol como un sólido amarillo (75 g).

Paso B: Preparación de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A una solución de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (172 mg, 0.596 mmol) en DMF seco (3 mL) en una atmósfera de nitrógeno seco se agregó 2-(bromometil)-6-metilpiridina (122 mg, 0.656 mmol) y carbonato de potasio (165 mg, 1.19 mmol) con agitación. 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, lavaron con solución de cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (213 mg).

Paso C: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: Un matraz seco equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (100 mg, 0.254 mmol), trio-tolilfosfina (15.4 mg, 0.051 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg, 0.025 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno y se agregaron DMF anhidro (30 mL) y tetrametilestanano (0.04 ml, 0.28 mmol), seguidos de trietilamina (0.04 mL, 0.30 mmol). El matraz se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 80ºC 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 bruto se

sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 2% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 56.8 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

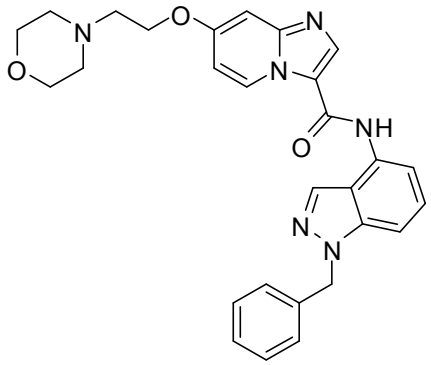
Paso D: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se trató una suspensión de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (54 mg, 0.19 mmol) en EtOH absoluto (1.5 mL) a temperatura ambiente con 10% de hidróxido de paladio sobre carbono (27 mg, 0.019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavándola con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (36 mg) como un aceite amarillo.

Paso E: Preparación de tetraclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución enfriada (0ºC) de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (1.67 g; 6.62 mmol) en THF anhidro (10 mL) en nitrógeno se agregó bis(trimetilsilil)amida (6.50 mL; 1.0M solución en THF; 6.50 mmol) gota a gota durante 3 minutos con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo/agua durante 10 minutos. Una solución de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 1.00 g; 3.01 mmol) en THF anhidro (10 mL) se agregó gota a gota con jeringa durante 8 minutos y la jeringa se enjuagó con THF (1 mL). La mezcla se agitó en un baño de hielo/agua durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con agua (50 mL) y solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (150 mL). Se agregó solución de salmuera a la fase acuosa (150 mL) que luego se extrajo adicionalmente con DCM (100 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó luego hasta pH 10-11 con solución de NaOH 2N. Luego se extrajo adicionalmente la capa acuosa con DCM (50 mL) y acetato

de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL). La solución de salmuera se retroextrajo con DCM (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (50 g), se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio 7N en metanol/metanol/DCM (20/80/900) para dar un sólido amarillo que se trituró con éter (25 mL 2 veces). Luego se precipitó el material a partir de un volumen mínimo de DCM (enfriamiento hasta 4ºC para precipitación) para dar un sólido amarillo pálido que se secó al vacío a 38ºC durante 16 horas). Este material (1.05 g) se disolvió en metanol y se agregó un exceso de HCl (2M en éter). El solvente se retiró al vacío y se secó a alto vacío durante 16 horas para dar tetraclorhidrato de N-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido blancuzco (1.20 g). ^{1}H NMR CD_3OD δ 9.61 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.81 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.81 (bs, 8H), 3.04 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Ejemplo 90

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-morfolinoetanol (2.21 g, 16.8 mmol) con sodio (0.407 g, 17.7 mmol) hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Se agregó 4-cloropiridin-2-amina (1.14 g, 8.86 mmol) y la mezcla se calentó con agitación magnética a 145ºC en un tubo sellado durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar un aceite viscoso que se sometió a purificación cromatográfica sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 1.37 g del producto deseado como un sólido de baja fusión.

Paso B: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1.37 g, 6.14 mmol) en etanol (20 ml) y se trató con 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% de solución en benceno, 30 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y concentró para proporcionar un sólido beige (1.31 g), que se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un gradiente de 50% de EtOAc/Hexanos a 100% de EtOAc, seguido de 10% de MeOH/DCM para proporcionar 1.0 g del producto deseado como un sólido blanco.

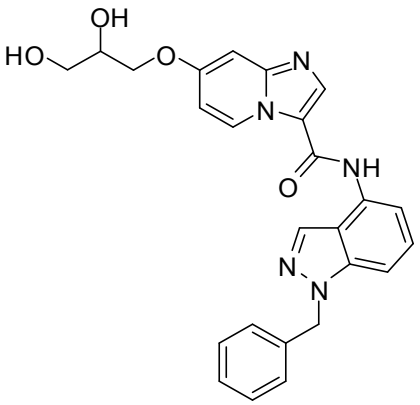
Paso C: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1.0 g, 3.13 mmol) en una mezcla de THF/agua 4:1 (a una concentración de 0.5 M). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (75 mg, 3.13 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 65ºC durante ocho horas. Se agregaron 0.1 equivalentes adicionales de hidróxido de litio monohidrato y se continuó el calentamiento a 65ºC durante la noche. La mezcla de

reacción se diluyó con THF, se filtró, concentró y secó a alto vacío para proporcionar el producto bruto (0.979 g) como un sólido amarillo pálido de flujo libre.

Paso D: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (42 mg, 0.142 mmol) en DCM se agregaron cloruro de oxalilo (1.1 equivalentes) y una gota de DMF. La mezcla se agitó hasta que se detuvo la evolución de gas. A la mezcla de reacción se agregaron luego 1-bencil-1H-indazol-4-amina (31.6 mg, 0.142 mmol) y base de Hunig (1.2 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico seguido de purificación cromatográfica sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 8.6 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 497 (M+H) detectado.

Ejemplo 91

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2,3-dihidroxipropoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

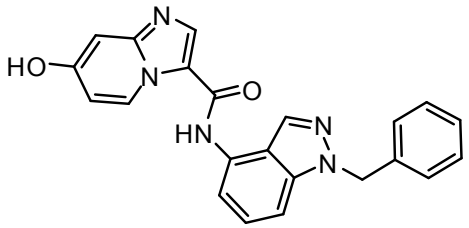


Se trató una solución de DCM de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 58, Pasos A-C; 109.7 mg, 0.375 mmol) a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (1.1 equivalentes) y una gota de

DMF. Luego de que cesó la evolución de gas, se agregaron 1-bencil-1H-indazol-4-amina (83.8 mg, 0.375 mmol) y base de Hunig (1.2 equivalentes) y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla resultante se concentró y trituró con éter dietílico, seguido de purificación cromatográfica sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 25.2 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 458 (M+H) detectado.

Ejemplo 92

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A una solución enfriada (0ºC) de 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (16. 4 g, 86.3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (43.5 mmol) y etanol (50 mL) se agregó 2-aminopiridin-4-ol (3 g, 27 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante 10 horas. La reacción se concentró y suspendió en EtOAc. Los sólidos se aislaron para proporcionar 829 mg del producto bruto. El sobrenadante se concentró y sometió a cromatografía sobre sílice con 30% de EtOAc/Hexanos como eluyente para proporcionar un segundo lote del producto deseado (5.8 g, 80% de pureza) como un aceite viscoso y pardo.

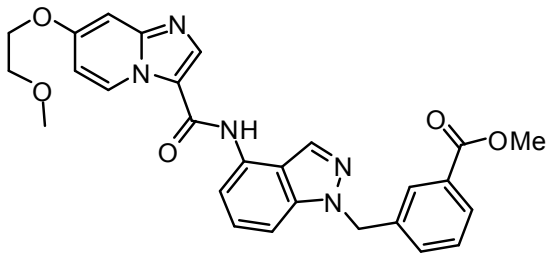
Paso B: Preparación de ácido 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato: Se trató una solución de 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato (414 mg, 2.01 mmol) en una mezcla de THF/etanol/agua 2:1:1 (36 mL) a temperatura ambiente con hidróxido

de litio monohidrato (2.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se agregaron luego otros 2.1 equivalentes de hidróxido de litio monohidrato y se continuó la agitación durante 72 horas. Luego de la eliminación de los volátiles la mezcla se diluyó con agua, se enfrió en un baño de hielo y el pH se ajustó hasta 4 con ácido clorhídrico 6N acuoso. El precipitado blanco resultante se aisló y secó para proporcionar el producto deseado (358 mg).

Paso C: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agitó una suspensión de EDCI (192 mg, 0.679 mmol), 2,4,6-trimetilpiridina (224 mg, 1.85 mmol) y ácido 7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (110 mg, 0.617 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente durante dos horas. Se agregó una solución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (138 mg, 0.617 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla resultante se sometió a ultrasonido durante 5 minutos. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 1M, seguido de salmuera. La capa orgánica se concentró y sometió a cromatografía sobre sílice con 10% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 1.5 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 384 (M+H) detectado.

Ejemplo 93

3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo



Paso A: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: A una lechada de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (1.0 g, 3.46 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (1.59 g, 6.92 mmol) y CH_3CN (12 mL) se agregó 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.697 mL, 3.46 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró la mezcla y se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (70 mL). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 1.04 g (68%) del producto como un sólido amarillo/anaranjado.

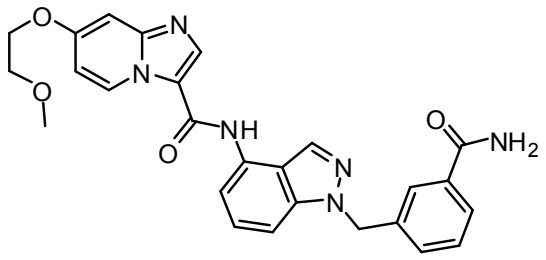
Paso B: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se enfrió una suspensión de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.00 g, 2.29 mmol) y MeOH (45 mL) hasta 0ºC. Se agregó polvo de zinc (0.748 g, 11.4 mmol) seguido de NH_4Cl acuoso saturado (23 mL). La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 horas, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. Al filtrado se agregó NH_4OAc acuoso saturado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. La mezcla concentrada se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columnas (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0.398 g (61%) del compuesto del título como una espuma anaranjada pegajosa.

Paso C: Preparación de 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se agregó a un frasco ácido 7-

(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.260 g, 1.05 mmol) y NMP (3.5 mL). Se agregó trietilamina (0.243 mL, 1.74 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea. Se agregó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.153 mL, 0.975 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregó 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (0.196 g, 0.697 mmol) como una solución NMP (1.2 mL) y la mezcla de reacción se selló en el frasco y se calentó hasta 80ºC con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con EtOAc (20 mL) y luego se filtró para quitar los sólidos. Los sólidos se lavaron con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío hasta que quedó únicamente DMA. La solución concentrada se diluyó con agua/$NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL, 1:1) formando un precipitado. El precipitado se aisló por filtración y el sólido se lavó con agua, Et_2O y hexanos, luego se secó al vacío a 40ºC durante 4 horas para proporcionar 0.279 g (74%) del compuesto del título. MS (ES+APCI) m/z = 500 (M+H).

Ejemplo 94

N-(1-(3-carbamoilbencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

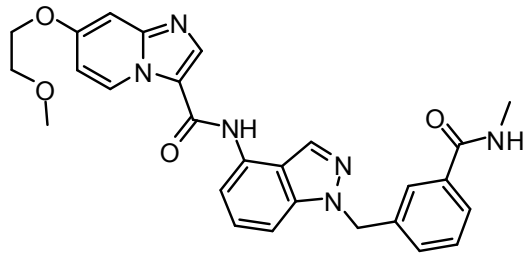


A un frasco se agregó ácido 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoico (0.020 g, 0.0412 mmol), HOBT (0.00612 g, 0.0453 mmol) y EDCI (0.00869 g, 0.0453 mmol) seguido de THF (0.500 mL). Se agregó diisopropiletilamina (0.00789 mL, 0.0453 mmol) y la mezcla se agitó durante 15

minutos. Se agregó carbonato de amonio (0.0119 g, 0.124 mmol) en una porción y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y el precipitado resultante se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua. El sólido se aisló y suspendió en Et_2O y se filtró y el sólido se lavó con Et_2O y hexanos, luego se secó al vacío (0.025 g). El sólido bruto se purificó mediante TLC preparativa (10% de $MeOH/CH_2Cl_2$) que proporcionó 0.003 g (15%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 485 (M+H).

Ejemplo 95

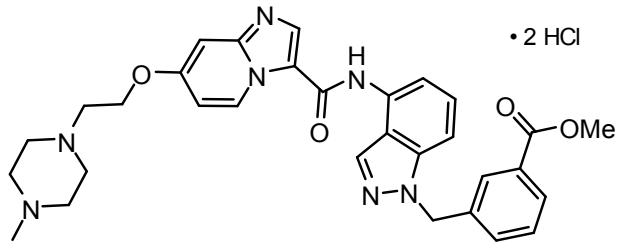
7-(2-metoxietoxi)-N-(3-metilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A un frasco se agregó 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (Ejemplo 93; 0.026 g, 0.0521 mmol) seguido de metilamina (0.972 mL, 7.81 mmol, 33% en EtOH) y la mezcla se selló y calentó hasta 50ºC con agitación durante 8 horas. Se agregó metilamina adicional (0.972 mL, 7.81 mmol) y la mezcla se agitó a 50ºC durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente mediante TLC preparativa (10% de $MeOH/CH_2Cl_2$), proporcionando 0.014 g (54%) del producto como un polvo tostado. MS (ES+APCI) m/z = 499 (M+H).

Ejemplo 96

Diclorhidrato de 3-((4-(7-(2-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo



Paso A: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: A una lechada de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (1.0 g, 3.46 mmol) y 3-(bromometil)benzoato de metilo (1.59 g, 6.92 mmol) y CH_3CN (12 mL) se agregó 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.697 mL, 3.46 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (40 mL) y EtOAc (70 mL). Las capas se mezclaron y separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 1.04 g (68%) del producto como un sólido amarillo/anaranjado.

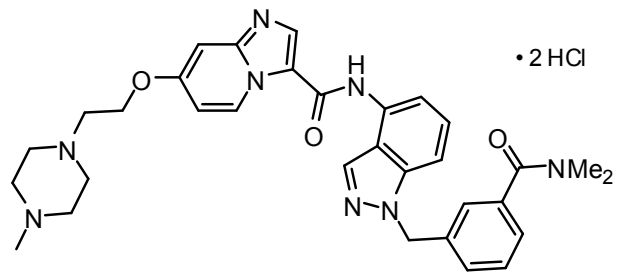
Paso B: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se enfrió una suspensión de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (1.00 g, 2.29 mmol) y MeOH (45 mL) hasta 0ºC. Se agregó polvo de zinc (0.748 g, 11.4 mmol) seguido de NH_4Cl acuoso saturado (23 mL). La mezcla se agitó a 0ºC durante 2 horas, luego se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 horas adicionales. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. Al filtrado se agregó NH_4OAc acuoso saturado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado seguido de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y

concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columnas (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0.398 g (61%) del compuesto del título como una espuma anaranjada pegajosa.

Paso C: Preparación de diclorhidrato de 3-((4-(7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo: Se calentó una mezcla de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0.09578 g, 0.2933 mmol) y NMP (1.5 mL) para proporcionar una solución homogénea y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.04277 mL, 0.2737 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregó 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo (0.055 g, 0.1955 mmol) como una solución NMP (1.5 mL) y la mezcla se calentó hasta 80ºC y se agitó durante 4 horas. La mezcla se disolvió en MeOH y se concentró. El residuo se disolvió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na_2SO_4. El material bruto se purificó por cromatografía en columnas (15% de MeOH/CH_2Cl_2 agregando 1% de NH_3/MeOH 7N) para proporcionar 3-((4-(7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)benzoato de metilo como la base libre. Este material se disolvió en MeOH (3.0 mL) y $CHCl_3$ (1.0 mL), y se agregó HCl (1.955 mL, 3.910 mmol, 2.0M Et_2O) y la mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró. El sólido resultante se lavó con Et_2O y luego con hexanos y se secó al vacío para proporcionar 0.085 g (64%) del compuesto del título. MS (ES+APCI) m/z = 568 (M+H-2HCl).

Ejemplo 97

Diclorhidrato de N-(1-(3-dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-(clorometil)-N,N-dimetilbenzamida: Una solución de dimetilamina (2.91 mL, 5.82 mmol, 2.0M THF), NEt_3 (0.885 mL, 6.35 mmol) y CH_2Cl_2 30 mL se enfrió hasta 0ºC. Se agregó cloruro de 3-(clorometil)benzoílo (1.0 g, 5.29 mmol) como una solución CH_2Cl_2 (3 mL) y la solución se agitó a 0ºC durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se lavó con HCl 1N seguido de salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto se purificó por cromatografía en columnas (EtOAc) para proporcionar 0.745 g (71%) del producto como un aceite incoloro.

Paso B: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida: A un matraz se agregó 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0.500 g, 1.73 mmol) y CH_3CN (6 mL) seguido de 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.523 ml, 2.59 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se agregó 3-(clorometil)-N,N-dimetilbenzamida (0.479 g, 2.42 mmol) como una solución de CH_3CN (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró y diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (60 mL). Las capas se mezclaron y separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (EtOAc) para proporcionar 0.567 g (72%) del producto deseado como una espuma anaranjada.

Paso C: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida: Se enfrió una solución de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-

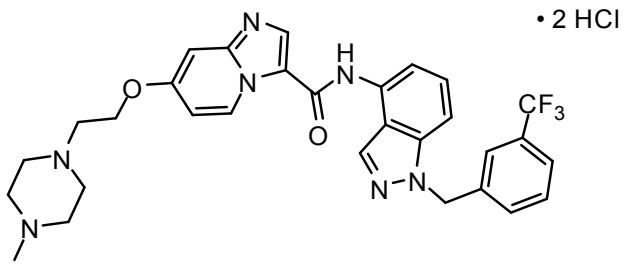
N,N-dimetilbenzamida (0.400 g, 0.888 mmol) y MeOH (8.8 mL) hasta 0ºC. Se agregó polvo de zinc (0.290 g, 4.44 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos, seguido de la adición gota a gota de NH_4Cl acuoso saturado (9 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos a 0ºC y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. Al filtrado se agregó NH_4OAc acuoso saturado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (2 a 20% de IPA/$CHCl_3$) para proporcionar 0.160 g (61%) del compuesto del título como un sólido anaranjado/amarillo.

Paso D: Preparación de diclorhidrato de N-(1-(3-dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una solución de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida (0.15 g, 0.51 mmol) y THF (1.0 mL) se enfrió hasta -5ºC en un baño de agua/salmuera, luego se agregó gota a gota LHMDS (0.48 ml, 0.48 mmol, 1.0M THF) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, durante lo cual se formó una emulsión oscura. Se agregó gota a gota 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0.080 g, 0.24 mmol) como una solución de THF (1.0 mL). La reacción se agitó a -5 hasta 0ºC durante 1 hora, luego se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo bruto se suspendió en Et_2O con agitación vigorosa y luego se filtró a través de un filtro de nailon proporcionando el producto bruto con >90% de pureza (0.083 g). El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (5 a 20% de MeOH/CH_2Cl_2 usando 5% de

NH_4OH/MeOH). Las fracciones se concentraron y el producto se disolvió en CH_2Cl_2 y luego se filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar N-(1-(3-dimetilcarbamoil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido anaranjado pálido (0.060 g). Este producto se disolvió en MeOH (2.4 mL) y luego se agregó (2.41 mL, 4.81 mmol, Et_2O 2.0M). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró. El sólido resultante se lavó con Et_2O y hexanos y se secó al vacío para proporcionar 0.050 g (31%) del producto del título como un polvo pardo pálido. MS (ES+APCI) m/z = 581 (M+H-2HCl).

Ejemplo 98

Diclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-3(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol: A una lechada de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0.410 g, 1.42 mmol) y CH_3CN (7.0 mL) se agregó 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (0.261 mL, 1.70 mmol) y la solución se enfrió hasta 0ºC. Se agregó 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.372 mL, 1.84 mmol) y la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente donde se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró y diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (75 mL). Las capas se mezclaron y separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto bruto se pasó a

través de un tapón de gel de sílice con 20% de EtOAc/hexano para proporcionar 0.542 g (85%) del producto como un aceite anaranjado/amarillo oscuro.

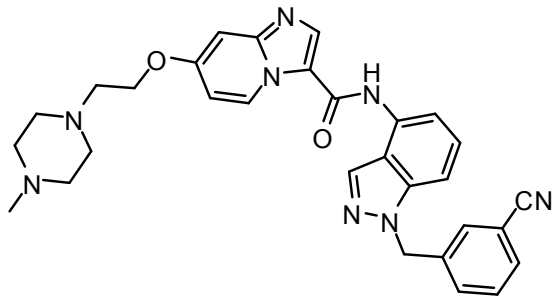
Paso B: Preparación de 1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina: A un matraz de fondo redondo se agregó 3-yodo-4-nitro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol (0.540 g, 1.21 mmol) y MeOH (12 mL). Se agregó polvo de zinc (0,395 g, 6,04 mmol) seguido de NH_4Cl acuoso saturado (12 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc (30 mL). Se agregó NH_4OAc acuoso saturado (25 mL) al filtrado y la mezcla se concentró para retirar los solventes orgánicos. Luego se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 mL 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa de 1 mm usando 5% de MeOH/CH_2Cl_2 para proporcionar 0.120 g (34 %) del producto como un aceite anaranjado/amarillo oscuro.

Paso C: Preparación de diclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-3(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución de 1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina (0.053 g, 0.18 mmol) en THF (1.1 mL) se enfrió hasta -10ºC en un baño de hielo/sal. Se agregó LiHMDS (0.19 mL, 0.19 mmol, 1.0M THF) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución oscura se agregó una solución de THF (1.1 mL) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0.030 g, 0.090 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta 0ºC donde se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con $CHCl_3$. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (1 mm, 10% de

MeOH/CH_2Cl_2) agregando 1% de NH_3 (7N MeOH) para proporcionar 0.026g del compuesto del título como la base libre como un sólido tostado. El sólido se suspendió en Et_2O y se filtró y el sólido se lavó con Et_2O y hexanos. El material se disolvió en MeOH (2.0 mL) y se agregó HCl (0.90 mL, 1.8 mmol, Et_2O 2.0M). La solución se agitó durante 2 horas formando una suspensión blanca. La mezcla se filtró a través de un filtro de polipropileno para aislar los sólidos. Los sólidos se lavaron con Et_2O seguidos de hexanos y se secaron al vacío para proporcionar 0.026 g (44%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. MS (ES+APCI) m/z = 578 (M+H-2HCl).

Ejemplo 99

N-(1-(3-cianobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo. Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 3-(bromometil)benzonitrilo.

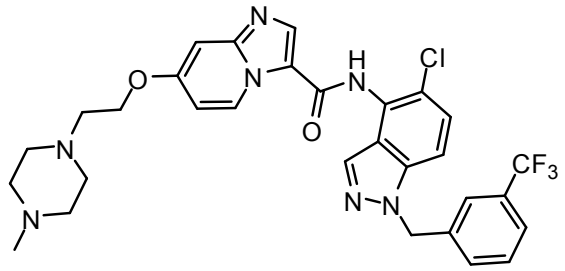
Paso B: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo: Una lechada de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo (0.200 g, 0.495 mmol) y MeOH (10.0 mL) se enfrió hasta 0ºC, luego se agregó polvo de Zn (0.162 g, 2.47 mmol) seguido de NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se

diluyó con MeOH y se filtró. El sólido se lavó con CH_2Cl_2 y MeOH. Al filtrado se agregó NH_4OAc acuoso saturado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0.090 g (73%) del producto deseado como un aceite anaranjado.

Paso C: Preparación de N-(1-(3-cianobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A un frasco se agregó 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0.187 g, 0.544 mmol) y NMP (3.0 mL) y la mezcla se calentó hasta volverse homogénea y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0.0793 mL, 0.507 mmol) y la solución oscura se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregó 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)benzonitrilo (0.090 g, 0.362 mmol) como una solución de NMP (3.0 mL) y la mezcla se calentó hasta 75ºC con agitación durante 3 horas. La reacción se equilibró hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y purificó por cromatografía en columnas (15% de MeOH/CH_2Cl_2 agregando 1% de NH_3/MeOH de 7N). El sólido rojo/pardo se suspendió en Et_2O y luego se filtró y el sólido aislado se lavó con Et_2O proporcionando un sólido rojo/pardo pálido que se secó al vacío para proporcionar 0.095 g (42%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 535 (M+H).

Ejemplo 100

N-(5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



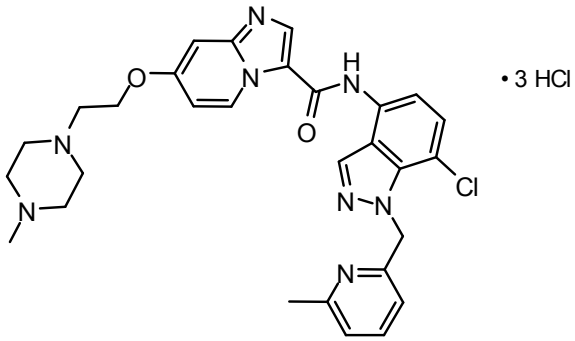
Paso A: Preparación de 5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina: Una solución de 1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina (0.056 g, 0.192 mmol) en THF (1.0 mL) se enfrió hasta -78ºC en N_2. Se agregó H_2SO_4 (0.00512 mL, 0.0961 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó N-clorosuccinimida (0.0257 g, 0.192 mmol) en una porción y la reacción se agitó a -78ºC durante 1 hora. Se agregó carbonato de sodio (0.0204 g, 0.192 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL 3 veces). Luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (40% de EtOAc/hexano) en la cual se observaron dos bandas principales. Se determinó que la banda más alta era el compuesto del título (0.028 g, 44%) y se aisló como un sólido amarillo/verde oscuro.

Paso B: Preparación de N-(5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una solución de 5-cloro-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina (0.024 g, 0.074 mmol) en THF (0.750 mL) se enfrió hasta -10ºC y se agregó LHMDS (0.096 mL, 0.096 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se agregó 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0.049 g, 0.15 mmol) como una solución de THF (0.750 mL). La mezcla se calentó lentamente hasta 0ºC

donde se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante TLC preparativa (1 mm, 10% de MeOH/CH_2Cl_2 con 1% de NH_3 (7N MeOH)). El sólido resultante se suspendió en Et_2O y se filtró y el sólido se lavó con Et_2O y luego finalmente con hexanos para proporcionar el compuesto del título (0.002 g, 4%) como un polvo tostado. MS (ES+APCI) m/z = 612 (M).

Ejemplo 101

Triclorhidrato de N-(7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se enfrió una solución de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (1.00 g, 2.54 mmol) y MeOH (25 mL) hasta 0ºC. Se agregó polvo de zinc (0.829 g, 12.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (25 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas a 0ºC, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado adicional (12.5 mL) y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. Al filtrado se agregó NH_4OAc acuoso saturado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. La

mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columnas (2 a 20% de IPA/CHC_{l3}) para proporcionar 0.428 g (70%) del producto como un sólido anaranjado.

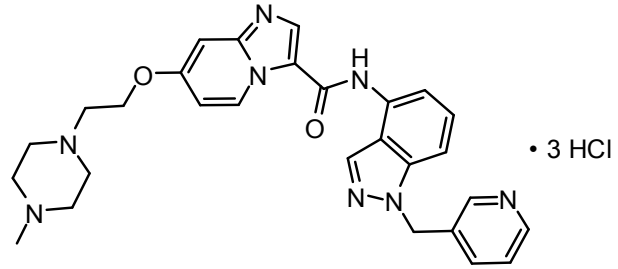
Paso B: Preparación de 7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Una solución de 1-(6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0.390 g, 1.64 mmol) y THF (8.0 mL) se enfrió hasta -78ºC en N_2. Se agregó H_2SO_4 (0.0436 mL, 0.818 mmol) y la suspensión parda resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregó N-clorosuccinimida (0,219 g, 1.64 mmol) en una porción y la reacción se agitó a -78ºC durante 1 hora. Se agregó carbonato de sodio (0.173 g, 1.64 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columnas (5 a 30% de EtOH/hexanos). El producto deseado se encontró en la banda más baja desde de la columna pero se contaminó con succinimida, por lo tanto el producto se disolvió en HCl 0.5N y se extrajo con CHCl3. La fase acuosa se basificó con NaHCO3 y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido anaranjado pálido (0.150 g, 33%).

Paso C: Preparación de triclorhidrato de N-(7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un frasco que contiene 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (0.171 g, 0.550 mmol) y NMP (3.0 mL) se calentó para proporcionar una solución homogénea y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,0803 mL, 0,513 mmol) y la solución oscura se agitó a

temperatura ambiente durante 0.5 horas. Se agregó 7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0.100 g, 0.367 mmol) como una solución de NMP (3.0 mL) y la mezcla se calentó hasta 80ºC con agitación durante la noche. La reacción se equilibró hasta temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con EtOAc (30 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (15% de IPA/$CHCl_3$ agregando 1% de NH_3/MeOH 7N) para proporcionar triclorhidrato de N-(7-cloro-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida. Este producto se disolvió en MeOH (4.0 mL) y CH_2Cl_2 (1.0 mL) y se agregó HCl (3.67 mL, 7.33 mmol, Et_2O 2.0M). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró. Luego se lavó el sólido resultante con Et_2O y finalmente con hexanos y se secó al vacío durante la noche para proporcionar 0.140 g (50%) del compuesto del título. MS (ES+APCI) m/z = 559 (M+H-3HCl).

Ejemplo 102

Triclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol: A un matraz se agregó 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0,300 g, 1.04 mmol) y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (0.315 g, 1.25 mmol) que se suspendieron en CH_3CN (5.0 mL). Se

agregó 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.460 mL, 2.28 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 15 minutos y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con agua seguido de Et_2O y hexanos y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo pardo (0.304 g, 71%), que se usó directamente en el paso siguiente.

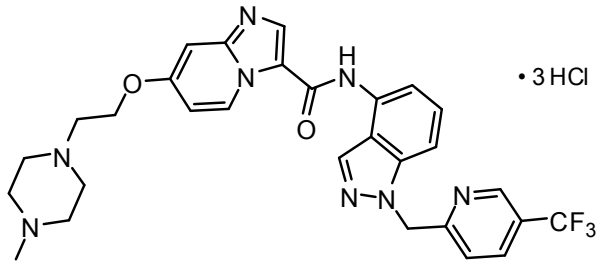
Paso B: Preparación de 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-amina: A un frasco que contiene 3-yodo-4-nitro-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol (0.145 g, 0.381 mmol) se agregó THF (2.4 mL) y MeOH (1.2 mL). A esta solución se agregó polvo de Zn (0.249 g, 3.81 mmol) seguido de HCl (2.54 mL, 7.63 mmol, 3.0 M acuoso). La mezcla se agitó durante 1.0 horas. La mezcla se filtró a través de papel GF/F y los sólidos recogidos se lavaron con $CHCl_3$ (30 mL). Se agregó al filtrado una solución de KOAc acuosa saturada hasta que el pH fue neutro y luego se agregó una solución de sal de Rochelle acuosa saturada. La mezcla se agitó vigorosamente, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columnas (1 a 10% de MeOH/CH_2Cl_2) para proporcionar el producto como un aceite espeso (0.041 g, 47%).

Paso C: Preparación de triclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una solución de 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-amina (0.040 g, 0.18 mmol) en THF (1.1 mL) se enfrió hasta -10ºC en un baño de hielo/sal. Se agregó LiHMDS (0.19 mL, 0.19 mmol, THF 1.0M) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta solución oscura se agregó una solución de THF (1.1 mL) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0.030 g, 0.090 mmol) a 0ºC. La mezcla se calentó lentamente hasta 0ºC donde se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con

solución de $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (1 mm, 15% de MeOH/CH_2Cl_2 con NH_3) para proporcionar 0.028 g de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un polvo tostado. Este material se suspendió en MeOH (4.0 mL) y se agregó HCl (0.90 mL, 1.8 mmol, Et_2O 2.0M). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas y luego se concentró. El sólido se suspendió en Et_2O y se aisló mediante filtración al vacío. El sólido se secó al vacío durante la noche para proporcionar 0.035 g del compuesto del título (62%). MS (ES+APCI) m/z = 511 (M+H-3HCl).

Ejemplo 103

Triclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-metil-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina: Una solución de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (0.400 g, 2.26 mmol) en CH_2Cl_2 (4.4 mL) se enfrió hasta 0ºC y se agregó $SOCl_2$ (0.494 mL, 6.77 mmol) como una solución de CH_2Cl_2 (2.2 mL). La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1 hora y luego agitar durante 1 hora adicional. La reacción se concentró y secó al vacío para proporcionar el producto deseado (0.520 g, 99%) como un aceite oscuro que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso B: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol: A un matraz de fondo redondo se agregó 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0.580 g, 2.01 mmol) y CH_3CN (10 mL). Se agregó 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (0.890 mL, 4.41 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se agregó clorhidrato de 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina (0.512 g, 2.21 mmol) como una solución de CH_3CN (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) y EtOAc (60 mL). Las capas se mezclaron y separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (50% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0.490 g (54 %) del producto como un sólido anaranjado.

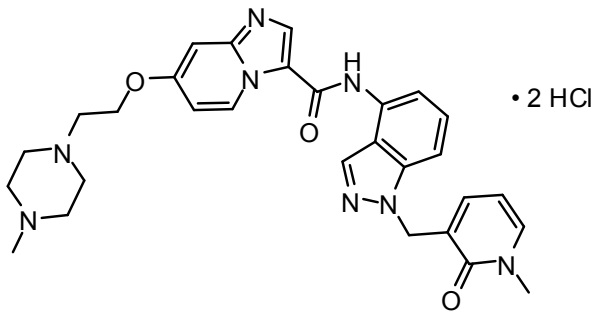
Paso C: Preparación de 1-((5-trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A una solución de 3-yodo-4-nitro-1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol (0.464 g, 1.04 mmol) en MeOH (10 mL) a 0ºC se agregó polvo de Zn (0.339 g, 5.18 mmol) seguido de NH_4Cl acuoso saturado (10 mL). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. Se agregó NH_4OAc acuoso saturado al filtrado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columnas (25 a 100% de EtOAc/hexano) para proporcionar 0.230 g (76%) del producto deseado como un aceite anaranjado/amarillo.

Paso D: Preparación de triclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:
A una solución de cloruro de litio del ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)etoxi)imidazo[1,2-

a]piridin-3-carboxílico (0.0653 g, 0.188 mmol) en DMA seco (2.0 mL) a 0 ºC se agregó POCl3 (0.0345 mL, 0.376 mmol) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 30 minutos. Se agregó 1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0.055 g, 0.188 mmol) como una solución de DMA (1.0 mL) y la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se agregó LiOH 2M (2.5 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con $CHCl_3$ (20 mL) y con $NaHCO_3$ acuoso saturado y las capas se mezclaron y separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con $CHCl_3$ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto se purificó por TLC preparativa (15% de MeOH/$CH2C_{l2}$ agregando 1% de NH_3/MeOH 7N) para proporcionar 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido tostado (0.028 g). El sólido se disolvió en MeOH (2.0 mL) y se agregó HCl (1.88 mL, 3.76 mmol, 2.0M en Et_2O). La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se concentró. El sólido resultante se lavó con Et_2O y finalmente con hexanos y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.032 g, 24%). MS (ES+APCI) m/z = 579 (M+H-3HCl).

Ejemplo 104

Diclorhidrato de N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se agregó 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona (0.54 g, 4.4 mmol) a CCl_4 (100 mL). Se agregaron N-bromosuccinimida (0.78 g, 4.4 mmol) y peróxido de benzoílo (0.11 g, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió, filtró y concentró. El residuo se suspendió en Et_2O (10 mL) y se filtró para proporcionar 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.29 g, 32% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se reaccionó 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0.38 g, 1.3 mmol) con K_2CO_3 (0.36 g, 2.6 mmol) en DMF (4 mL) durante 15 minutos. Se agregó 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.28 g, 1.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL), filtró y concentró. El residuo se dividió entre $CHCl_3$ y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc (8 mL), se agitó durante 20 minutos y luego se filtró para proporcionar 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.27 g, 50% de rendimiento) como un sólido.

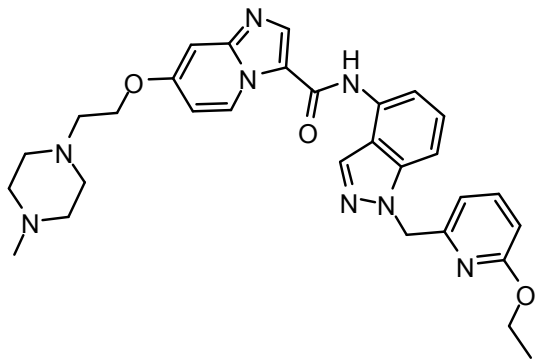
Paso C: Preparación de 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se agregó 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.26 g, 0.63 mmol) a MeOH (6 mL) y se enfrió hasta 0ºC. Se agregó zinc (0.21 g, 3.2 mmol) a la mezcla de reacción. Se agregó gota a gota NH_4Cl acuoso staurado (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción

se diluyó con MeOH (50 mL), se agitó durante 5 minutos y se filtró. El filtrado se diluyó con NH_4OAc saturado y el MeOH se retiró al vacío. La mezcla acuosa se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.12 g, 71% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Preparación de diclorhidrato de N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agregó ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.072 g, 0.21 mmol) a DMA (1 mL) y se enfrió hasta 0ºC. Se agregó oxicloruro de fósforo (0.038 mL, 0.41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0.035 g, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y luego se suspendió en LiOH 2 M (2 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y luego se diluyó con CHCl3 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con $CHCl_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (1:6 2.3 M NH_3 en MeOH:CH_2Cl_2), se agregó a MeOH (2 mL) y reaccionó con HCl (2 M en Et_2O, 2 mL). La mezcla se agitó durante 60 minutos y luego se concentró. Los sólidos resultantes se suspendieron en Et_2O y se filtraron para proporcionar diclorhidrato de N-(1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.035 g, 41% de rendimiento) como un sólido. MS (ES+APCI) m/z = 541 (M+H-2HCl).

Ejemplo 105

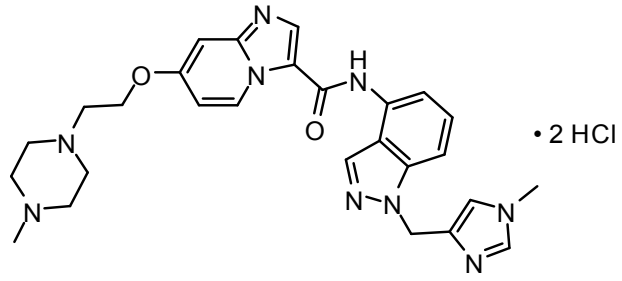
N-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 1-(bromometil)-3-metoxibenceno. MS (ES+APCI) m/z = 555 (M+H).

Ejemplo 106

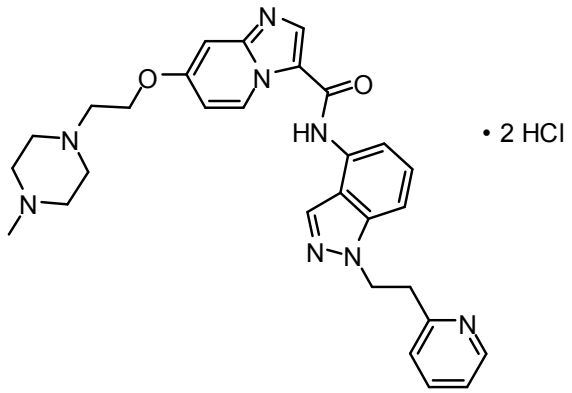
Diclorhidrato de N-(1-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 104, reemplazando clorhidrato de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 4-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol. MS (ES+APCI) m/z = 514 (M+H).

Ejemplo 107

7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

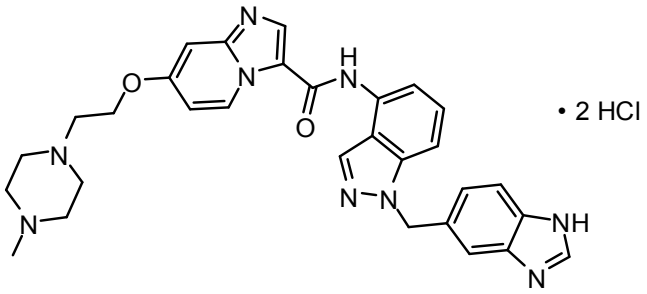


Paso A: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol: Se agregó 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametil-guanidina (0.48 mL, 2.4 mmol) a la mezcla de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (0.30 g, 1.0 mmol) y bromhidrato de 2-(2-bromoetil)piridina (0.30 g, 1.1 mmol) en CH_3CN (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con H_2O (35 mL), se agitó durante 30 minutos y luego se extrajo con $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar 3-yodo-4-nitro-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol (0.14 mg, 34%) como un sólido.

Paso B: Diclorhidrato de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 104, Pasos C-E, reemplazando 3-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con 3-yodo-4-nitro-1-(2-(piridin-2-il)etil)-1H-indazol. MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

Ejemplo 108

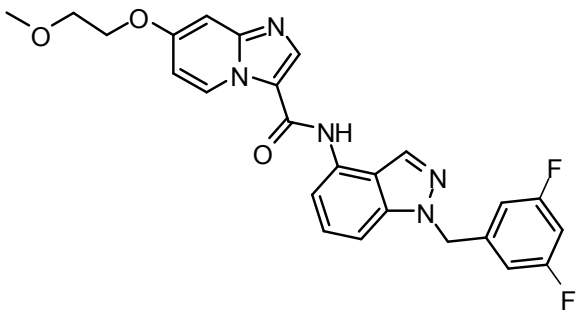
Diclorhidrato de N-(1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 104, reemplazando 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona con una mezcla de 5-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo y 6-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ES+APCI) m/z = 550 (M+H).

Ejemplo 109

N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-indazol: A una solución de 4-nitro-1H-indazol (0.200 g, 1.226 mmol) en acetona (3 mL) enfriada hasta 0ºC, se agregó KOH (0.103 g, 1.839 mmol). Luego de 15 minutos a 0ºC, se agregó 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (0.173 mL, 1.349 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (5-

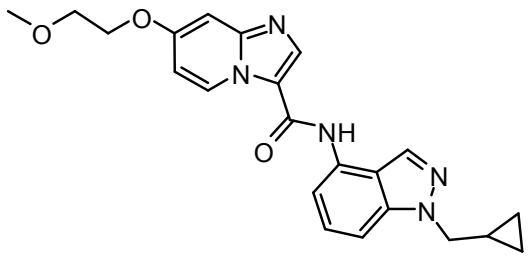
25% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-indazol (0.142 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Paso B: 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-(2,4-difluorobencil)-4-nitro-1H-indazol (0.142 g, 0.491 mmol), cloruro de amonio (0.,013 g, 0.245 mmol) en EtOH/agua 4:1 v/v (5 mL) con hierro (0.274 g, 4.91 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc/agua, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró de nuevo para proporcionar 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina (0.096 mg, 75% de rendimiento) como un aceite ámbar.

Paso C: N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se suspendieron ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.070 g, 0.296 mmol) y una solución 2M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0.163 mL, 0.326 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) con una cantidad catalítica de DMF. La mezcla se agitó por unos pocos minutos y luego se trató con 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina (0.084 g, 0.326 mmol) como una solución en alrededor de 1 mL de cloruro de metileno, seguido de la adición de diisopropiletilamina (0.062 mL, 0.356 mmol). Luego de agitar la mezcla durante la noche, el residuo se agitó en cloruro de agua/metileno y los sólidos suspendidos se recogieron por filtración para proporcionar N-(1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.070 g, 50% de rendimiento). MS (APCI) m/z = 478 (M+H).

Ejemplo 110

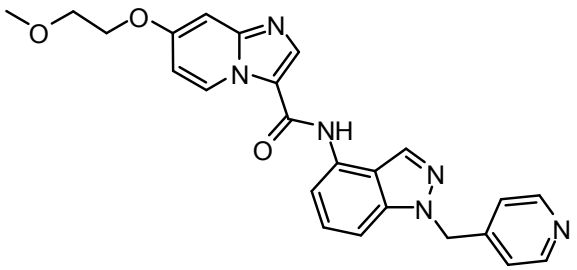
N-(1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 406 (M+H).

Ejemplo 111

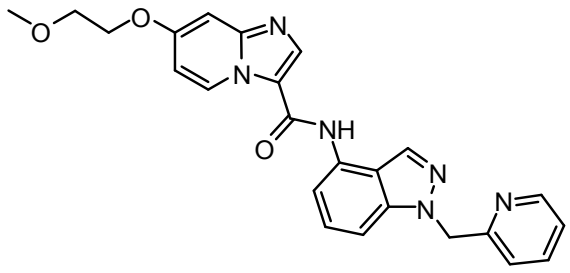
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 443 (M+H).

Ejemplo 112

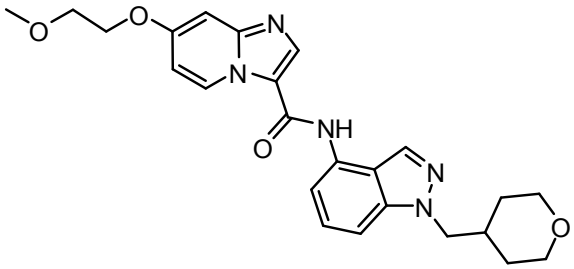
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 443 (M+H).

Ejemplo 113

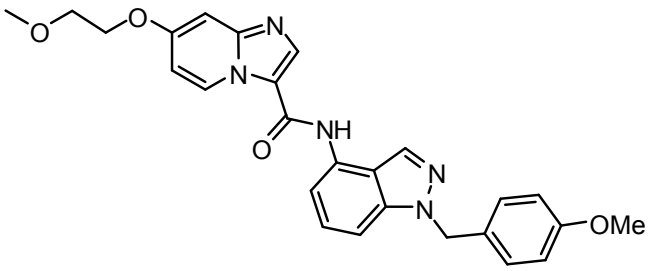
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 450 (M+H).

Ejemplo 114

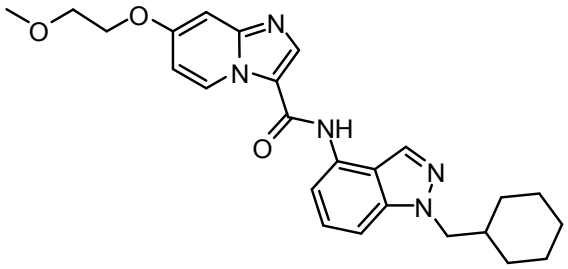
N-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 472 (M+H).

Ejemplo 115

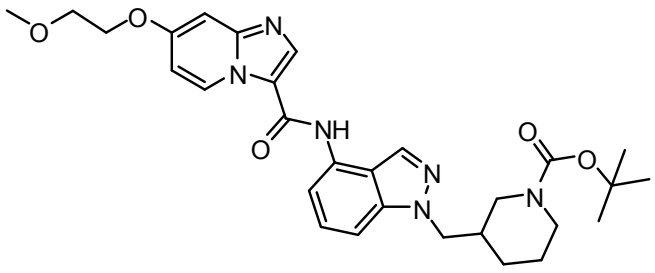
N-(1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 448 (M+H).

Ejemplo 116

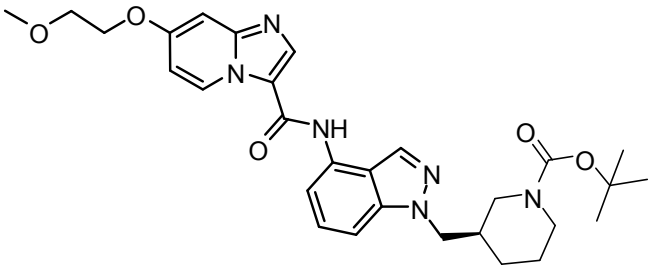
3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI) m/z = 549 (M+H).

Ejemplo 117

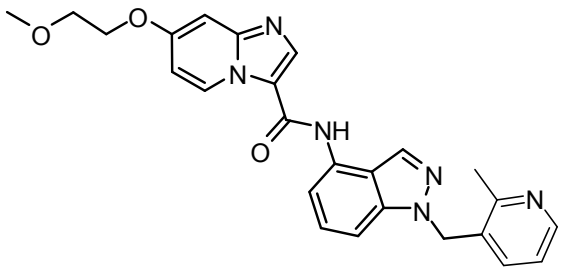
3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo. MS (APCI) m/z = 549 (M+H).

Ejemplo 118

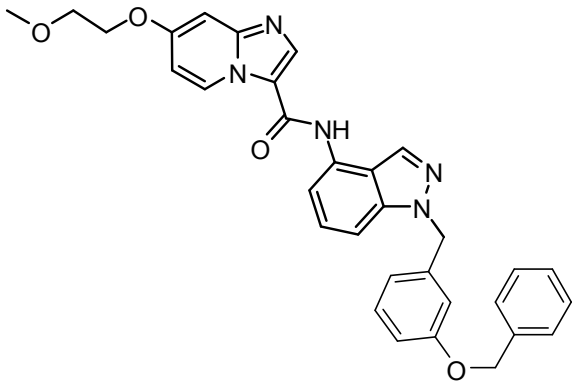
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((2-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-((2-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 457 (M+H).

Ejemplo 119

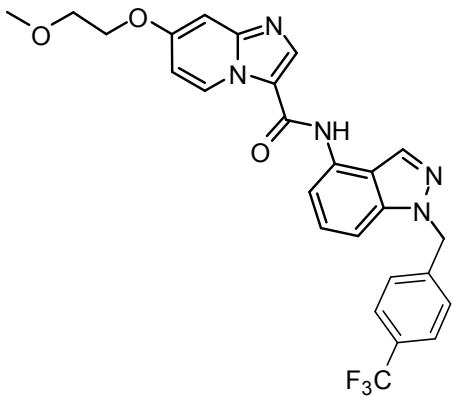
N-(1-(3-benciloxi)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(3-benciloxi)bencil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 548 (M+H).

Ejemplo 120

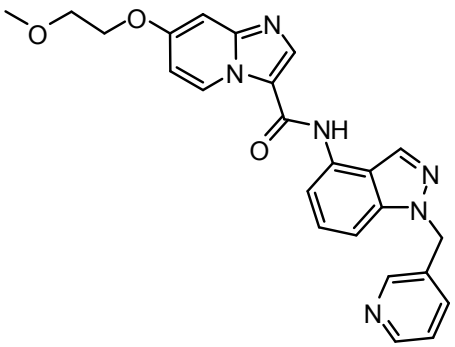
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(4-trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(4-(trifluorometil)bencil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 510 (M+H).

Ejemplo 121

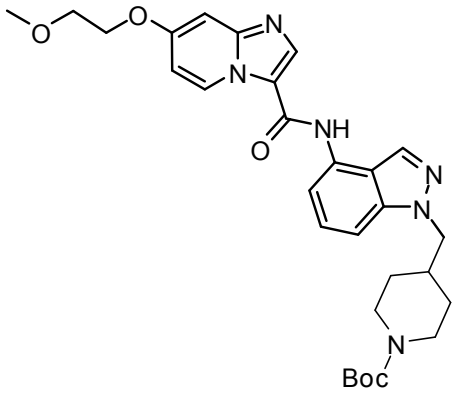
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 443 (M+H).

Ejemplo 122

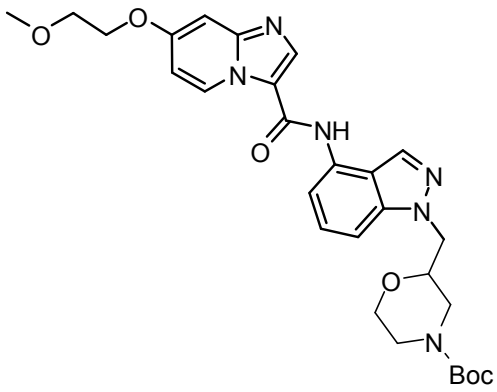
4-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 4-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI) m/z = 549 (M+H).

Ejemplo 123

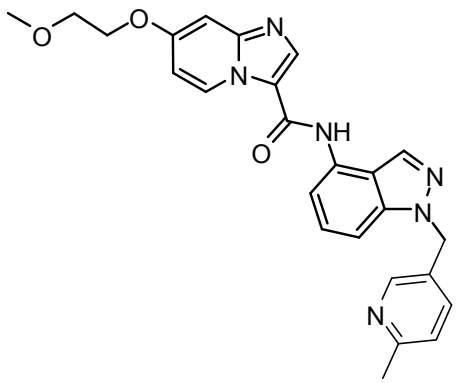
2-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)morfolin)-4-carboxilato de terc-butilo



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 2-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo. MS (APCI) m/z = 551 (M+H).

Ejemplo 124

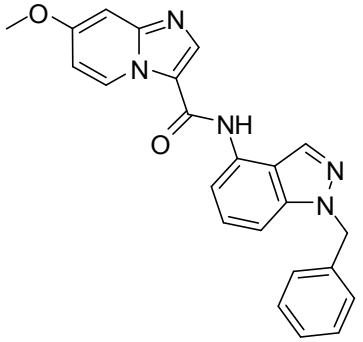
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina en el Paso C con 1-((6-metilpiridin-3-il)-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 457 (M+H).

Ejemplo 125

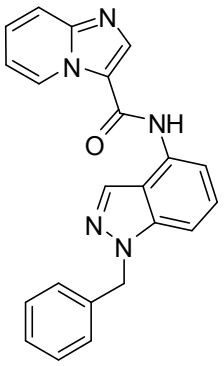
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido 7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI) m/z = 398 (M+H).

Ejemplo 126

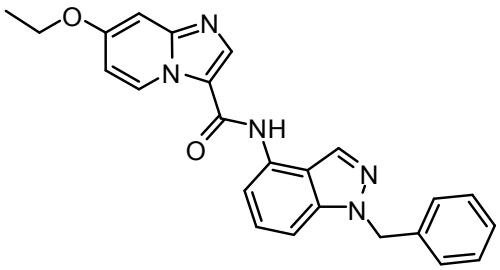
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI) m/z = 368 (M+H).

Ejemplo 127

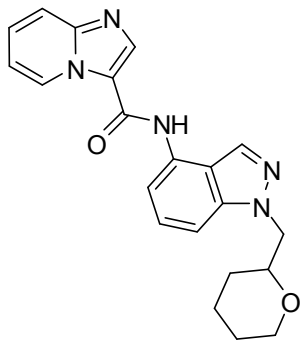
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido 7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-bencil-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI) m/z = 412 (M+H).

Ejemplo 128

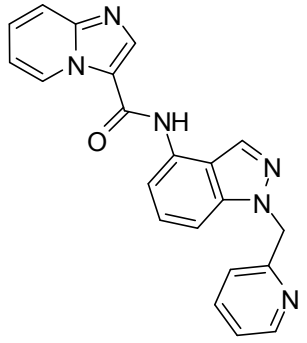
N-(1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI) m/z = 376 (M+H).

Ejemplo 129

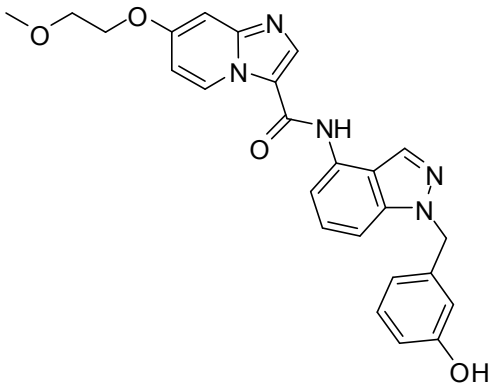
N-(1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico y 1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indazol-4-amina, respectivamente. MS (APCI) m/z = 369 (M+H).

Ejemplo 130

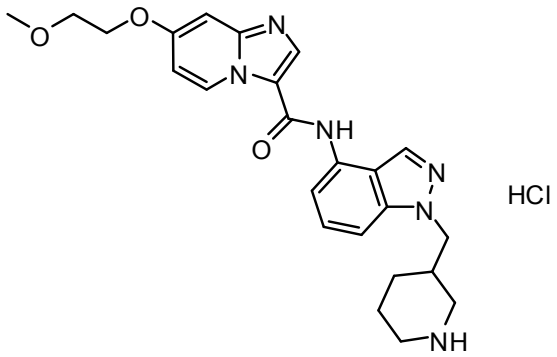
N-(1-(3-hidroxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Una solución de N-(1-(3-(benciloxi)bencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.022 g, 0.040 mmol) en MeOH (2 mL) se purgó con Argón, se trató con 10% de paladio sobre carbono (0.002 g), se purgó con más Argón y luego se unió a un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con MeOH, se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (1-3% de MeOH en DCM) para proporcionar N-(1-(3-hidroxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.003 g, 18% de rendimiento) como un aceite beige. MS (APCI) m/z = 458 (M+H).

Ejemplo 131

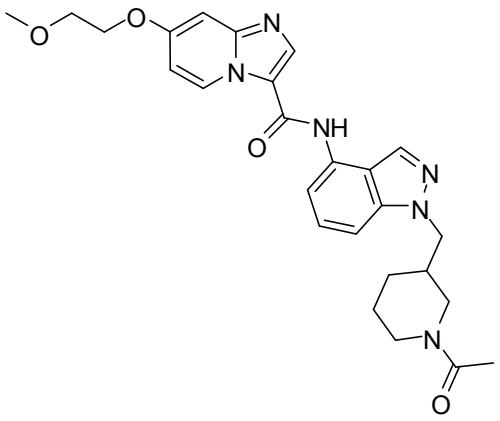
Clorhidrato de 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se trató una solución de 3-((4-(7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.056 g, 0.10 mmol) en DCM (1 mL) con ácido clorhídrico 4N en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró para proporcionar clorhidrato de 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0.0046 g, 93% de rendimiento) como un aceite pardo. MS (APCI) m/z = 449 (M+H).

Ejemplo 132

N-(1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: 3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-nitro-1H-indazol (0.200 g, 1.23 mmol) en DMA (3 mL) se agregó 60%

de hidruro de sodio (0.074 g, 1.84 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se agregó 3-(tosiloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.544 g, 1.47 mmol). La mezcla se calentó a 100ºC durante la noche, se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en DCM) para proporcionar 3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.176 g, 40% de rendimiento) como una goma amarilla.

Paso B: 4-Nitro-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol: Se trató una solución de 3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.118 g, 0.327 mmol) en DCM (1.6 mL) con ácido trifluoroacético (0.4 mL) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 horas. El solvente se concentró y la goma resultante se secó a alto vacío para proporcionar 4-nitro-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol (0.108 g, 92% de rendimiento) como un aceite pardo.

Paso C: 1-(3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona: Se trató una solución de 4-nitro-1-(piperidin-3-ilmetil)-1H-indazol (0.050 g, 0.139 mmol), trietilamina (0.097 mL, 0.699 mmol) en DCM (1 mL) con anhídrido acético (0.0158 mL, 0.168 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con DCM, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona) y se concentró para proporcionar 1-(3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanon (0.022 g, 52% de rendimiento) como un aceite amarillo.

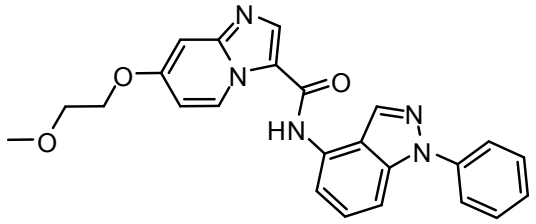
Paso D: 1-(3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona: Una solución de 1-(3-((4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona (0.022 g, 0.073 mmol) en MeOH (1 mL) se purgó con Argón, se trató con 10% de paladio sobre carbono (0.002 g), se purgó con más Argón y luego se unió a un globo de hidrógeno.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con MeOH y se concentró para dar 1-(3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona (0.020 g, 100% de rendimiento) como un aceite ámbar.

Paso E: N-(1-((1-acetilpiperidin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-(3-((4-amino-1H-indazol-1-il)metil)piperidin-1-il)etanona. MS (APCI) m/z = 491 (M+H).

Ejemplo 133

7-(2-metoxietoxi)-N-(1-fenil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: 4-Nitro-1-fenil-1H-indazol: Se agitó una mezcla de 2,6-dinitrobenzaldehído (0.200 g, 1.020 mmol) e hidrazina de fenilo (0.120 mL, 1.224 mmol) en EtOH (1.5 mL) y ácido acético (0.15 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución roja resultante se concentró y el residuo rojo se disolvió en EtOH (20 mL) y se trató con una solución de hidróxido de potasio (0.224 g, 4.0 mmol) en agua (2 mL). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró a un sólido negro, se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1N (50 mL 3 veces), bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 mL), salmuera (25 mL), se secó (papel de filtroseparador de fases tratado con silicona), se concentró hasta un sólido pardo y luego se purificó sobre gel de sílice (10-50% de

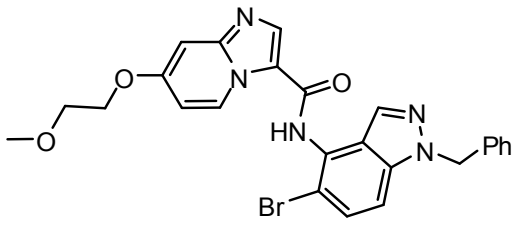
EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-nitro-1-fenil-1H-indazol (0.140 g, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

Paso B: 1-fenil-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 4-nitro-1-fenil-1H-indazol (0.140 g, 0.585 mmol), cloruro de amonio (0.016 g, 0.293 mmol) en EtOH/agua 4:1 v/v (5 mL) con hierro (0.327 g, 5.85 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc/agua, se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró de nuevo para proporcionar 1-fenil-1H-indazol-4-amina (0.071 g, 58% de rendimiento) como un sólido beige.

Paso C: 7-(2-metoxietoxi)-N-(1-fenil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-fenil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 428 (M+H).

Ejemplo 134

N-(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (0.404 g, 1.595 mmol), cloruro de amonio (0.043 g, 0.798 mmol) en EtOH/agua 4:1 v/v (10 mL) con hierro (0.891 g, 15.95 mmol) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se absorbió en EtOAc/agua, se

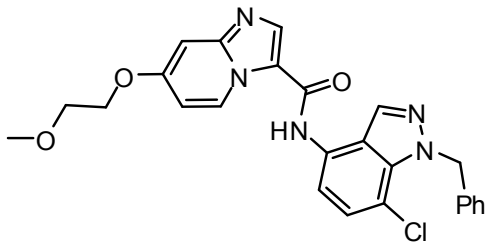
filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y se concentró de nuevo para proporcionar 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.353 mg, 99% de rendimiento).

Paso B: 1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.087 g, 0.39 mmol) en DMF (2 mL) con N-bromosuccinimida (0.069 g, 0.39 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se concentró y purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-amina (0.005 g, 4% de rendimiento).

Paso C: N-(1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-5-bromo-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 522 (M+2H).

Ejemplo 135

N-(1-bencil-7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



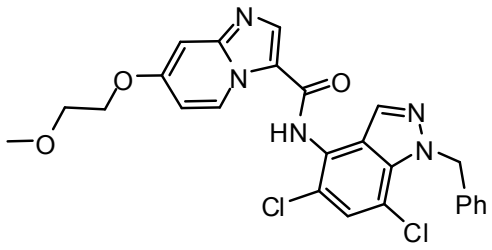
Paso A: 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.080 g, 0.36 mmol) en DMF (2 mL) con N-clorosuccinimida (0.053 g, 0.39 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con

silicona), se concentró y purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-benil-5-cloro-1H-indazol-4-amina (0.035 g, 38% de rendimiento).

Paso B: N-(1-bencil-7-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-7-cloro-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 476 (M+H).

Ejemplo 136

N-(1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

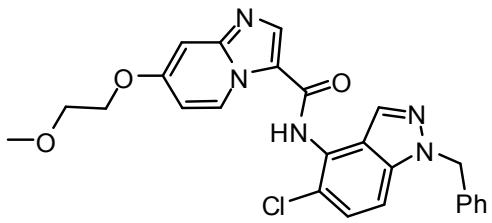


Paso A: 1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.080 g, 0.36 mmol) en DMF (2 mL) con N-clorosuccinimida (0.053 g, 0.39 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se concentró y purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-amina (0.008 g, 9% de rendimiento).

Paso B: N-(1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-5,7-dicloro-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 510 (M+).

Ejemplo 137

N-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

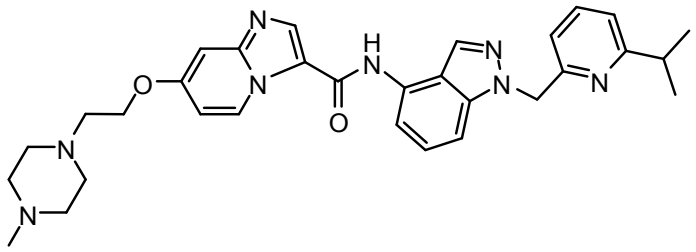


Paso A: 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina: Se trató una solución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.080 g, 0.36 mmol) en DMF (2 mL) con N-clorosuccinimida (0.053 g, 0.39 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (papel de filtro separador de fases tratado con silicona), se concentró y purificó sobre gel de sílice (10-50% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina (0.035 g, 38% de rendimiento).

Paso B: N-(1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-bencil-5-cloro-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 476 (M+).

Ejemplo 138

N-(1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 6-cloropicolinato de etilo: Al ácido 6-cloropicolínico (5.01 g, 31.8 mmol) en EtOH (100 mL) se agregó HCl concentrado (6 mL, 78 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante la noche, se enfrió hasta tempratura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se agregó solución acuosa de NaOH (2M) hasta pH = 8. La capa acuosa se extrajo luego con DCM. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, secaron (Na_2SO_4) y concentraron a presión reducida para dar el producto deseado (85%).

Paso B: Preparación de 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo: Se cargó un primer matraz con 1,4-dioxano/H_2O (50 mL/10 mL). El matraz se enfrió hasta 0ºC y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un segundo matraz se cargó con 6-cloropicolinato de etilo (4.200 g, 22.63 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (4.353 g, 29.42 mmol), K_2CO_3 (4.378 g, 31.68 mmol), diacetoxipaladio (0.1524 g, 0.6789 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0.6959 g, 1.358 mmol). El matraz se evacuó también con vacío y se volvió a llenar con N_2 3 veces. La solución dioxano/H_2O desgasificado fría se agregó al segundo matraz que se evacuó con vacío y se volvió a llenar con argón cinco veces. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 80 ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta tempratura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto deseado, que se usó sin purificación adicional.

Paso C: Preparación de 6-isopropilpicolinato de etilo: A 6-(prop-1-en-2-il)picolinato de etilo (4.63 g, 24.2 mmol) en EtOH (50 mL) se agregó Pd/C (0.61 g, 0.573 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno e hidrógeno tres veces cada uno. Un globo de hidrógeno se aplicó a la reacción durante tres horas. La reacción se purgó luego con nitrógeno, se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOH (100 mL). El solvente se retiró a presión reducida para dar el producto deseado (93%).

Paso D: Preparación de (6-isopropilpiridin-2-il)metanol): A 6-isopropilpicolinato de etilo (4.63 g, 24.0 mmol) en THF (50 mL) a 0ºC se agregó LAH (0.909 g, 24.0 mmol). El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se inactivó cuidadosamente con sulfato de sodio decahidratado. La mezcla de reacción se filtró luego a través de Celite® y se lavó con Et_2O (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (86%).

Paso E: Preparación de clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridin: A (6-isopropilpiridin-2-il)metanol (3.13 g, 20.7 mmol) en DCM (20 mL) a 0ºC se agregó dicloruro sulfuroso (12.3 g, 104 mmol). El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. El solvente se retiró a presión reducida para dar el producto deseado (98%).

Paso F: Preparación de 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol: A 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (4.91 g, 20.3 mmol) en DMF (50 mL) se agregó clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina (4.18 g, 20.3 mmol) y K_2CO_3 (8.41 g, 60.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo luego se diluyó con EtOAc (100 mL). La suspensión resultante se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y purificaron por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:2) para dar el producto deseado (67%).

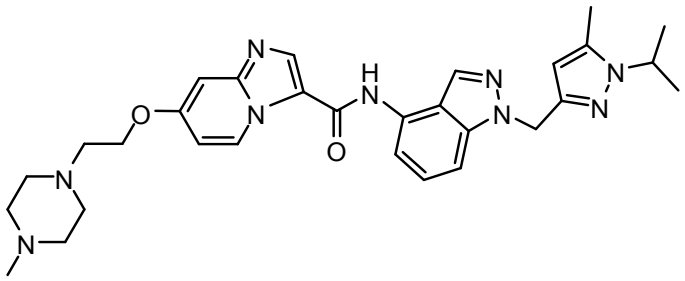
Paso G: Preparación de 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A 3-bromo-1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (2.10 g, 5.60 mmol) en EtOH (30 mL) se agregó $Pd(OH)_2/C$ (1.21 g, 1.72 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N_2 y H_2 tres veces cada uno. La reacción se cargó luego con H_2 a 45 psi. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se filtró a través de Celite®. El Celite® se lavó con EtOH (200 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:2) para dar el producto deseado (68%).

Paso H: Preparación de 1 N-(1-((6-isopropilpiridin-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 (188 mg, 0.595 mmol) se agregó NMP (5 mL, destilado sobre horno con $MgSO_4$ secado directamente en el matraz de 25 mL cargado con sal de litio). Se usó una pistola de calor para disolver el material de partida. El matraz se enfrió hasta 0ºC y se agregó gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (94.2 µL, 0.590 mmol). Se retiró el baño de frío luego de que se completó la adición y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se volvió de una solución clara a levemente turbia. Se agregó 1-((6-isopropilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (120 mg, 0.451 mmol) en una porción a la mezcla de reacción y la reacción se calentó hasta 88ºC durante 5 horas. NMP se retiró mediante destilación al vacío (a la misma temperatura de baño) hasta que la mezcla de reacción se volvió un aceite espeso. Se agregó NaOH (1.8 mmol) en H_2O (10 mL) al aceite espeso y la solución se agitó a 80ºC durante 30 minutos. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y el pH de la solución oscura se ajustó hasta pH 12 a 13 con NH_4Cl saturado. La solución se enfrió hasta 0ºC y se agregó H_2O (20 mL). Se continuó la agitación durante 30 minutos, durante lo cual los sólidos se precipitaron

fuera de la solución. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y H_2O. El sólido resultante se disolvió en DCM, se secó (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se trituró con MTBE para dar el producto final (15%). MS (ES+APCI) m/z = 553.1 (M+H).

Ejemplo 139

N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A 2,4-dioxopentanoato de etilo (20.1 g, 127 mmol) en ácido acético (100 mL) a 0°C se agregó isopropilhidrazina (9.42 g, 127 mmol) gota a gota. El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc/H_2O (300 mL/100 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado (100 mL), H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 1:2) para dar el producto deseado (31%).

Paso B: Preparación de (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol: A 1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (7.68 g, 39.1 mmol) en THF (50 mL) a 0°C se agregó LAH (1.49 g, 39.1 mmol). El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y luego se inactivó cuidadosamente con sulfato de sodio decahidratado. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con

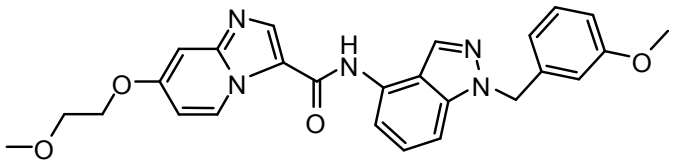
Et_2O (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto deseado (88%).

Paso C: Preparación de clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol: A (1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (5.3 g, 34 mmol) en DCM (20 mL) a 0ºC se agregó dicloruro sulfuroso (20 g, 172 mmol). El baño de frío se quitó y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. El solvente se retiró a presión reducida para dar el producto deseado (99%).

Paso D: Preparación de N-(1-((1-isopropil-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:
Preparado a partir de clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol de acuerdo com el método del Ejemplo 66 (Pasos F a H), reemplazando clorhidrato de 2-(clorometil)-6-isopropilpiridina en el Paso F con clorhidrato de 3-(clorometil)-1-isopropil-5-metil-1H-pirazol. MS (ES+APCI) m/z = 556.1 (M+H).

Ejemplo 140

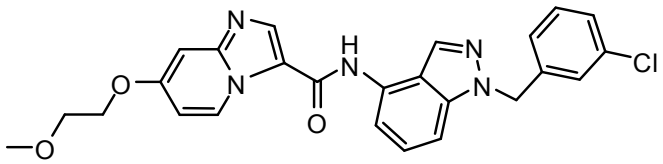
N-(1-(3-metoxibencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno. MS (ES+APCI) m/z = 472.3 (M+H).

Ejemplo 141

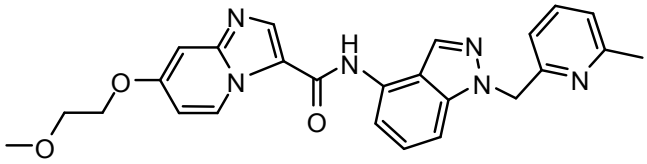
N-(1-(3-clorobencil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 1-(bromometil)-3-clorobenceno. MS (ES+APCI) m/z = 476.2 (M+H).

Ejemplo 142

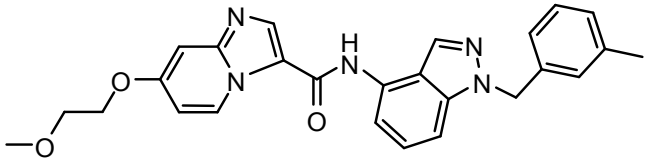
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 2-(bromometil)-6-metilpiridina. MS (ES+APCI) m/z = 457.2 (M+H).

Ejemplo 143

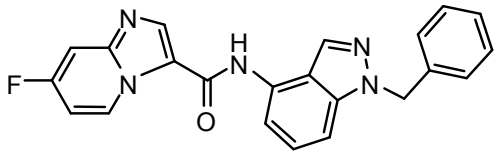
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-(3-metilbencil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 139 a partir de ácido 7-(metoximetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico, 3-yodo-4-nitro-1H-indazol y 1-(bromometil)-3-metilbenceno. MS (ES+APCI) m/z = 456.3 (M+H).

Ejemplo 144

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se agregaron 5-fluoropiridin-2-amina (1 g, 8.92 mmol) y 2,3-dicloro-3-oxopropanoato de etilo (39.6 g, 10.7 mmol, 5% en benceno) a un matraz junto con 75 mL de etanol y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material se purificó sobre gel de sílice usando metanol y acetato de etilo (Rf = 0.4 en 5% de MeOH/acetato de etilo) para proporcionar 110 mg del compuesto deseado como un sólido ceroso, 95% de pureza mediante LC. MS (ES+APCI) m/z = 209.2 (M+H).

Paso B: Preparación de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato: Se agregaron 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0.10 g, 0.48 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0.020 g, 0.48 mmol) a una mezcla de agua, THF y etanol (1:2:1) y se calentaron en un frasco sellado a 65ºC durante 6 horas. El solvente se retiró mediante evaporación giratoria para proporcionar 87 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 181.1 (M+H).

Paso C: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol: Se agregaron 4-nitro-1H-indazol (1.0 g, 6.13 mmol) y carbonato de potasio (1.69 g, 12.3 mmol) a DMF y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (50 mL) y el

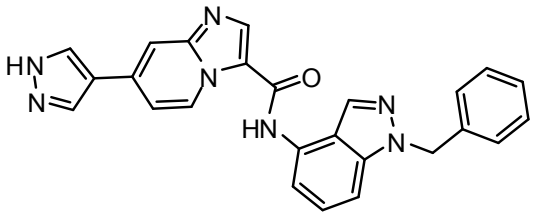
producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. El sólido pardo y bruto se purificó sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo. El primer pico aislado (730 mg) fue el regioisómero de 1-bencilo deseado, como se confirmó mediante NMR.

Paso D: Preparación de 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se trató 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (0.40 g, 1.59 mmol) en etanol/agua 4:1 (10 mL) con cloruro de amonio (0.043 g, 0.79 mmol), seguido de Fe (0) (0.89 g, 15.95 mmol) y se calentó durante 1 hora. Se observó un único producto en HPLC. El solvente se retiró y el residuo se agitó en acetato de etilo y se filtró a través de papel GF/F y se concentró para proporcionar 353 de una goma bruta y anaranjada. MS (ES+APCI) m/z = 224.3 (M+H).

Paso E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agregó ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.083 g, 0.46 mmol) como una suspensión a diclorometano y luego se agregó lentamente dicloruro de oxalilo (0.28 mL, 0.55 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos, luego se agregaron una solución de 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.10 g, 0.46 mmol, anterior, paso D) y N-etil-isopropilpropan-2-amina (0.11 mL, 0.60 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se concentró y el material bruto resultante se purificó sobre gel de sílice usando acetato de etilo y metanol (Rf = 0.18 en 5% de MeOH en acetato de etilo) para proporcionar 20 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 386.4 (M+H).

Ejemplo 145

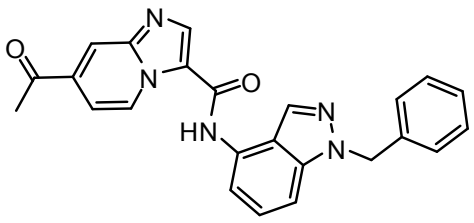
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se cargó un matraz de fondo redondo seco equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (16.7 mg, 0.057 mmol), N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (23 mg, 0.052 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (3.0 mg, 0.003 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol). Al matraz se agregó una mezcla de agua/DMF/CH_3CN (1:1:4.5; 0.1:0.1:0.6 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno y se calentó a 80ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 8% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 13.9 mg del producto deseado como un sólido amarillo. MS (ES+APCI) m/z = 534 (M+H) detectado.

Ejemplo 146

7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

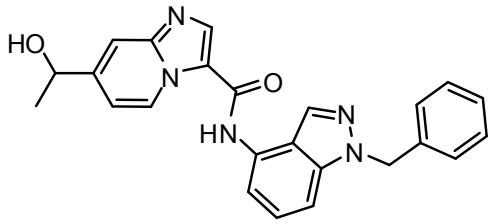


Un matraz seco enjuagado con nitrógeno se cargó con with N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (150 mg, 0.34 mmol), tri-o-

tolilfosfina (20 mg, 0.067 mmol), tris-dibencilidenoacetona dipaladio (0) (31 mg, 0.033 mmol), DMF anhidro (4.5 mL) y tributil(1-etoxivinil)estanano (0.13 mL, 0.39 mmol). La mezcla resultante se desgasificó inmediatamente en una atmósfera de nitrógeno, se agregó trietilamina (0.056 mL, 0.40 mmol) y el matraz se calentó a 100ºC durante 6 horas. A la reacción enfriada se agregó ácido clorhídrico acuoso concentrado (0.5 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó exceso de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con 4% de MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 55 mg del producto deseado como un sólido blancuzco. MS (ES+APCI) m/z = 410 (M+H) detectado.

Ejemplo 147

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

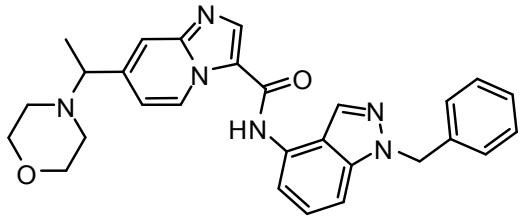


Una solución de 7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 146; 10 mg, 0.024 mmol) en una mezcla de THF/MeOH 1:1 (0.2 mL) se trató a temperatura ambiente con exceso de borohidruro de sodio (3.7 mL, 0.10 mmol) y se continuó la agitación durante la noche. La reacción se inactivó con exceso de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 8.8 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 412 (M+H) detectado.

Ejemplo 148

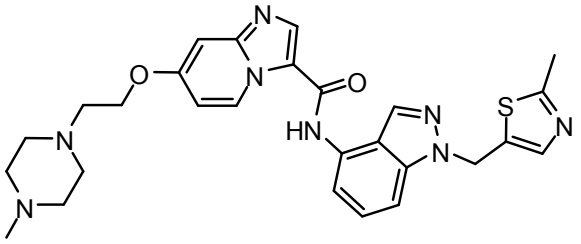
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1-morfolinoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



A una solución de 7-acetil-N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 146; 10.8 mg, 0.026 mmol) en DCM (0.6 mL) se agregó morfolina (3 equivalentes). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, luego de lo cual se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0.13 mmol, 5 equivalentes). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 100 horas. La reacción se inactivó con exceso de solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 0.3 mg del producto deseado como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 481 (M+H) detectado.

Ejemplo 149

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



Paso A: Preparación de 5-(bromometil)-2-metiltiazol: A una solución de (2-metiltiazol-5-il)metanol (335 mg, 2.59 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agregaron trifenilfosfina (1.02 g, 3.89 mmol) y tetrabromuro de carbono (1.29 g, 3.89 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (alrededor de 18 horas), luego se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL 2 veces) y los extractos orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía líquida ultrarrápida sobre sílice con Hexanos:EtOAc (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado (0.498 mg).

Paso B: Preparación de 5-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiltiazol: A una solución de 3-yodo-4-nitro-1H-indazol (441 mg, 1.53 mmol) en DMF anhidro (3 mL) se agregaron carbonato de potasio (422 mg, 3.05 mmol) y 5-(bromometil)-2-metiltiazol (440 mg, 2.30 mmol) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (alrededor de 18 horas). La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (25 mL 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía líquida ultrarrápida sobre sílice con Hexanos:EtOAc (10:1) como eluyente para proporcionar el producto deseado (611 mg).

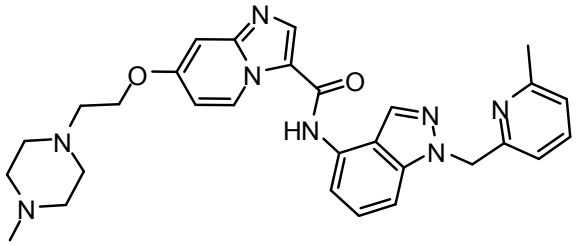
Paso C: Preparación de 3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A una suspension de 5-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiltiazol (332 mg, 0.830 mmol) en EtOH/agua (4:1, 10 mL) se agregó polvo de hierro (463 mg, 8.30 mmol) y cloruro de amonio (44.4 mg, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85ºC con agitación magnética vigorosa durante tres horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, concentró y se agregaron EtOAc (40 mL) y trietilamina (10 mL). La mezcla resultante se calentó a 85ºC durante 20 minutos, luego se enfrió hasta 45ºC, se filtró a través de un tapón de Celite y el tapón se enjuagó con MeOH (30 mL). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron, el residuo se extrajo con DCM (30 mL 3 veces), los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto deseado (307 mg).

Paso D: Preparación de 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: Una solución de 3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina (40 mg, 0.11 mmol) en THF anhidro (3 ml) se trató a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno con bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M en THF, 0.24 mL). La solución parda resultante se agregó gota a gota a una solución enfriada (hielo-agua) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (35.9 mg, 0.11 mmol) en THF anhidro (3 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo completamente con acetato de etilo y diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite. El aceite bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 11.6 mg del producto deseado.

Paso E: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una solución de 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 (11.5 mg, 0.018 mmol) en EtOH absoluto (1 mL) se trató con Pd/C (Degussa, húmedo, 10% en peso, 2 mg), el matraz de reacción se enjuagó con hidrógeno y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante siete horas. La reacción se diluyó con DCM, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice con amoníaco/MeOH/DCM como eluyente para proporcionar 1.9 mg del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 531 (M+H) detectado.

Ejemplo 150

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



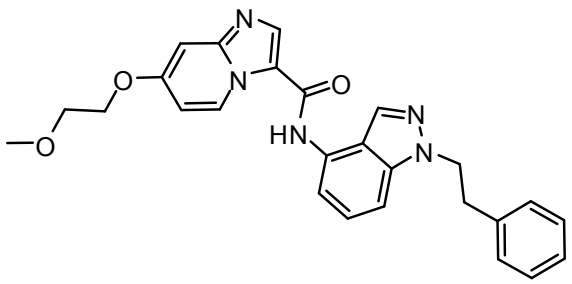
Paso A: Preparación de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: Se enfrió una solución de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (Ejemplo 89, Pasos A-B; 1.00 g, 2.54 mmol) en MeOH (25 mL) hasta 0ºC. Se agregó polvo de zinc (0.829 g, 12.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado (25 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 horas a 0ºC, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se

agregó NH_4Cl acuoso saturado adicional (12.5 mL) y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. Al filtrado se agregó NH_4Oac acuoso saturado y la mezcla se concentró para retirar el MeOH aparente. Luego se extrajo la mezcla con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, filtraron y concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en columnas (2 a 20% de IPA/$CHCl_3$) para proporcionar 0.428 g (70%) del producto deseado como un sólido anaranjado.

Paso B: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-N-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agregó gota a gota LHMDS (1.595 mL, 1.595 mmol, THF 1.0M) a una solución de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0.190 g, 0.7974 mmol) en THF (4 mL) a 0ºC, lo que dio como resultado una solución oscura. La mezcla se agitó a 0ºC durante 10 minutos, luego se agregó 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0.5566 g, 1.674 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columnas (5 a 20% de MeOH/CH_2Cl_2 usando 5% de NH_4OH/MeOH) para proporcionar 0.254 g (61%) del producto deseado como un polvo pardo pálido. MS (ES+APCI) m/z = 525 (M+H).

Ejemplo 151

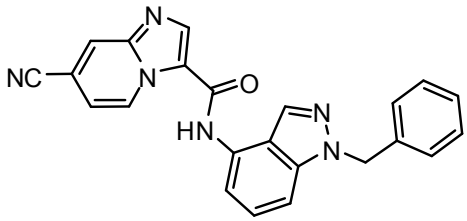
7-(2-metoxietoxi)-N-(1-fenetil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 109, reemplazando 1-(2,4-difluorobencil)-1H-indazol-4-amina con 1-fenetil-1H-indazol-4-amina. MS (APCI) m/z = 456 (M+H).

Ejemplo 152

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: A 2-aminoisonicotinonitrilo (4.6 g, 38.6 mmol) se agregó 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (184 mL, 57.9 mmol) y EtOH (10 mL) y la reacción se calentó hasta 75ºC durante 6 horas. Un sólido precipitado se retiró por filtración al vacío y se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 1.4 g de amino-isonicotinonitrilo sin reaccionar (30%). El filtrado se concentró para dar un sólido beige que se dividió también entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 6.4 g de un sólido beige. Este material bruto se purificó por

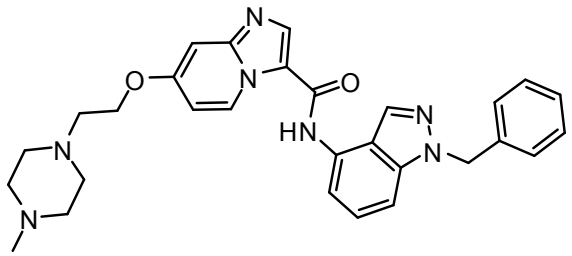
cromatografía en columnas (30 a 50% de EtOAc/hexanos) proporcionando 2.23 g (26%) del compuesto del título.

Paso B: Preparación de ácido 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: A una mezcla de 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (2.23 g, 10.4 mmol) en 100 mL de THF:EtOH:agua (1:2:1) se agregó LiOH (0.248 g, 10.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y diluyó con agua, se enfrió en un baño helado y se acidificó hasta pH = 3 con HCl 1 M produciendo un precipitado blanco. El precipitado se retiró por filtración al vacío y se secó al vacío con un metanol azeótropo proporcionando 1.62 g del compuesto del título como un sólido blanco.

Paso C: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución de ácido ácido 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0.0527 g, 0.282 mmol) en 0.200 mL de CH_2Cl_2 se agregó una gota de DMF seguido de cloruro de oxalilo (1.1 equivalentes, CH_2Cl_2 2M). La reacción se agitó durante 5 minutos hasta que cesó el burbujeo. Se agregó 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.0629 g, 0.282 mmol) como una solución en 0.600 mL de CH_2Cl_2 seguido de DIEA (1.2 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y los sólidos se lavaron con Et_2O, agua, Na_2CO_3 2M, agua y finalmente con Et_2O nuevamente para proporcionar el producto deseado como un sólido beige 0.072 g (65 %). MS (ES+APCI) m/z = 393 (M+H).

Ejemplo 153

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

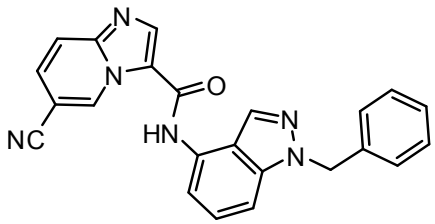


Paso A: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: A una mezcla de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación A; 0.239 g; 0.719 mmol) en THF (3 mL) se agregó H_2O seguido de LiOH (0.0344 g, 1.44 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se transfirió a un tubo sellado y calentó hasta 100ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró proporcionando 0.230 g del producto deseado bruto como una espuma amarilla pálida, que se usó directamente en el siguiente paso.

Paso B: Preparación de N-(1-bencil-1H-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 (0.0585 g, 0.189 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó una gota de DMF. Se agregó cloruro de oxalilo (1.1 equivalentes, CH_2Cl_2 2M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el burbujeo (alrededor de 5 minutos). Se agregó 1-bencil-1H-indazol-4-amina (0.042 g, 0.189 mmol) seguido de DIEA (1.2 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y lavó con Et_2O, agua y finalmente con Et_2O nuevamente. El sólido amarillo pálido se secó, proporcionando 0.027 g del producto bruto. El material bruto se purificó usando cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de 0 a 90% de ACN/agua para dar 0.007 g (7 %) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 510 (M+H).

Ejemplo 154

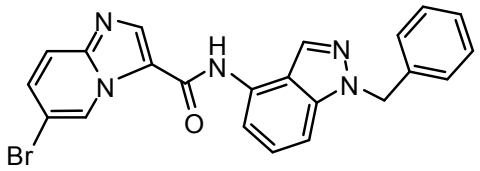
N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 152, reemplazando ácido 7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con ácido 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. MS (ES+APCI) m/z = 393 (M+H).

Ejemplo 155

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol: Se mezclaron 4-nitro-1H-indazol (1.00 g; 6.13 mmol), bromuro de bencilo (1.15 g; 6.74 mmol) y carbonato de potasio (1.69 g; 12.3 mmol) con DMF (15 mL) y se agitaron a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se agregó a agua (50 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (sulfato de sodio), filtraron y evaporaron a presión reducida para dar un sólido pardo. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (20:1 a 10:1 a 5:1). El primer componente a eluir fue el regioisómero deseado, que se obtuvo como un sólido amarillo (730 mg). El otro regioisómero fue el segundo componente en eluir (650 mg).

Paso B: Preparación de 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se calentó una mezcla de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (150 mg; 0.592 mmol), polvo de hierro (331 mg; 5.92 mmol) y cloruro de amonio (16 mg; 0.296 mmol) en etanol/agua (4:1; 5 mL) a reflujo durante 5 horas. El solvente se retiró al vacío y el residuo se mezcló con acetato de etilo/trietilamina (4:1; 5 mL) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y luego se filtró a través de un tapón de sílice, lavando con acetato de etilo. El solvente se retiró al vacío para dar el producto deseado que se usó directamente en el próximo paso.

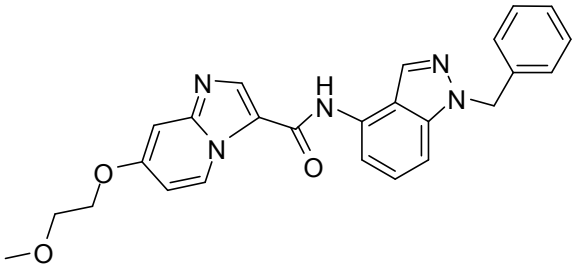
Paso C: Preparación de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Una mezcla de 5-bromopiridin-2-amina (5.22 g, 30.2 mmol) y 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5.00 g, 33.2 mmol) (Toronto Research Chemicals; 5% de solución en benceno) se agitó en etanol (151 mL, 30.2 mmol) en nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 75ºC durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se retiró al vacío para dar un residuo sólido que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (6:4 a 4:6) para dar el producto deseado como un sólido (2.40 g; 30%).

Paso D: Preparación de ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato: Se agregó hidróxido de litio (0.427 g, 17.8 mmol) a una suspensión agitada de 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (2.40 g, 8.92 mmol) en 20 mL de una mezcla 4:1 de THF/etanol. La mezcla se agitó en nitrógeno durante 3 días a temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó hasta neutro (por la adición de ácido mineral acuoso) induciendo una precipitación pesada de sólidos de color blancuzco. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el producto deseado (2.0 g; 93%).

Paso E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se suspendió ácido 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (200 mg; 0.83 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) con una cantidad catalítica (0.005 mL) de DMF. Se agregó una solución de cloruro de oxalilo (0.913 mmol; solución 2M en diclorometano). La mezcla se agitó en un frasco sellado (con ventilación ocasional para liberar gas) hasta que cesó la efervescencia (alrededor de 30 minutos). Resultó una suspensión blanca. Se agregó diisopropiletilamina (188 µL, 1.08 mmol). Resultó una solución clara. Se agregó 1-bencil-1H-indazol-4-amina (185 mg, 0.83 mmol) como una solución en cloruro de metileno seguido de la adición de diisopropiletilamina adicional (188 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Resultó una suspensión. La mezcla se diluyó con éter (10 mL) y los sólidos se recogieron por filtración. La almohadilla de filtro se lavó con éter y agua y los sólidos se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco (175 mg). MS (APCI), análisis positivo, m/z = 446, 449 (M+H).

Ejemplo 156

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: Se cargó un matraz con 2-cloro-4-nitropiridina (100 g, 630.7 mmol) y 2-metoxietanol (746.8 mL, 9461 mmol) en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se enfrió con agitación hasta 0ºC usando un baño de hielo/agua. Se agregó 2-metilpropan-2-olato de potasio (81.95 g,

693.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El baño de hielo/agua se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. Se agregó agua (500 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina como un aceite de color oro (115 g).

Paso B: Preparación de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina: Se combinaron 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (30.0 g; 159.9 mmol), X-PHOS (3.03 g, 6.356 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2.26 g; 2.468 mmol) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó tetrahidrofurano anhidro (150 mL). La mezcla se desgasificó evacuando de manera alternativa el matraz seguido de relleno con nitrógeno seco (tres veces). La mezcla se enfrió hasta 0-5ºC usando un baño de hielo/agua. Se agregó LHMDS (325 mL, 325.0 mmol) mediante embudo de adición mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5ºC. Se retiró el baño de hielo/agua y la mezcla se calentó hasta reflujo (60-65°C) durante 1.5 horas. Luego de dejar que la mezcla se enfriara se colocó en su lugar un baño de hielo/agua. Se agregó ácido clorhídrico (2N; 300 mL) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 30ºC. Luego de la agitación durante 15 minutos la mezcla se transfirió a un embudo separador con la adición de éter metil t-butílico (300 mL) y agua (20 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se basificó por la adición de hidróxido de sodio (50%; 10 mL) y luego se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se agregó heptano (300 mL). La solución se concentró al vacío hasta alrededor de un tercio del volumen inicial. Se agregó heptano (200 mL). La concentración adicional dio como resultado sólidos precipitando. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con heptano (100

mL). Los sólidos se secaron al vacío a 55ºC para dar 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina como un sólido blancuzco (23.62 g).

Paso C: Preparación de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (5.00 g, 29.7 mmol) con etanol (20 mL) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 110 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó hasta 60ºC en nitrógeno durante 4 horas. Luego de dejar que la mezcla se enfriara se retiró el solvente al vacío para dar un sólido pardo (9 g). El sólido se mezcló con acetato de etilo (200 mL) y solución de bicarbonato de sodio (50 mL) y se agitó hasta disolverse. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo con acetato de etilo adicional (50 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un sólido pardo (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 contienen el producto se concentraron para dar 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color crema (3.77 g).

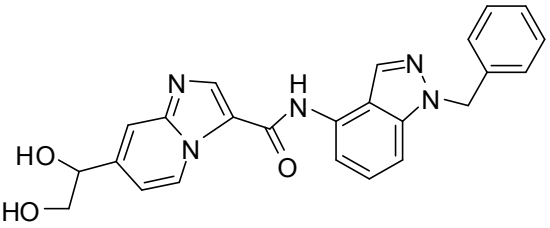
Paso D: Preparación de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (6.06 g; 22.9 mmol) con tetrahidrofurano (225 mL), etanol (110 mL) y agua (55 mL). Se agregó hidróxido de litio monohidrato (0.962 g; 22.9 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 40ºC durante 22 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se agitó hasta que se volvió homogénea. Se agregó ácido clorhídrico (2N) con agitación para ajustar hasta pH 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 como un sólido blanco (4.90 g).

Paso E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (50 mg; 0.21 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se agregó una cantidad catalítica (0.005 mL) de DMF seguido de cloruro de oxalilo (0.23 mmol; solución 2M en cloruro de metileno). La mezcla se agitó en un frasco sellado hasta que cesó la efervescencia (aproximadamente 30 minutos), con ventilación adicional para liberar gas. Se agregó 1-bencil-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 155**,** Pasos A-B; 47 mg; 0.21 mmol) como una solución en cloruro de metileno (1 mL) seguido de diisopropiletilamina (33 mg; 0.25 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo se formó una suspensión. La mezcla se dividió entre agua y cloruro de metileno y la suspensión se extrajo varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas (que contenían sólidos suspendidos) se concentraron a presión reducida. El material sólido resultante se trituró con éter y se recogió por filtración. Los sólidos se lavaron con éter, agua y luego éter nuevamente. El material se secó al vacío para dar un sólido blancuzco (67 mg). MS (APCI) m/z = 442.2 (M+H).

Ejemplo 157

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1,2-dihidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-bromopiridin-2-amina (10.0 g, 0.06 mol) con etanol (50 mL) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 222 mL; solución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó hasta 60ºC en nitrógeno durante 5 horas. Luego de dejar que la mezcla se enfriara se retiró el solvente al vacío para dar un sólido pardo. El sólido se mezcló con acetato de etilo (500 mL) y solución de bicarbonato de sodio (200 mL) y se agitó hasta disolverse. Las fases se separaron y la solución de bicarbonato se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (100 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (15 g).

Paso B: Preparación de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se agregaron 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (15 g, 56 mmol) y hidróxido de litio monohidrato (3 g, 71.4 mmol) en solución de tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 560 mL total). Luego de la agitación a temperatura ambiente durante la noche, se retiró el solvente al vacío para dar una goma amarilla. Se agregaron agua (300 mL) y diclorometano y las fases se separaron. La capa acuosa se enfrió en un baño de agua helada antes de ajustar el pH hasta 3 usando ácido

sulfúrico 2N. Se precipitó el producto y se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua (50 mL) antes de secado al vacío para dar ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blancuzco (8.3 g).

Paso C: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución de ácido ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (42 mg, 0.17 mmol) en diclorometano (1 mL) se agregó cloruro de oxalilo (1.1 equivalentes, solución 2M en diclorometano) seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla se agitó en un recipiente sellado hasta que cesó la efervescencia, con ventilación ocasional para liberar gas. Se agregó 1-bencil-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 155, Pasos A-B; 39 mg, 0.17 mmol) seguido de diisopropiletilamina (2 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con metanol y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron dos veces con solución de carbonato de sodio acuoso 2M, agua y éter. Luego los sólidos se secaron para dar el producto deseado como un sólido blancuzco (53 mg).

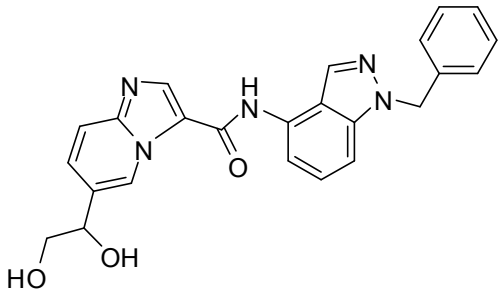
Paso D: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (50 mg; 0.112 mmol), tributilvinilestaño (43 mg; 0.13 mmol) y fluoruro de cesio (34 mg; 0.22 mmol) se mezclaron con DMF (1 mL) en nitrógeno. Se agregaron cloruro de paladio (II) (0.8 mg; 0.005 mmol), tri-terc-butilfosfina (18 mg; 0.009 mmol) e yodo de cobre (I) (1.7 mg; 0.009 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno y luego se calentó en un vaso sellado a 45ºC durante 16 horas. La mezcla se agregó a agua (30 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio) y se filtraron a través de una almohadilla de sílice. El solvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido blanco

que se trituró con éter para proporcionar el producto deseado (27 mg) de pureza suficiente para llevar al próximo paso.

Paso E: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-(1,2-dihidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una solución de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (27 mg; 0.069 mmol) en acetona/agua (3:2; 1 mL) se agregaron tetróxido de osmio (0.1 equivalentes como una solución al 2% en t-butanol) y N-óxido de N-metilmorfolina (1.2 equivalentes como una solución al 50% sobre agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante varios días. Se agregaron alícuotas adicionales de tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina en intervalos hasta que se completó la reacción por LC. La mezcla se agregó a agua y se extrajo en acetato de etilo. Se aisló algo de material insoluble por filtración. Los extractos se combinaron, concentraron al vacío y combinaron con los sólidos aislados por filtración. El material combinado se purificó por cromatografía en capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con hidróxido de diclorometano/etanol/amonio (100:20:0.5) para dar el producto deseado (2.6 mg). MS (APCI) m/z = 428.2 (M+H).

Ejemplo 158

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-(1,2-dihidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

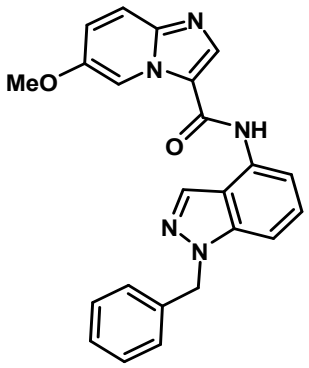


Paso A: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se agitó una mezcla de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 155; 75 mg; 0.168 mmol), tributil(vinil)estanano (59 mg; 0.185 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2.3 mg; 0.0025 mmol), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (2.6 mg; 0.0050 mmol) y fluoruro de cesio (56 mg; 0.37 mmol) en NMP en nitrógeno a 60ºC durante 5 horas. Se agregaron cantidades adicionales de catalizadores de paladio y tributil(vinil)estaño (cantidades similares a aquellos agregados inicialmente) y la mezcla se calentó durante 12 horas adicionales. La mezcla se agregó a agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se secaron (sulfato de sodio). La solución filtrada se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para proporcionar el producto deseado como un aceite (66 mg) que se solidificó en reposo.

Paso B: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-(1,2-dihidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (63 mg; 0.16mmol), tetróxido de osmio (0.008 mmol; solución al 2.5% en t-butanol) y N-óxido de N-metilmorfolina (21 mg; 0.18 mmol) en acetona/agua (3:2; 1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó tetróxido de osmio adicional (250 µL de una solución al 2.5% en t-butanol) y la mezcla se agitó durante 24 horas adicionales. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y los sólidos se aislaron por filtración. El material se purificó por cromatografía en fase inversa (acetonitrilo/agua) para dar el producto deseado como un sólido (3.6 mg). MS (APCI) m/z = 428.2 (M+H).

Ejemplo 159

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Paso A: Preparación de ácido 6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 152, Pasos A-B reemplazando 2-aminoisonicotinonitrilo con 5-metoxipiridin-2-amina.

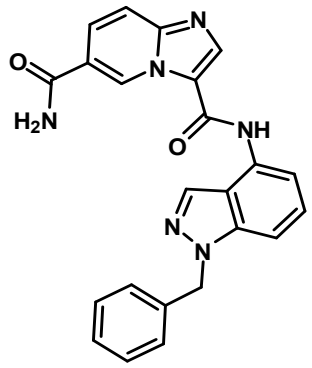
Paso B: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1H-indazol: A una solución de 4-nitro-1H-indazol (0.500 g, 3.06 mmol) en acetona (0.4M, 7.5 mL) enfriada hasta 0ºC, se agregó KOH (0.258 g, 4.60 mmol). Luego de 15 minutos a 0ºC, se agregó (bromometil)benceno (0.400 mL, 3.37 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentróa presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columnas (50% de EtOAc/hexanos) proporcionando 256 mg (33%) del compuesto del título.

Paso C: Preparación de 1-bencil-1H-indazol-4-amina: Se absorbió 1-bencil-4-nitro-1H-indazol (672 mg, 2.65 mmol) en 26 mL de EtOH/agua (4:1) y se trató con NH4Cl (0.5 equivalentes) y polvo de Fe (10 equivalentes). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc:Et_3N (4:1) y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró sobre papel GF/F y se concentró para dar un aceite viscoso y pardo. Este material bruto se purificó por cromatografía en columnas (30% de EtOAc/hexanos) proporcionando 363 mg (61%) del compuesto del título.

Paso D: Preparación de N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se absorbió ácido 6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (29.5 mg, 0.154 mmol) en DCM. Se agregó cloruro de oxalilo (1.1 equivalentes) seguido de una gota de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el burbujeo y luego se agregó 1-bencil-1H-indazol-4-amina (34.3 mg, 0.154 mmol) seguido de DIEA (1.2 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, trituró con éter y purificó por TLC preparativa (1 mm) eluyendo con 10% de MeOH/DCM para dar 15 mg (25%) del producto deseado. MS (ES+APCI) m/z = 398.3 (M+H).

Ejemplo 160

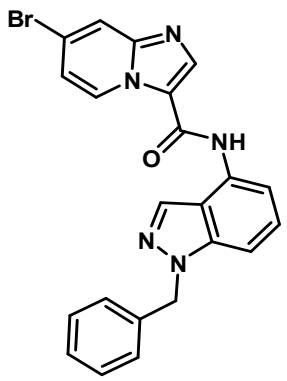
Preparación de N3-(1-bencil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3,6-dicarboxamida



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 159, reemplazando ácido 6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con ácido 6-carbamoilimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico. MS (ES+APCI) m/z = 411.3 (M+H).

Ejemplo 161

N-(1-bencil-1H-indazol-4-il)-7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

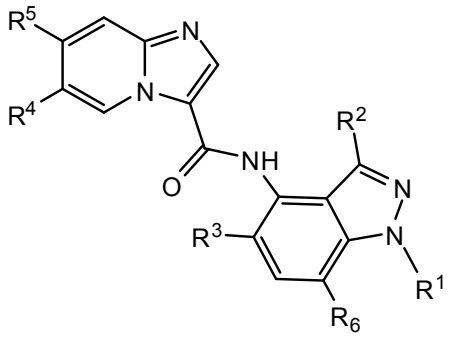


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 159, reemplazando ácido 6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico con ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto que tiene la fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es $hetAr^1(CH_2)_m$-, $hetAr^2CH_2$-, $hetAr^3CH_2$-, (cicloalquilo 3-6C)-CH_2-, $hetCyc^1CH_2$-, $Ar^1(CH_2)_n$- o (N alquilo 1-3C)piridinonil-CH_2-;

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos del anillo de N y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-4C), halógeno, CF_3 o cicloalquilo(3-6C);

m es 0, 1 o 2;

$hetAr^2$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y S donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetAr^3$ es un anillo heteroarilo 5,6-fusionado bicíclico que tiene dos átomos de nitrógeno del anillo;

$hetCyc^1$ es un anillo heterocíclico saturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O y está opcionalmente sustituido por -C(=O)(alquilo 1-6C) o -C(=O)O(alquilo 1-6C);

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(1-6C), CN, CF_3, OH, alcoxi(1-6C), -C(=O)OH, -C(=O)O(alquilo 1-6C), $-C(=O)NR^aR^b$ o benciloxi;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo(1-6C);

n es 0, 1 o 2;

R^2 es H, F, Cl o CH_3;

R^3 es H, F o Cl;

R^4 es H, CN, F, Cl, Br, -OMe, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CH(OH)CH_2OH$ o $-C(=O)NH_2$;

R^5 se selecciona de:

H,

halógeno,

CN,

OH,

$hetAr^4$,

$hetAr^5$,

$hetCyc^2$,

$hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-,

$hetCyc^4$ alcoxi(1-4C),

$hetCyc^5$ alcoxi(1-4C),

(alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C),

hidroxialcoxi(1-6C),

dihidroxialcoxi(2-6C),

alcoxi(1-6C),

[hidroxialquil(2-4C)amino]-alquilo(1-4C),

[(alcoxi 1-4C)(alquilo 1-4C)amino]alquil(1-4C),

[di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C),

(alquilo 1-4C)C(=O)-,

hidroxi alquilo(1-6C),

dihidroxi alquilo(2-6C),

[di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C),

N-(alquilo 1-3C)piridinona,

$hetAr^6$,

$hetCyc^6C(=O)$-,

$(hetCyc^7)$-O-,

$hetCyc^8$ alcoxi (1-4C),

difluoroamino alcoxi(1-4C),

[(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoro alcoxi(1-4C),

(alquilo 1-4C)C(=O)NH alquiltio(2-4C)-,

(alquilo 1-4C)OC(=O)-, o

$R^cR^dNC(=O)$-;

$hetAr^4$ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y [di alquil(1-3C)amino]CH_2-;

$hetAr^5$ es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetAr^6$ es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente no saturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C);

$hetCyc^2$ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente no saturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N y O, donde el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), hidroxialquilo(1-6C), OH y oxo, con la condición de que oxo esté en un átomo de carbono;

$hetCyc^3$ es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C), alcoxi(1-6C) y halógeno;

$hetCyc^4$ es un heterociclo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O y S, donde uno de dichos átomos de nitrógeno está opcionalmente oxidado hasta N(O) y donde dicho átomo del anillo S está opcionalmente oxidado hasta SO o SO_2, donde $hetCyc^4$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OH, alquilo(1-6C), (alcoxi 1-4C)alquilo(1-6C), alquilo(1-4C)-OC(=O)- y alcoxi(1-6C);

$hetCyc^5$ es un heterociclo espiro que tiene 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N y O, donde $hetCyc^5$ está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de alquilo(1-6C);

$hetAr^5$ es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) ;

hetCyc^7 es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos de N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C) y OH;

hetCyc^8 es un anillo heterocílico de 8 miembros puenteado que tiene 2 átomos del anillo seleccionados de N y O donde al menos uno de dichos heteroátomos es N, donde dicho anillo está opcionalmente sustituido por alquilo(1-6C);

R^c es H o alquilo(1-4C);

R^d es alquilo(1-4C), hetCyc^{10}-, aminoalquilo(1-4C) o [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C);

hetCyc^{10} es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo N del anillo y está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(1-6C); y

R^6 es H o Cl.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es hetAr^1(CH$_2$)$_m$-, hetAr^{2}CH$_2$- o hetAr^{3}CH$_2$-.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R^1 es hetAr^1(CH$_2$)$_m$-.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde m es 1.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, R^1 es (3-6C cicloalquilo)-CH$_2$-, hetCyc^{1}CH$_2$-, Ar^1(CH$_2$)$_n$- o (N-alquilo 1-3C)piridinonil-CH$_2$-.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^5 se selecciona de H, halógeno, CN, OH, $hetAr^4$, $hetAr^5$, $hetCyc^2$, $hetCyc^3$(alquilo1-4C)-, $hetCyc^4$alcoxi(1-4C), $hetCyc^5$alcoxi(1-4C), (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C), [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C) y N-(alquil 1-3C)piridinona.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 se selecciona de H, halógeno, CN y OH.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 es $hetAr^4$ o $hetAr^5$.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 es $hetCyc^2$ o $hetCyc^3$(alquilo 1-4C)-.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C) o $hetCyc^5$alcoxi(1-4C).

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C).

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 se selecciona de (alcoxi 1-3C)alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), dihidroxialcoxi(2-6C), alcoxi(1-6C), [hidroxialquil(2-4C))amino]-alquilo(1-4C), [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), [di(alquil 1-4C)amino]alquilo(1-4C), (alquilo 1-4C)C(=O)-, hidroxialquilo(1-6C), dihidroxialquilo(2-6C) y [di(alquil 1-3C)amino]alcoxi(1-4C).

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 se selecciona de N-(alquil 1-3C)piridinona.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^5 se selecciona de $hetAr^6$, $hetCyc^6C(=O)$-, $(hetCyc^7)$-O-, $hetCyc^8$alcoxi(1-4C), difluoroaminoalcoxi(1-4C), [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalcoxi(1-4C), (alquil 1-4C)C(=O)NHalquiltio(2-4C)-, (alquilo 1-4C)OC(=O)-, y $R^cR^dNC(=O)$-.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde R^2 es H.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde R^2 es F o Cl.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde R^2 es CH_3.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde R^3 es H.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde R^3 es F o Cl.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde R^4 es H.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde R^4 es CN, Br, -OMe, $-CH(OH)CH_2OH$ o $-C(=O)NH_2$.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde R^6 es H.

23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde R^6 es Cl.

24. Un compuesto seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-161 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

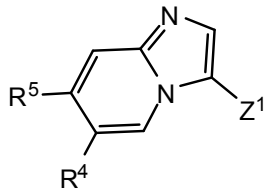
26. Un método para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, fibrosis, dolor y quemaduras en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, donde dicha enfermedad o trastorno es fibrosis.

28. Un compuesto de Fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, para su uso en terapia.

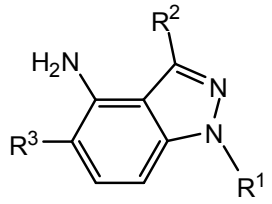
29. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula II



II

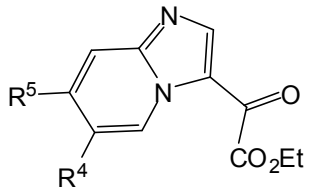
donde Z^1 es COOH o un derivado reactivo de COOH con un compuesto correspondiente de fórmula III



III

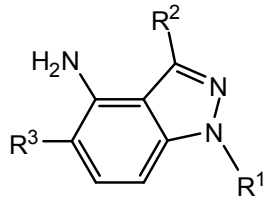
en la presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula IV



IV

con un compuesto de fórmula III

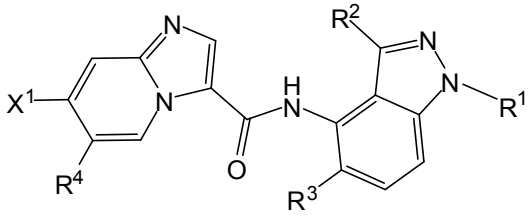


III

en la presencia de una base; o

(c) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc^{4}alcoxi(1-4C), (hetCyc^7)-O-, hetCyc^{8}alcoxi(1-4C), hidroxialcoxi(1-6C), difluoroaminoalcoxi(1-4C) o

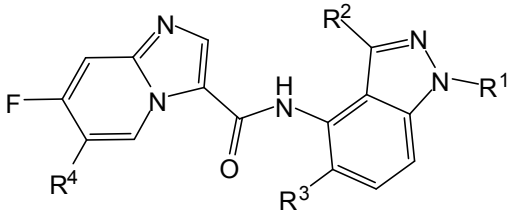
[(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalcoxi(1-4C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V



V

donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R^{5a}-O- donde R^{5a} es hetCyc^{4}alquilo(1-4C)-OH, hetCyc^7-OH, hetCyc^{8}alquilo(1-4C)-OH, P^1O-alquilo(1-6C)-OH, difluoroaminoalquilo(1-4C)-OH o [(alcoxi 1-4C)carbonilamida]difluoroalquilo(1-4C)-OH, respectivamente, en la presencia de una base, donde P^1 es un grupo protector hidroxilo; o

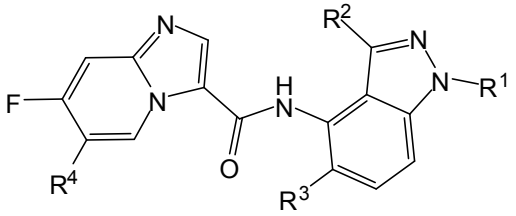
(d) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetCyc^2 donde hetCyc^2 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



V-a

con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc^2-H; o

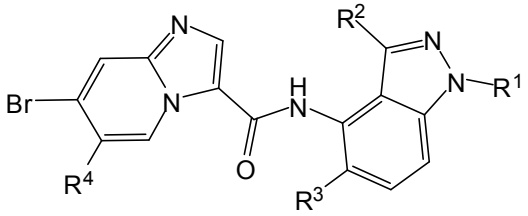
(e) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es hetAr^4 donde hetAr^4 es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



V-a

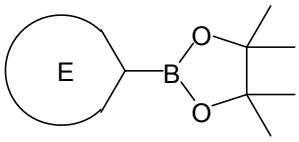
con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^4$-H en presencia de una base; o

(f) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es un sustituyente unido a carbono seleccionado de $hetAr^4$, $hetAr^5$ y N-(alquil 1-3C)piridinona, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



V-b

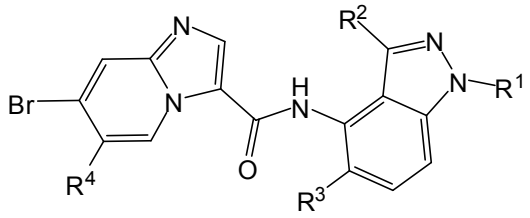
con un compuesto que tiene la fórmula VI



VI

donde el Anillo E es un radical unido a carbono seleccionado de $hetAr^4$, $hetAr^5$ y N-(alquil 1-3C)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

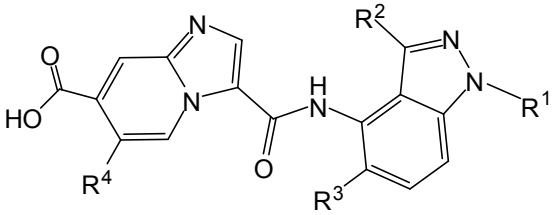
(g) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetAr^4$ o $hetAr^6$ donde $hetAr^4$ y $hetAr^6$ son radicales carbono, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



V-b

con un compuesto que tiene la fórmula $hetAr^4$-H o $hetAr^6$-H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base y opcionalmente en presencia de un ligando; o

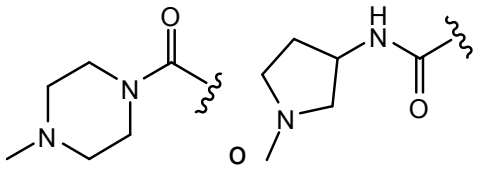
(h) para un compuesto de la Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^6C(=O)$-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII



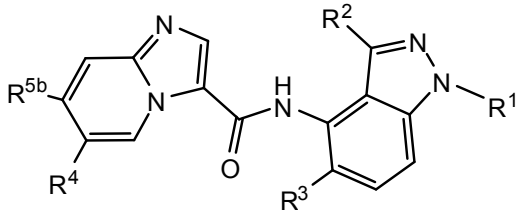
VII

con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^6$-H en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(i) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 tiene la siguiente estructura:

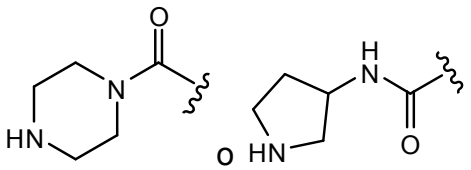


haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII



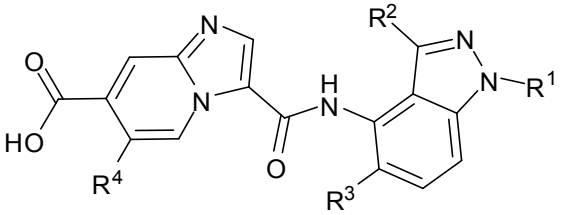
VIII

donde R^{5b} es



respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente reductor; o

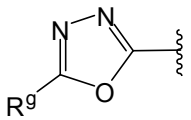
(j) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $R^cR^dNC(=O)$-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IX



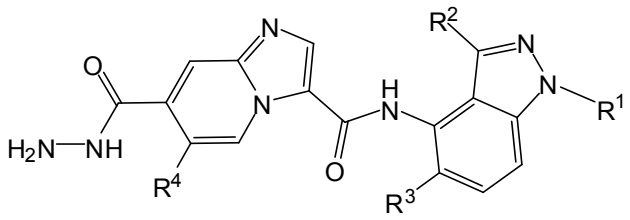
IX

con un compuesto que tiene la fórmula R^cR^dNH en presencia de un agente de acoplamiento; o

(k) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es un sustituyente de oxadiazol que tiene la fórmula:



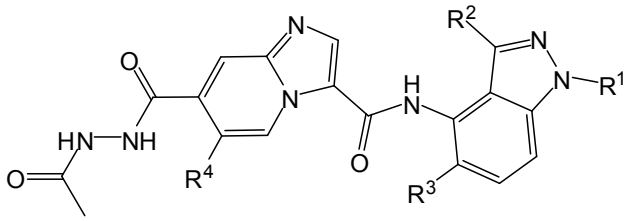
donde R^g es H o Me, haciendo ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X



X

en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

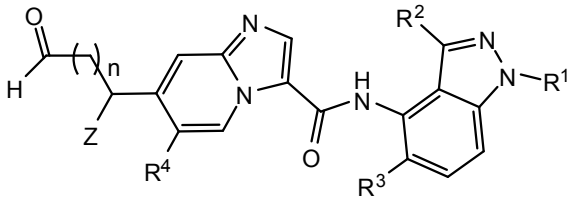
(l) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es 1,3,4-tiadiazol-2-il, haciendo ciclar un compuesto que tiene la fórmula XI



XI

en la presencia de P_2S_5; o

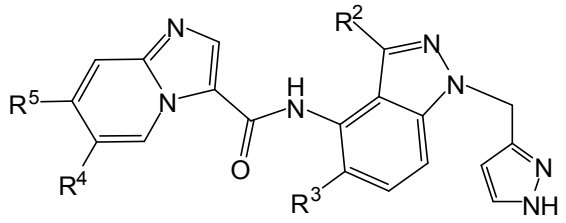
(m) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^3$(alquilo 1-2C)- donde $hetCyc^3$ es un radical nitrógeno, [(alcoxi 1-4C)(alquil 1-4C)]aminoalquilo(1-2C) o [hidroxialquil(2-4C))]amino-alquilo(1-2C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XII



XII

donde n es 0 o 1 y Z es H o Me, con hetCyc^3-H, [(alcoxi 1-4C)(alquilo 1-4C)]NH_2 o [hidroxialquilo(2-4C)]NH_2, respectivamente, en presencia de un agente reductor; o

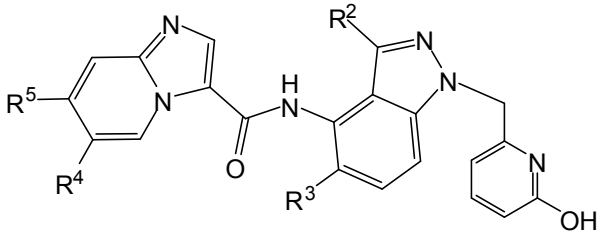
(n) para un compuesto de Fórmula I donde R^1 es hetAr$^2CH_2$- y hetAr^2 es un anillo pirazolilo que tiene un átomo N del anillo sustituido por un sustituyente seleccionado de [SIC] o alquilo(1-6C), haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIII



XIII

con un compuesto que tiene la fórmula alquilo(1-6C)-X^2, respectivamente, donde X^2 es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

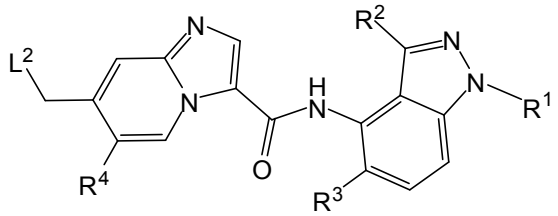
(o) para un compuesto de Fórmula I donde R^1 es N-(alquil 1-3C)piridinonilo-CH_2-, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIV



XIV

con (alquilo 1-3C)-L^1 donde L^1 es un grupo o átomo saliente en presencia de una base; o

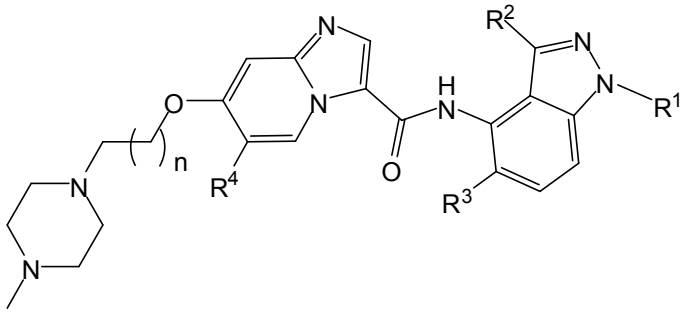
(p) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^3CH_2$- donde $hetCyc^3$ es un radical nitrógeno, acoplando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XV



XV

donde L^2 es un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $hetCyc^3$-H en presencia de una base; o

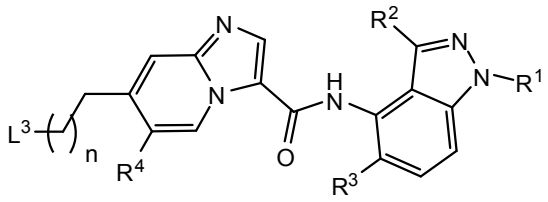
(q) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^4$alcoxi(1-4C) y $hetCyc^4$ es N-metilpiperazin-1-óxido, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVI



XVI

donde n es 0, 1, 2 o 3, con un agente de oxidación; o

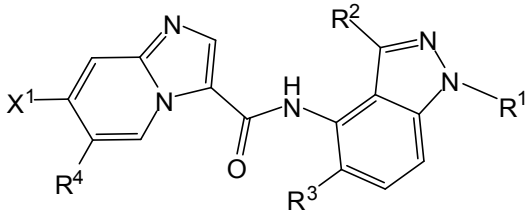
(r) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $hetCyc^3$(alquilo 1-4)- donde $hetCyc^3$ es un radical nitrógeno, haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XVII



XVII

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

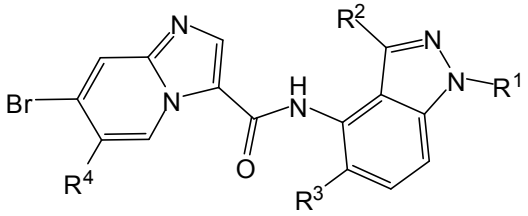
(s) para el compuesto de Fórmula I donde R^5 es (alquil 1-4C)C(=O)NH alquiltio(2-4C)-, acoplando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V



V

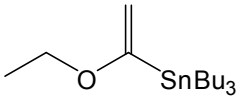
donde X^1 es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil 1-4C)C(=O)NH alquilo(2-4C)-SH en presencia de una base; o

(t) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $CH_3C(=O)$-, acoplando un compuesto correspondiente que tiene fórmula V-b



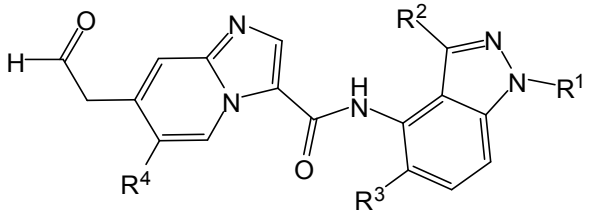
V-b

con un compuesto que tiene la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio y un ligando, seguido del tratamiento con ácido; o

(u) para un compuesto de Fórmula I donde R^5 es $HO(CH_2CH_2)$-, tratando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVIII



XVIII

con un agente reductor; y

quitando cualquier grupo protector si se desea y formando una sal de éste si se desea.

PCT

Original (for **SUBMISSION**)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to the international application No. PCT/US2011/064549 ARRAY BIOPHARMA INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BOYS, Mark Laurence to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 23 January 2012 (23.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DELISLE, Robert Kirk to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 20 January 2012 (20.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from HICKEN, Erik James to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 23 January 2012 (23.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from KENNEDY, April L. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 24 January 2012 (24.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MARESKA, David A. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 23 January 2012 (23.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MARMSATER, Fredrik P. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 24 January 2012 (24.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MUNSON, Mark C. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 25 January 2012 (25.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from NEWHOUSE, Brad to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 23 January 2012 (23.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from RAST, Bryson to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 23 January 2012 (23.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from RIZZI, James P. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 24 January 2012 (24.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from RODRIGUEZ, Martha E. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 06 February 2012 (06.02.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from TOPALOV, George T. to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 20 January 2012 (20.01.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from ZHAO, Qian to ARRAY BIOPHARMA INC., dated 20 January 2012 (20.01.2012)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

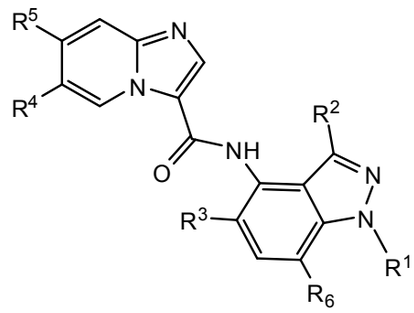
(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 471/04
(22) Fecha de solicitud: 15-07-13	(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA, INC.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 61/422,547 (32) ***Fecha*** 13-12-10 (33) ***País*** US	(72) Inventor(es): BOYS, Mark Laurence; DELISLE, Robert Kirk; HICKEN, Erik James; KENNEDY, April L.; MARESKA, David A.; MARMSATER, Fredrik P.; MUNSON, Mark C.; NEWHOUSE, Brad; 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: 13-07-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13-12-11 No. de solicitud: ***PCT/US2011/064549***	(87) Publicación internacional Fecha: ***21-06-12*** No. publicación: ***WO 2012/082689 A1***

(54) Titulo: **"COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III"**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados dados en la memoria descriptiva, son inhibidores de cFMS y son útiles en el tratamiento de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos orgánicos con actividad biológica como inhibidores de cFMS.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2011/064549	13.12.2011	13.12.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 ADD. A61K31/437 A61P35/00

Applicant
ARRAY BIOPHARMA INC.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Menegaki, Fotini Telephone No. +49 89 2399-8277

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2011/064549

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

(V)

Having regard to the preliminary International Search Report the claimed compounds of present formula (I) differs from document

D1 WO 2008/124323 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; ALLEN SHELLEY [US]; GRESCHUK JULIE MARIE [US) 16 October 2008 (2008-10-16), due to the directly bound quinolin-2-yl moiety on the imidazo[1,2-a] pyridin-3-yl group;

D2 WO 2008/078100 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; BESONG GILBERT EBAI) 3 July 2008 (2008-07-03), in particular compounds 1-9,13,14,19-22,24, 26-30,32-39 therein, at least due to present carbonylamino link group;

D3 WO 2011/079076 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; BOYS MARK LAURENCE [US]; BRADLEY MICHAEL [US) 30 June 2011 (2011-06-30), a P-document not relevant at this stage, differs due to the definition of present group R^2.

The claimed subject matter appears to be novel.

The problem to be solved by the present invention is considered to be the provision of novel substituted N-(1H-indazol-4-yl)imidazo(1,2-a)pyridine-3-carboxamide compounds as cFMS kinase inhibitors, useful for treating e.g. osteoporosis, myeloma, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, atherosclerosis, hypertension, and pain.

In view of the essential structural difference vis a vis prior art doc.(D1)/(D2), the skilled man faced with the problem of developing further imidazo(1,2-a)pyridine compounds as Type III receptor tyrosine kinase inhibitors, useful as antiinflammatory/ antineoplastic agents, would not have expected that the present 3-substituent variation would lead to maintainance of the qualitative properties.

Accordingly an inventive step per se can be acknowledged, based on the substantiation in Table A, on p.50-53 of the description.

The requirements of Art.33(2)/(3) EPCT appear to be fulfilled.

However, it is noted that It is noted that Claims 26,27 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

(VI)

Document (D3) WO 2011/079076 is a P-document published after the present claimed priority date, and therefore not relevant at this stage, dealing with structurally similar Type III receptor tyrosine kinase inhibitors, differing due to the definition of substituent group R^2.

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

466642
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 21 P 12:13

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

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

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, 2006,
personally came John R. Moore,
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Vice President, General Counsel of Array BioPharma Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Boulder, 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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 June 2012 (21.06.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/082689 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/064549

(22) International Filing Date:
13 December 2011 (13.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/422,547 13 December 2010 (13.12.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ARRAY BIOPHARMA INC.** [US/US]; 3200 Walnut, 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). **DELISLE, Robert Kirk** [US/US]; c/o Array BioPharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US). **HICKEN, Erik James** [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). **MARESKA, David A.** [US/US]; 145 Hemloch Avenue, McMurray, PA 15317 (US). **MARMSATER, Fredrik P.** [US/US]; 88 Misty Vale Court, Boulder, Colorado 80502 (US). **MUNSON, Mark C.** [US/US]; 45 Central Street, Acton, MA 01720 (US). **NEWHOUSE, Brad** [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]; 3724 Woodshadow Lane, Addison, Texas 75001 (US). **RODRIGUEZ, Martha E.** [US/US]; 1315 Lambert Circle, Lafayette, CO 80026 (US). **TOPALOV, George T.** [BG/US]; 1697 Reliance Circle, Superior, Colorado 80027 (US). **ZHAO, Qian** [CN/US]; 681 St. Andrews Lane, Louisville, CO 80027 (US).

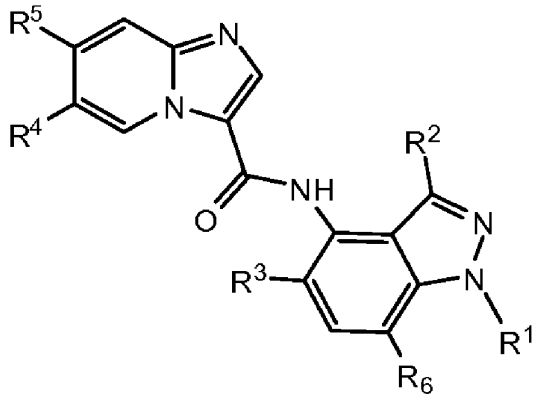
(74) Agents: **HARRIS, Robert J.** et al.; Viksnins Harris & Padys LLP, P.O. Box 111098, St. Paul, Minnesota 55111-1098 (US).

(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, 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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED N-(1H-INDAZOL-4-YL)IMIDAZO[1,2-a]PYRIDINE-3-CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS TYPE III RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS



I

(57) Abstract: Compounds of Formula I: and pharmaceutically acceptable salts thereof in which R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 have the meanings given in the specification, are inhibitors of cFMS and are useful in the treatment of fibrosis, bone-related diseases, cancer, autoimmune disorders, inflammatory diseases, cardiovascular diseases, pain and burns in a mammal.

WO 2012/082689 A1

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.
02020-078WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2011/064549	13/12/2011	13/12/2010
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. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/064549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04
ADD. A61K31/437 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

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) examples	1-29
A	WO 2008/078100 A2 (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; BESONG GILBERT EBAI) 3 July 2008 (2008-07-03) examples 1-9,13,14,19-22,24, 26-30,32-39	1-29
A,P	WO 2011/079076 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; BOYS MARK LAURENCE [US]; BRADLEY MICHAEL [US) 30 June 2011 (2011-06-30) the whole document	1-29

☐ 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
13 March 2012	20/03/2012

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	Menegaki, Fotini

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/064549

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
		CO 6251377 A2	21-02-2011
		EP 2137184 A1	30-12-2009
		JP 2010523576 A	15-07-2010
		KR 20090126320 A	08-12-2009
		RU 2009140407 A	10-05-2011
		TW 200900063 A	01-01-2009
		US 2010029633 A1	04-02-2010
		WO 2008124323 A1	16-10-2008
WO 2008078100 A2	03-07-2008	AU 2007337895 A1	03-07-2008
		CA 2672213 A1	03-07-2008
		CN 101679409 A	24-03-2010
		EP 2121687 A2	25-11-2009
		JP 2010513448 A	30-04-2010
		US 2010093718 A1	15-04-2010
		WO 2008078100 A2	03-07-2008
WO 2011079076 A1	30-06-2011	TW 201121973 A	01-07-2011
		WO 2011079076 A1	30-06-2011

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: 15-07-13
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

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

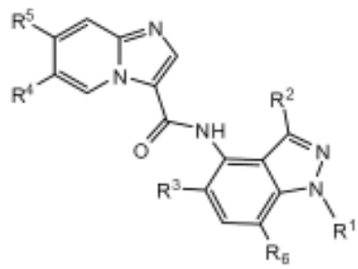
(72) Inventor(es): BOYS, Mark Laurence; DELISLE, Robert Kirk; HICKEN, Erik James; KENNEDY, April L.; MARESKA, David A.; MARMSATER, Fredrik P.; MUNSON, Mark C.; NEWHOUSE, Brad; RAST, Bryson; RIZZI, James P.; RODRIGUEZ, Martha E.; TOPALOV, George T. y ZHAO, Qian.

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

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/422,547 13-12-10 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-07-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-12-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/064549***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***21-06-12***
No. Publicación: ***WO 2012/082689 A1***



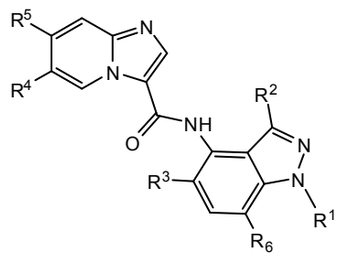
I

(54) Titulo: **COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de Fórmula I:



I

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 tienen los significados dados en la memoria descriptiva, son inhibidores de cFMS y son útiles en el tratamiento de fibrosis, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, dolor y quemaduras en un mamífero.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos orgánicos con actividad biológica como inhibidores de cFMS.

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: 15-07-13
(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

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

(72) Inventor(es): BOYS, Mark Laurence; DELISLE, Robert Kirk; HICKEN, Erik James; KENNEDY, April L.; MARESKA, David A.; MARMSATER, Fredrik P.; MUNSON, Mark C.; NEWHOUSE, Brad; 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***
61/422,547 13-12-10 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-07-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 13-12-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/064549***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***21-06-12***
No. publicación: ***WO 2012/082689 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE N-(1H-INDAZOL-4-IL)IMIDAZO[1,2-a]PIRIDIN-3-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA RECEPTORA DE TIPO III.**