SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-043417- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 16

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA c-Kit

SOLICITANTE: IRM LLC.

DIRECCIÓN: 131 Front Street, PO Box HM 2899 Hamilton HM LX, Bermuda.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de febrero de 2014

P2014/000027

OLART
OLARTE MOURI

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-043417- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 16:39:36 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR ución.
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000027**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: IRM LLC
Dirección: 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton, HM LX (BM)
Nacionalidad o Domicilio: Bermuda
Lugar de Constitución: Bermuda
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/052802 Fecha Agosto 29, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/033167 Fecha Marzo 07, 2013

(6) **Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA c- Kit**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 3/00, A61P 17/00, A61P 11/00, A61P 29/00

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 01, 2011	61/530,038

(9) **Comprobante de pago No.** 14- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [X] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/052802

Valentina MOLTENI
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Hank Michael James PETRASSI
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Xiaolin LI
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Xiaodong LIU
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Jon LOREN
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Juliet NABAKKA
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Bao NGUYEN
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Vince YEH
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022858

Bogotá D.C., Febrero 27 de 2014 - 16:32:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	601308901	27/02/2014	8.517.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-043417- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 16:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

FC
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 2014 02 20 (AAAA MM DD)	Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	14-043417	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***
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 9 ARCHIVOS:

9 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (5)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

A

No. 14-043417- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 16:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

6

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ 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 ☐

VIII-4-1	**Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)** Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). This declaration is directed to international application No. PCT/ . . . . . (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	61/530,038, US, 01 September 2011 (01.09.2011)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	MOLTENI, Valentina
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	PETRASSI, Hank Michael James
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, cA 92121 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	LI, Xiaolin
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	LIU, Xiaodong
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	

VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	LOREN, Jon
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date	
VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	NABAKKA, Juliet
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-6-6	Date	
VIII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	NGUYEN, Bao
VIII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-7-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-7-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-7-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-7-6	Date	

VIII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	YEH, Vince
VIII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-8-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-8-4	Citizenship:	CA
VIII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-8-6	Date	

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA c- Kit

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a inhibidores de las quinasas PDGFR y/o c- kit, y métodos de uso de tales compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas quinasas (PK) son un gran conjunto de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas que tienen estructuras altamente conservadas y funciones catalíticas. Las proteínas quinasas son componentes enzimáticos de las vías de transducción de señales que catalizan la transferencia del fosfato terminal desde ATP hasta el grupo hidroxilo de residuos de tirosina, serina y/o treonina de proteínas, y por tanto se clasifican en familias según los sustratos que fosforilan: Proteína Tirosina Quinasas (PTK), y Proteínas Serina/Treonina Quinasas.

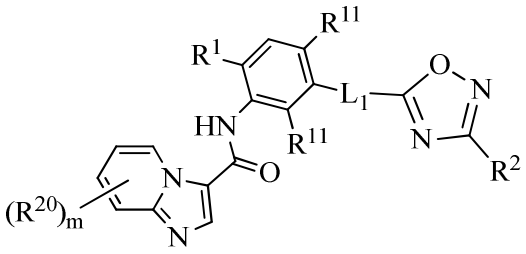
Las proteínas quinasas juegan un papel crítico en el control del crecimiento y diferenciación celular y son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales celulares, en donde las proteína quinasas son los principales mediadores de señales celulares que conducen a la producción de factores de crecimiento y citoquinas. La sobreexpresión o expresión inapropiada de las proteínas quinasas normales o mutantes juega un papel importante en el desarrollo de muchas enfermedades y trastornos, incluyendo, trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias como la artritis, enfermedades óseas como la osteoporosis, trastornos metabólicos como la diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos tales como la angiogénesis, enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, enfermedades oftálmicas, enfermedades cardiovasculares, ateroesclerosis, cáncer, trombosis, psoriasis, reestenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales y micóticas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

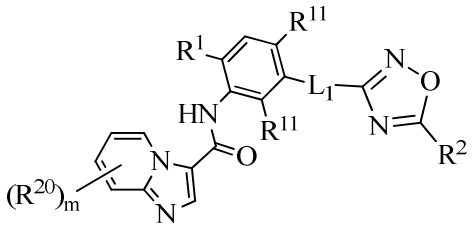
Se proporcionan en la presente compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de los mismos, que sean inhibidores de la quinasa c-

kit, o inhibidores de las quinasas c- kit y PDGFR (PDGFRα y PDGFRβ).

En un aspecto proporcionado en la presente, tales compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N-óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de los mismos, tienen una estructura según la Fórmula (I) o Fórmula (II):



Fórmula (I)



Fórmula (II)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_1 es un enlace, - NH- ó - C(O)NH- ;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1-

C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C_1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N u O ó un C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido,

una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II),

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, - F, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, -

$(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_1 es un enlace, - NH- ó - C(O)NH- ;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unido, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, un tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos

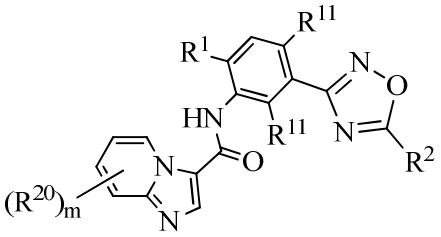
independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

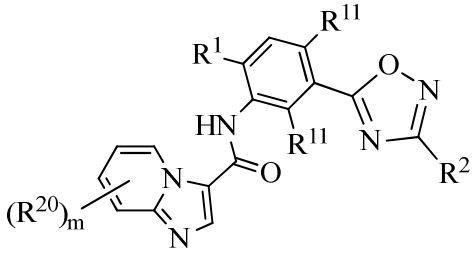
t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

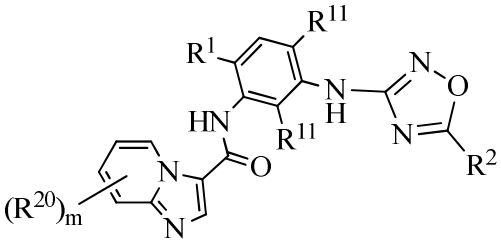
En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (ej. hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de los mismos, el compuesto de la Fórmula (I) ó Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa) Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf):



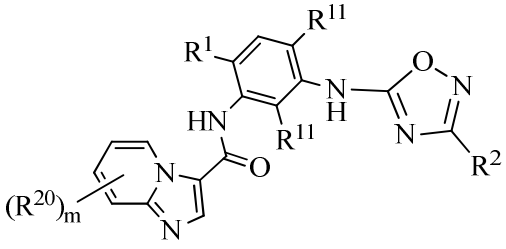
Fórmula (Ia)



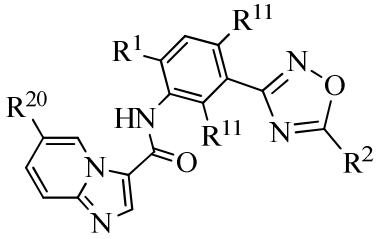
Fórmula (IIa)



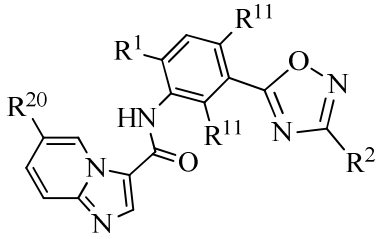
Fórmula (Ib)



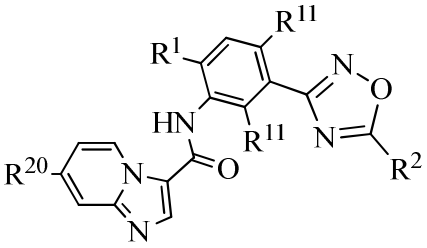
Fórmula (IIb)



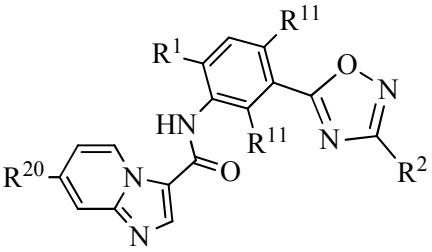
Fórmula (Ic)



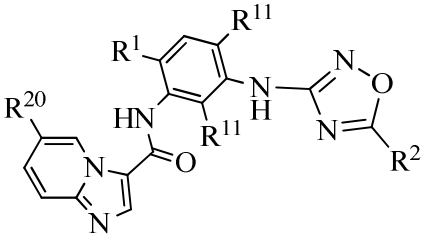
Fórmula (IIc)

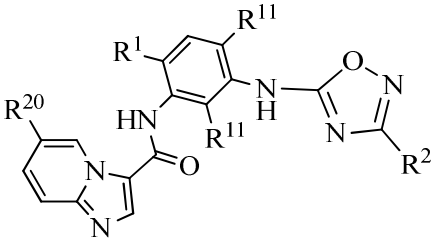


Fórmula (Id)

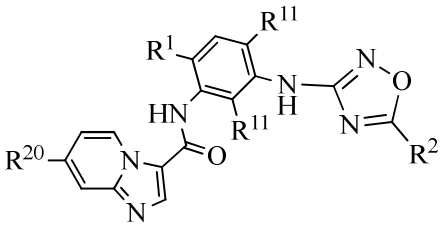


Fórmula (IId)

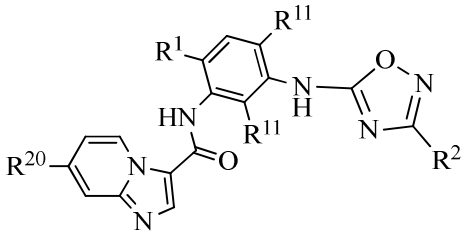




Fórmula (Ie)



Fórmula (IIe)



Fórmula (If)

Fórmula (IIf)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se

sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, -OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, un tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6

miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf),

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, - F, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó

un C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un

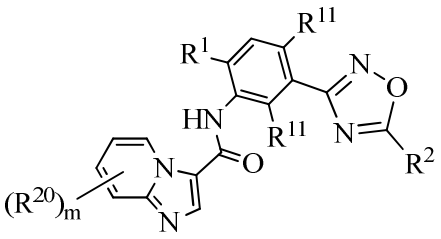
heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

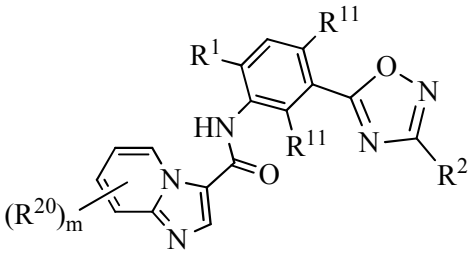
t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

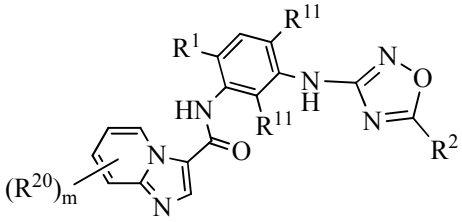
En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (ej. hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y de los mismos, el compuesto de la Fórmula (I) ó Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa) Fórmula (Ib) ó Fórmula (IIb):



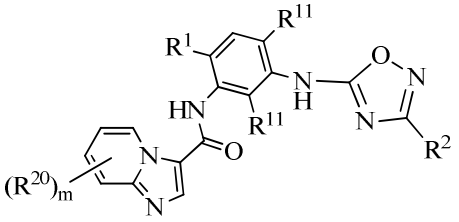
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido,

un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, -OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente

seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), ó Fórmula (IIb),

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, - F, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9{}_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9{}_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9{}_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9{}_2)_n$- , - $(CR^9{}_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)(CR^9{}_2)_n$- , - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquil halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4{}_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9{}_2)_nR^8$, deuterado C_1- C_6alcoxilo, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C_1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos

independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^1 se selecciona a partir de - CH_3 y F.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^1 es - CH_3.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, F y - CH_3.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^{11} es H.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2

heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(=O)NR^4{}_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9{}_2)_nOR^4$, - R^8, - $(CR^9{}_2)_nR^8$, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nC(=O)OR^4$ y un puente de alquilo C_1.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NHC(O)OR^4$ y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, metilo, etilo, propilo, butilo, i- propilo y t- butilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^5 se selecciona independientemente a partir de ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con un metilo ó morfolinilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^6 es - CH_2OCH_3.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^7 se selecciona independientemente a partir de CH_2F, - CHF_2, - CH_2CHF_2, - CH_2CF_3 y - CF_3.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, y una tetrahidro- 1H-oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, en donde el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo y - $C(=O)OR^4$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^8 se selecciona a partir de pirirídinilo, pirazolilo tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo y oxadiazolilo, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido con 1- 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de - CH_3 y - $C(=O)OC(CH_3)_3$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^2 es R^3.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula

(I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^3 se selecciona a partir de azetidinilo, azetidin- 1- ilo, azetidin- 2- ilo, azetidin- 3- ilo, pirrolidinilo, pirrolidin- 1- ilo, pirrolidin- 2- ilo, pirrolidin- 3- ilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran- 2- ilo, tetrahidropiran- 3- ilo, tetrahidropiran- 4- ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran- 2- ilo, tetrahidrofuran- 3- ilo, oxetanilo, oxetan- 2- ilo, oxetan- 3- ilo, morfolinilo, morfolin- 2- ilo, morfolin- 3- ilo y morfolin- 4- ilo, cada uno de los cuales no es sustituido ó cada uno de los cuales se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de - CH_3, - CH_2CH_3, F, - CF_3, - CN, - OH, - $C(=O)CF_3$, - OCH_3, - $C(=O)OCH_3$, - $C(=O)CH_3$, - $C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$, - $C=(O)OCH_2CH_3$, - $C(=O)OC(CH_3)_3$, - CH_2OH, - CH_2OCH_3, - $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, - $NHC(=O)OC(CH_3)_3$, - $NHC(=O)OCH_3$, - $C(=O)N(CH_3)_2$, - $S(=O)_2CH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $S(=O)_2CH(CH_3)_2$, - $S(=O)_2CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, - $S(=O)_2CHF_2$, - $S(=O)_2NH_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, un puente C_1alquilo, - $C(=O)OR^5$, - $S(=O)_2R^8$, - $(CR^9{}_2)_nR^8$ y R^8.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^3 es azetidinilo sustituido con - $C(=O)OCH_3$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9{}_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9{}_2)_nR^{10}$, - $(CR^9{}_2)_nO(CR^9{}_2)_nR^7$, - $(CR^9{}_2)_nC(=O)R^4$, - OR^4, y - $(CR^9{}_2)_nCN$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), m es 1 R^{20} se selecciona a partir de H, - D, - F, - CH_3, - CF_3, - CN, - $CH_2CH_2CH_2CN$, - CH_2CH_2CN, - OCH3,, - $CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$, - $C(=O)CH_3$, - $CH_2CH_2C(=O)CH_3$, - CD_3, - CH_2OH, - $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, - $CH_2C(CH_3)_2OH$, - $C(CH_3)_2OH$, - CH_2OCH_3, - $CH_2OCH_2CF_3$, -

$CH_2OCH_2CHF_2$,y - $CH_2OCH_2CH_2F$.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), m es 1 y R^{20} es - CH_3.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), m es 1 y R^{20} es H.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^{10} se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, piperazinilo, piperazin- 1- ilo, pirazolilo, pirazol- 1- ilo, pirazol- 3- ilo, pirazol- 4- ilo, triazolilo, 1H- 1,2,3- triazol- 4- ilo, 4H- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 1H- 1,2,4- triazol- 5- ilo, tiazolilo, tiazol- 4- ilo, tiazol- 5- ilo, imidazolilo, imidazol- 1- ilo, imidazol- 2- ilo, cada uno de los cuales no es sustituido ó cada uno de los cuales se sustituye con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$ y - $S(=O)_2R^4$, ó R^{10} se selecciona a partir de una oxazolidin- 2- ona y una pirrolidin- 2- ona.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf), R^{10} se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, piperazinilo, piperazin- 1- ilo, pirazolilo, pirazol- 1- ilo, pirazol- 3- ilo, pirazol- 4- ilo, triazolilo, 1H- 1,2,3- triazol- 4- ilo, 4H- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 1H- 1,2,4- triazol- 5- ilo, tiazolilo, tiazol- 4- ilo, tiazol- 5- ilo, imidazolilo, imidazol- 1- ilo, imidazol- 2- ilo, cada uno de los cuales no es sustituido ó cada uno de los cuales se sustituye con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de - CH_3, - CH_2CH_2OH, - $CH_2C(O)OH$, - CH_2CH_2OH, - $CH_2C(CH_3)_2OH$, - $S(O)_2CH_3$ y - CH_2CH_2- R_5.

En ciertas realizaciones de cualquiera de los compuestos antes mencionados de la Fórmula

(I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) ó Fórmula (IIb), m es 4 y R^{20} es deuterio.

Ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II) se seleccionan a partir de: N- {5- [3- (azetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [3- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {3- [(1S,4S)- 2- oxa- 5- azabiciclo[2.2.1]heptan- 5- il]- 1,2,4- oxadiazol- 5- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [3- (4,4- difluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [3- (4- fluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [3- hidroxi- 3- (trifluorometil)azetidin- 1- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (oxolan- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (5,5- difluorooxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(2S)- 5,5- difluorooxan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(2R)- 5,5- difluorooxan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- {5- [5- (1- metanosulfonilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (2- metil- 5- {5- [1- (propano- 1- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (oxolan- 2- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (etanosulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [3- (morfolin- 4- il)propil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3,3- difluoroazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5-

[5- (morfolin- 4- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (1- sulfamoilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- (5- {5- [(2S)- 1- metanosulfonilazetidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]oxetan- 3- il}carbamato de metilo; 3- [3- (4- fluoro- 3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- (5- {5- [1- (etanosulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3,3- difluoropirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(4,4- difluoropiperidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (butano- 1- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(2S)- 4,4- difluoro- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 4- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (1- metanosulfonilpiperidin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (4- metanosulfonilmorfolin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(2S)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(2R)- 4- metanosulfonilmorfolin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [5- (5- {[(3S)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 3- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3R)- 1- metanosulfonilpiperidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2S)- 2- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; N- [5- (5- {[(2S)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(3,3,4,4- tetrafluoropirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (difluorometano)sulfonilazetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 2- ilmetil)- 1,2,4-

oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3,3- difluoropirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(4,4- difluoropiperidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- 1- (propano- 2- sulfonil)azetidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (4- metil- 3- {pirazolo[1,5- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 3- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(1S)- 1- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(1S)- 1- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {4- metil- 3- [6- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de etilo; 3- [3- (3- {7- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (1- metanosulfonil- 3- metilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {3- [6- (3- cianopropil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- metoxiimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (4- metil- 3- {7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (4- metil- 3- {6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- {3- [4- metil- 3- (7- {1- [2- (morfolin- 4- il)etil]- 1H- pirazol- 4- il}imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 5- il}azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {3- [6- (2- cianoetil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {4- metil- 3- [6- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de butilo; 3- [3- (4- metil- 3- {6-

[2- (morfolin- 4- il)etil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {3- [6- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (2- metil- 5- {[5- (oxan- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]amino}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {[5- (oxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]amino}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- ({5- [(2R)- oxolan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}amino)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- ({5- [(2S)- oxolan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}amino)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {3- [7- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {2- metil- 5- [3- (morfolin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (4- metil- 3- {5,6,7,8- tetradeuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (azetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (5- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 2,4- dimetilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (4- metil- 3- {7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 7- fluoro- N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- ilamino)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 6- metil- N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- ilamino)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {4- metil- 3- [6- (morfolin- 4- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (4- metil- 3- {6- [(2,2,2- trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [3- hidroxi- 3- (trifluorometil)azetidin- 1- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (3- hidroxi- 3- metilazetidin- 1- il)-

1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (4,4- difluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (4- fluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 7- metil- N- {2- metil- 5- [5- (morfolin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 7- metil- N- (2- metil- 5- {5- [3- (trifluorometil)piperidin- 1- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {3- [(1S,4S)- 2- oxa- 5- azabiciclo[2.2.1]heptan- 5- il]- 1,2,4- oxadiazol- 5- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {6- [(2,2- difluoroetoxi)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- [(2- fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {7- hidrogenioimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- hidrogenioimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo, y N- (5- {5- [(3- cianoazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- (2,4- dimetil- 1,3- tiazol- 5- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida.

Una realización preferida de los compuestos de la Fórmula (I) es 3- [3- (4- metil- 3- {5,6,7,8- tetradeuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo.

Otras realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II) se seleccionan a partir de: N- [5- (3- {2- [(1- bencilpiperidin- 4- il)oxi]etil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [5- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2R)- oxolan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- oxolan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 4- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2-

a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- {2- metil- 5- [5- (pirrolidin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2-a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (piperidin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3-il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (1- metanosulfonilpiperidin- 2-il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2-metil- 5- [5- (1- metilpiperidin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina-3- carboxamida; N- {5- [5- (5- hidroxioxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2-metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3-amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- (5-{5- [(5S)- 5- hidroxioxan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (1- acetilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2-metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (3S)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina-3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]morfolina- 4- carboxilato de terc- butilo; (3R)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5-il]morfolina- 4- carboxilato de terc- butilo; N- (2- metil- 5- {5- [(3R)- morfolin- 3- il]- 1,2,4-oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- 6-oxopiperidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2S)- 4,4- difluoro- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4-oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- (5- {5- [(2S)- 4,4-difluoropirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3-carboxamida; (2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4-oxadiazol- 5- il]morfolina- 4- carboxilato de terc- butilo; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- morfolin-2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5-{5- [3- (morfolin- 4- il)- 3- oxopropil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina-3- carboxamida; N- (5- {5- [3- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)- 3- oxopropil]- 1,2,4- oxadiazol-3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 1- metilciclopropil 3- [3- (3-{imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1-carboxilato; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol-5- il]azetidina- 1- carboxilato de 2- metoxietilo; N- {2- metil- 5- [5- (3- metiloxetan- 3- il)-1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3-cianoazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3-

carboxamida; N- (5- {5- [(3- fluoroazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3- hidroxiazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3- metoxiazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- sulfonil}carbamato de terc- butilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de 2- (morfolin- 4- il)etilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de 3- (morfolin- 4- il)propilo; N- (5- {5- [(2S)- azetidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil N- (1- metilazetidin- 3- il)carbamato; [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil 3- metoxiazetidina- 1- carboxilato; N- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]oxetan- 3- il}carbamato de terc- butilo; N- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]oxetan- 3- il}carbamato de metilo; N- (5- {5- [3- (2- metoxiacetamido)oxetan- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2- oxo- 1,3- oxazolidin- 3- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2- oxopirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- (5- {[2- (morfolin- 4- il)acetamido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- (5- {[2- (oxolan- 2- il)acetamido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- (5- {[(2R)- oxolan- 2- ilformamido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- (5- {[(2S)- oxolan- 2- ilformamido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- metil- 5- (5- {[(3- metiloxetan- 3- il)formamido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(oxan- 4- ilformamido)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 2- hidroxietil 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato; (2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4-

metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(2S)- 1- acetilazetidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (4- fluoro- 3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- {2- fluoro- 5- [5- (1- metanosulfonilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (etanosulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- fluoro- 5- {5- [1- (propano- 1- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (piridina- 3- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (1- metil- 1H- pirazol- 3- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (oxolano- 3- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (oxane- 4- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- sulfonil}propanoato de metilo; 3- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- sulfonil}pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 4- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- sulfonil}piperidina- 1- carboxilato de terc- butilo; (3S)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]morfolina- 4- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(3S)- 4- metanosulfonilmorfolin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (3R)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]morfolina- 4- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(3R)- 4- metanosulfonilmorfolin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3R)- 4- acetilmorfolin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (1- metanosulfonilpirrolidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (1- acetilpirrolidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2S)- 4,4- difluoro- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4-

metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(2S)- 1- acetil- 4,4- difluoropirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- N,N- dimetilazetidina- 1- carboxamida; 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]morfolina- 4- carboxilato de terc- butilo; (2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 3- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(1- metanosulfonilazetidin- 3- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [2- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [2- (morfolin- 4- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [5- (5- {[3- (hidroximetil)azetidin- 1- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [5- (5- {[3- (metoximetil)azetidin- 1- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il](oxetan- 3- il)metil}carbamato de terc- butilo; (3S)- 3- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; terc- butilo (3R)- 3- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato; (3R)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de terc- butilo; (3S)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- {2- metil- 5- [5- (morfolin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2R)- morfolin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- pirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- 5- oxopirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- metil- 5- [5- (5- oxopirrolidin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {5- [5- (1- acetilpiperidin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]morfolina- 4-

carboxilato de metilo; N- {5- [5- (4- acetilmorfolin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(2S)- 1- acetilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2R)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]morfolina- 4- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(2R)- 4- acetilmorfolin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2R)- pirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (4- fluoro- 3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; (2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de 1- metilciclopropilo; N- (2- metil- 5- {5- [(3R)- piperidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (3S)- 3- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; (3R)- 3- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; N- [5- (5- {[(3R)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 3- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (3R)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de metilo; (3S)- 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(3S)- 1- metanosulfonilpiperidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 4- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}piperidina- 1- carboxilato de terc- butilo; (2S)- 2- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; (2R)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(2R)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 4- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}piperidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(1- metanosulfonilpiperidin- 4- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- pirrolidin- 2-

ilmetil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (1- metil- 1H- pirazol- 4- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (1H- pirazol- 4- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (butano- 1- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- fluoro- 5- {5- [1- (piridina- 3- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- fluoro- 5- {5- [1- (1- metil- 1H- pirazol- 3- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- [2- fluoro- 5- (5- {1- [(2- metoxietano)sulfonil]azetidin- 3- il}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (difluorometano)sulfonilazetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- fluoro- 5- {5- [1- (1- metil- 1H- pirazol- 4- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [1- (3- metoxipropil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(1R)- 1- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(1R)- 1- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3,3- difluoroazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- {2- fluoro- 5- [5- (morfolin- 4- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (2,2,2- trifluoroacetil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (2- fluoro- 5- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {4- fluoro- 5- [5- (1- metanosulfonilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {4- metil- 3- [6- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de propan- 2- ilo; 3- [3- (3- {7- cianoimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- cianoimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1-

carboxilato de metilo; N- (5- {5- [1- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)- 2- metoxietil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 3- metilazetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 3- metilazetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- [3- (tert- butoxi)- 3- oxopropil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {8- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (2- metil- 5- {5- [1- (pirazin- 2- il)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- metil- 5- {5- [1- (5- metil- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {6- acetilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {3- [6- (2- hidroxipropan- 2- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {3- [6- (2- hidroxi- 2- metilpropil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (azetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 2,4- dimetilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (2- oxo- 1,3- oxazolidin- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [3- (3- hidroxi- 3- metilazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- (3- {3- [6- (1H- imidazol- 1- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- [3- (3- {6- [3- (metoximetil)- 1H- 1,2,4- triazol- 5- il]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {5- [5- (3- metoxiazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3aS)- 1- oxo- hexahidro- 1H- [1,3]oxazolo[3,4- a]piperazin- 5- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (5- {5- [(3- cianoazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)imidazo[1,2- a]piridina-

3- carboxamida; 3- (3- {4- metil- 3- [7- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- (5- {5- [(3- cianoazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- [1- (2- hidroxi- 2- metilpropil)- 1H- pirazol- 4- il]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de 2,2- difluoroetilo; 6- metil- N- (2- metil- 5- {5- [(oxetan- 3- iloxi)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; (2S)- 2- [3- (4- metil- 3- {6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; (2S)- 2- [3- (4- metil- 3- {6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo; N- {2- metil- 5- [5- (oxetan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de 2,2,2- trifluoroetilo; 4- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 3- (3- {3- [6- (hidroximetil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo; 3- {[3- (4- metil- 3- {6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metoxi}azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo; 3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]pirrolidina- 1- carboxilato de terc- butilo; N- (5- {5- [(2R)- 1- acetilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida, y N- [2- metil- 5- (5- {[2- (oxan- 4- il)acetamido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida.

Otro aspecto proporcionado en este documento son las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones de tales composiciones farmacéuticas, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, administración intravitrial, administración intramuscular, administración oral, administración rectal, administración transdérmica, administración pulmonar, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, o administración oftálmicaó administración ótica. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas están en la forma de una tableta, una

píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para pulverización nasal, un supositorio, una solución, una emulsión, una pomada, gotas para los ojos o gotas para los oídos. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas se formulan para la administración oral y están en la forma de una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, una solución, o una emulsión. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas se formulan para la administración oral y están en forma de una tableta, una píldora, o una cápsula. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas antes mencionadas incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto proporcionado en la presente son los medicamentos para el tratamiento de un paciente con una enfermedad o trastorno asociado con actividad de la quinasa c- kit o PDGFR, o actividad d ela quinasa c- kit y PDGFR, y tales medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), fórmula (II), Fórmula (Ia), fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf).En ciertas realizaciones de este aspecto, la enfermedad es una enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria, síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) ó hipertensión pulmonar primaria (HPP). En otras realizaciones de este aspecto, la enfermedad es el asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

Otro aspecto proporcionado en este documento son medicamentos para tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de la quinasa c- kit o PDGFR, o actividad de la quinasa c- kit y PDGFR, en un paciente en necesidad del mismo, y tales medicamentos incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), la fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf), y la enfermedad es una enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria, síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno

autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) ó hipertensión pulmonar primaria (HPP).

En ciertas realizaciones de este aspecto, la enfermedad es el asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

Otro aspecto proporcionado en la presente es el uso de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc),fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente donde la actividad de la quinasa c- kit o PDGFR, o actividad de la quinasa c- kit y PDGFR está implicada.

Otro aspecto proporcionado en la presente incluye métodos para tratar una enfermedad o trastorno donde la actividad de la quinasa c- kit o PDGFR, o actividad de la quinasa c- kit y PDGFR está implicada, en donde el método incluye la administración a un sistema o sujeto necesitado de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, tratando así la enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones de tales métodos, los métodos incluyen la administración del compuesto en un sistema de células o tejidos o en un sujeto humano o animal. En ciertas realizaciones de tales métodos, la enfermedad o condición es una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad respiratoria, una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad dermatológica o una enfermedad autoinmune. En ciertas realizaciones de estos métodos, la enfermedad o condición es asma, rinitis alérgica, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

Otro aspecto proporcionado en la presente es un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) o Fórmula (IIf) para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada porc- kit, PDGFRα, PDGFRβ o combinación de los

mismos, en donde la enfermedad se selecciona a partir deuna enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria, síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y hipertensión pulmonar primaria (HPP). En ciertas realizaciones de este aspecto, la enfermedad se selecciona a partir deuna enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria, síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y hipertensión pulmonar primaria (HPP). En otras realizaciones, la enfermedad es asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosishepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

El término “alquilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarbono de cadena lineal o ramificada. En ciertas realizaciones tales grupos alquilo son opcionalmente sustituidos. Como se utiliza en la presente, los términos "C_1- C_3alquilo", "C_1- C_4alquilo", "C_1- C_5alquilo", "C_1- C_6alquilo", "C_1- C_7alquilo" y "C_1- C_8alquilo" se refieren a un grupo alquilo que contiene al menos 1, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono, respectivamente. Si no se especifica lo contrario, un grupo alquilo generalmente es un C_1- C_6 alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo como se utiliza en la presente incluyen metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n- butilo, isobutilo, sec- butilo, t- butilo, n- pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

El término “alcoxilo”, como se utiliza en la presente, se refiere al grupo –OR_a, donde R_a es un grupo alquilo como se define en la presente. Como se utiliza en la presente, los términos "C_1- C_3alcoxilo", "C_1- C_4alcoxilo", "C_1- C_5alcoxilo", "C_1- C_6alcoxilo", "C_1- C_7alcoxilo" y "C_1- C_8alcoxilo" se refieren a un grupo alcoxilo en donde la fracción alquilo contiene al menos 1, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 ó 8, átomos de carbono. Ejemplos no limitantes of grupos alcoxilo, como se

utiliza en la presente, incluyen metoxilo, etoxilo, n- propoxilo, isopropoxilo, n- butiloxilo, t-butiloxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo, decilooxilo y similares.

El término “cicloalquilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un ensamble de anillo saturado, monocíclico, bicíclico fusionado, tricíclico fusionado, espirocíclico o policíclico puenteado. Como se utiliza en la presente, los términos "C_3- C_5cicloalquilo", "C_3- C_6cicloalquilo", "C_3- C_7cicloalquilo", "C_3- C_8cicloalquilo, "C_3- C_9cicloalquilo y "C_3- C_{10}cicloalquilo se refieren a un grupo cicloalquilo en donde el ensamble de anillo monocíclico saturado, bicíclico fusionado o policíclico puenteado contienen al menos 3, y a lo sumo 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo, como se utiliza en la presente, incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, y similares.

El término "halo” como se utiliza en la presente, se refiere a sustituyentes de flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), ó yodo (I).

Los términos “haloalquilo" ó “halo- alquilo sustituido” como se utilizan en la presente, se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente, sustituido con uno o más grupos halo como se define en la presente. Los grupos halo son iguales o diferentes. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo ó polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un perhalo- alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos halo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro ó fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos ó more de los mismos átomos halo ó una combinación de los diferentes grupos halo dentro del alquilo. Tales grupos haloalquilo también se conocen en la presente como "C_1- C_3haloalquilo", "C_1- C_4haloalquilo", "C_1- C_5haloalquilo", "C_1- C_6haloalquilo", "C_1- C_7haloalquilo" y "C_1- C_8haloalquilo" en donde el grupo alquilo contiene al menos 1, y a lo sumo 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos no limitantes de tales grupos haloalquilo de cadena lineal o ramificada, como se utilizan en la presente, incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. En ciertas realizaciones, un grupo haloalquilo es trifluorometilo.

El término “heteroarilo” como se utiliza en la presente, se refiere a un anillo monocíclico heteroaromático de 5- 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos independientemente

seleccionados a partir de nitrógeno, oxigeno y azufre, un anillo bicíclico fusionado de 8- 10 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxigeno y azufre y donde al menos uno de los anillos es aromático, ó un anillo tricíclico fusionado de 12- 14 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno, oxigeno y azufre y donde al menos uno de los anillos es aromático. Tales sistemas de anillo bicíclico y tricíclico fusionado pueden fusionarse con uno o más anillos arilo, cicloalquilo, ó heterocicloalquilo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo, como se utiliza en la presente, incluyen 2- ó 3- furilo; 1- , 2- , 4- , ó 5- imidazolilo; 3- , 4- , ó 5- isothiazolilo; 3- , 4- , ó 5- isoxazolilo; 2- , 4- , ó 5- oxazolilo; 4- ó 5- 1,2,3- oxadiazolilo; 2- ó 3- pirazinilo; 1- , 3- , 4- , ó 5- pirazolilo; 3- , 4- , 5- ó 6- piridazinilo; 2- , 3- , ó 4- piridilo; 2- , 4- , 5- ó 6- pirimidinilo; 1- , 2- ó 3- pirrolilo; 1- ó 5- tetrazolilo; 2- ó 5- 1,3,4- tiadiazolilo; 2- , 4- , ó 5- tiazolilo; 2- ó 3- tienilo; 2- , 4- ó 6- 1,3,5- triazinilo; 1- , 3- ó 5- 1,2,4- triazolilo; 1- , 4- ó 5- 1,2,3- triazolilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , 8- , ó 9- acridinilo; 1- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , 8- , 9- , ó 10- benzo[g]isoquinolina; 2- , 4- , 5- , 6- , ó 7- benzoxazolilo; 1- , 2- , 4- , 5- , 6- , ó 7- benzimidazolilo; 2- , 4- , 5- , 6- , ó 7- benzotiazolilo; 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- benzo[b]tienilo; 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , 8- , 9- benzo[b]oxepina; 2- , 4- , 5- , 6- , 7- , ó 8- benzoxazinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , 8, ó 9- carbazolilo; 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , ó 8- cinnolinilo; 2- , 4- , ó 5- 4H- imidazo[4,5- d] tiazolilo; 2- , 3- , 5- , ó 6- imidazo[2,1- b] tiazolilo; 2- , 3- , 6- , ó 7- imidazo[1,2- b][1,2,4]triazinilo; 1- , 3- , 4- , 5- , 6- , ó 7- indazolilo; 1- , 2- , 3- , 5- , 6- , 7- , ó 8- indolizinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , ó 7- indolilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , ó 7- isoindolilo; 1- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , ó 8- isoquinoliilo; 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , ó 7- naftiridinilo; 1- , 2- , 4- , 5- , 6- , 7- , 8- , ó 9- perimidinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 6- , 7- , 8- , 9- , ó 10- fenantridinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , 8- , 9- , ó 10- fenatrolinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 6- , 7- , 8- , ó 9- fenazinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 6- , 7- , 8- , 9- , ó 10- fenotiazinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 6- , 7- , 8- , 9- , ó 10- fenoxazinilo; 1- , 4- , 5- , 6- , 7- , ó 8- ftalazinilo; 2- , 4- , 6- , ó 7- pteridinilo; 2- , 6- , 7- , ó 8- purinilo; 2- , 3- , 5- , 6- , 7- , 8- , 9- , 10 - , ó 11- 7H- pirazino[2,3- c]carbazolilo; 2- , 3- , 5- , 6- , ó 7- furo[3,2- b]- piranilo; 1- , 3- , ó 5- 1H- pirazolo[4,3- d]- oxazolilo; 2- , 3- , 5- , ó 8- pirazino[2,3- d]piridazinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 5- , ó 8- 5H- pirido[2,3- d]- o- oxazinilo; 1- , 2- , 3- , 4- , 6- , 7- , 8- , ó 9- quinolizinilo; 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , ó 8- quinolinilo; 2- , 3- , 4- , 5- , 6- , 7- , ó 8- quinazolinilo; 2- , 3- , 4- , ó 5- tieno[2,3- b]furanilo, y 1- , 3- , 6- , 7- , 8- , ó 9- furo[3,4- c]cinolinilo.

El término “hetero átomos” como se utiliza en la presente, se refiere a átomos de nitrógeno

(N), oxigeno (O) ó azufre (S).

El término “heterocicloalquilo” como se utiliza en la presente se refiere a una estructura de anillo de hidrocarbono monocíclico saturado de 3- 6 miembros, una estructura de anillo de hidrocarbono bicíclico fusionado saturado de 6- 9 miembros, ó una estructura de anillo de hidrocarbono tricíclico, fusionado, saturado de 10- 14 miembros, en donde uno a cuatro carbonos de anillo de la estructura de anillo de hidrocarbono son reemplazados por uno a cuatro grupos independientemente seleccionados a partir de - O- , - NR- , ó - S- , en donde R es hidrógeno, C_1-C_4alquilo ó un grupo protector amino.

Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo, como se utiliza en la presente, incluyen aziridinilo, aziridin- 1- ilo, aziridin- 2- ilo, aziridin- 3- ilo, oxiranilo, oxiran- 2- ilo, oxiran- 3- ilo, tiiranilo, tiiran- 2- ilo, tiiran- 3- ilo, azetadinilo, azetadin- 1- ilo, azetadin- 2- ilo, azetadin- 3- ilo, oxetanilo, oxetan- 2- ilo, oxetan- 3- ilo, oxetan- 4- ilo, tietanilo, tietan- 2- ilo, tietan- 3- ilo, tietan- 4- ilo, pirrolidinilo, pirrolidin- 1- ilo, pirrolidin- 2- ilo, pirrolidin- 3- ilo, pirrolidin- 4- ilo, pirrolidin- 5- ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran- 2- ilo, tetrahidrofuran- 3- ilo, tetrahidrofuran- 4- ilo, tetrahidrofuran- 5- ilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotien- 2- ilo, tetrahidrotien- 3- ilo, tetrahidrotien- 4- ilo, tetrahidrotien- 5- ilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, piperidin- 5- ilo, piperidin- 6- ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran- 2- ilo, tetrahidropiran- 3- ilo, tetrahidropiran- 4- ilo, tetrahidropiran- 5- ilo, tetrahidropiran- 6- ilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiran- 2- ilo, tetrahidrotiopiran- 3- ilo, tetrahidrotiopiran- 4- ilo, tetrahidrotiopiran- 5- ilo, tetrahidrotiopiran- 6- ilo, piperazinilo, piperazin- 1- ilo, piperazin- 2- ilo, piperazin- 3- ilo, piperazin- 4- ilo, piperazin- 5- ilo, piperazin- 6- ilo, morfolinilo, morfolin- 2- ilo, morfolin- 3- ilo, morfolin- 4- ilo, morfolin- 5- ilo, morfolin- 6- ilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin- 2- ilo, tiomorfolin- 3- ilo, tiomorfolin- 4- ilo, tiomorfolin- 5- ilo, tiomorfolin- 6- ilo, oxatianilo, oxatian- 2- ilo, oxatian- 3- ilo, oxatian- 5- ilo, oxatian- 6- ilo, ditianilo, ditian- 2- ilo, ditian- 3- ilo, ditian- 5- ilo, ditian- 6- ilo, azepanilo, azepan- 1- ilo, azepan- 2- ilo, azepan- 3- ilo, azepan- 4- ilo, azepan- 5- ilo, azepan- 6- ilo, azepan- 7- ilo, oxepanilo, oxepan- 2- ilo, oxepan- 3- ilo, oxepan- 4- ilo, oxepan- 5- ilo, oxepan- 6- ilo, oxepan- 7- ilo, tiepanilo, tiepan- 2- ilo, tiepan- 3- ilo, tiepan- 4- ilo, tiepan- 5- ilo, tiepan- 6- ilo, tiepan- 7- ilo, dioxolanilo, dioxolan- 2- ilo, dioxolan- 4- ilo, dioxolan- 5- ilo, tioxanilo, tioxan- 2- ilo, tioxan- 3- ilo, tioxan- 4- ilo, tioxan- 5- ilo, ditiolanilo, ditiolan- 2- ilo, ditiolan- 4- ilo, ditiolan- 5- ilo, pirrolinilo, pirrolin- 1- ilo, pirrolin- 2- ilo, pirrolin- 3- ilo, pirrolin- 4- ilo, pirrolin-

5- ilo, imidazolinilo, imidazolin- 1- ilo, imidazolin- 3- ilo, imidazolin- 4- ilo, imidazolin- 5- ilo, imidazolidinilo, imidazolidin- 1- ilo, imidazolidin- 2- ilo, imidazolidin- 3- ilo, imidazolidin- 4- ilo, imidazolidin- 4- ilo, pirazolinilo, pirazolin- 1- ilo, pirazolin- 3- ilo, pirazolin- 4- ilo, pirazolin- 5- ilo, pirazolidinilo, pirazolidin- 1- ilo, pirazolidin- 2- ilo, pirazolidin- 3- ilo, pirazolidin- 4- ilo, pirazolidin- 5- ilo, hexahidro- 1,4- diazepinilo, dihidrofuranildihidropiranilo, 1,2,3,6- tetrahidropiridinilo, 2H- piranilo, 4H- piranilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, 3- azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3- azabiciclo[4.1.0]heptanilo, pirrolidinil- 2- ona, piperidinil- 3- ona piperidinil- 2- ona, piperidinil- 4- ona, y 2H- pirrolilo.

El término "aceptable" con respecto a un compuesto, formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza en la presente, significa no tener ningún efecto perjudicial persistente en la salud general del sujeto a tratar.

El término "administrar" o "administración" del presente compuesto significa proporcionar un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo a un sujeto en necesidad de tratamiento.

El término "enfermedad autoinmune", o "trastorno autoinmune", como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades en donde las células atacan sin control los propios tejidos y órganos del cuerpo (autoinmunidad), produciendo reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades graves. Los ejemplos no limitantes de enfermedades autoinmunes incluyen púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), diabetes mellitus tipo 1 ó inmune mediada, glomerulonefritis inmune mediada, esclerodermia, anemia perniciosa, alopecia, pénfigo, pénfigo vulgar, miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, enfermedad de Crohn, enfermedades autoinmunes de la tiroides y la enfermedad de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, dermatomiositis, síndrome de Goodpasture, miastenia gravis pseudoparalítica, oftalmía simpática, uveítis facogénica, hepatitis agresiva crónica, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Werlof, vitíligo vulgar, enfermedad de Behcet, enfermedad del colágeno, uveítis, síndrome de Sjogren, miocarditis autoinmune, enfermedades autoinmunes hepáticas, gastritis autoinmune, pénfigo, síndrome de Guillain- Barré, y mielopatía asociadacon HTLV- 1.

El término "vehículo", tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos químicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto descrito en este documento en células o tejidos.

Los términos "co- administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en la presente pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "enfermedad dermatológica" o "trastorno dermatológico" como se usa en la presente se refiere a un trastorno de la piel. Tales trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como, dermatitis atópica, trastornos vesiculares, colagenosis, eccema de dermatitis de contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren- Larsso, queratosis actínica, carcinoma de células basales y urticaria.

El término "diluyente", tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir un compuesto descrito en este documento antes de la liberación. Los diluyentes también pueden utilizarse para estabilizar los compuestos descritos en este documento.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utiliza en la presente, se refieren a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en este documento que se administra el cual aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición a ser tratada. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en este documento requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en síntomas de la enfermedad. Una cantidad adecuada "eficaz" en cualquier caso en particular se puede determinar mediante el uso de técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis.

Los términos "mejorar" o "aumentar", como se utilizan en la presente, se refieren a aumentar o prolongar bien sea la potencia o duración de un efecto deseado. Así, en lo que respecta a aumentar el efecto de agentes terapéuticos, el término "aumentar" se refiere a la capacidad de

aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz aumentadora", tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad adecuada para aumentar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "fibrosis" o "enfermedad fibrótica" como se utilizan en la presente, se refieren a las condiciones que siguen la inflamación aguda o crónica y se asocian con la acumulación anormal de las células y/o colágeno e incluyen pero no se limitan a fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, los riñones, las articulaciones, los pulmones o la piel, e incluyen trastornos como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

El término "enfermedad o trastornos inflamatorios", como se utiliza en la presente, se refiere a aquellas enfermedades o condiciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de los nervios), calor (calor, de la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, de la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, de excesiva entrada o salida restringida de líquido), y la pérdida de la función (funcio Laesa, que puede ser parcial o total, temporal o permanente) . La inflamación tiene muchas formas e incluye, pero no se limita a, la inflamación, que es uno o más de los siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrotica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plásica, productiva, prolíferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerosa. Los trastornos inflamatorios además incluyen, sin limitarse a los que afectan los vasos sanguíneos (poliarteritis, artritis temporal), articulaciones (artritis: cristalina, osteo- , psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter), tracto gastrointestinal (enfermedad,), piel (dermatitis), o múltiples órganos y tejidos (lupus sistémico eritematoso).

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

El término “farmacéuticamente aceptable” como se utiliza en la presente, se refiere a un material tal como un vehículo o diluyente, el cual no anula la actividad biológica o propiedades de los compuestos descritos en la presente.Tales materiales se administran a un individuo sin producir efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en que está contenida.

Como se utiliza en la presente, el término " vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en este documento.

Los términos "combinación" o "combinación farmacéutica" como se utiliza en la presente significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) y un agente terapéutico adicional, son ambos administrados a un paciente de forma simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) y un agente terapéutico adicional, son ambos administrados a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Este último se aplica también a la terapia cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

Los términos "composición" o "composición farmacéutica" como se utiliza en la presente, se refiere a una mezcla de al menos un compuesto, tal como los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II)proporcionados en la presente, con al menos uno y opcionalmente más de uno de otros componentes químicos farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o

excipientes.

El término "enfermedad respiratoria", como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que intervienen en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tráquea, bronquios y pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alergenos, asma sensible a aspirina, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnica, asma de aparición en la niñez, asma del adulto, variante tusígena del asma, asma ocupacional, asma resistente a los esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/oinflamación de vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

El término "sujeto" o "paciente", como se utiliza en la presente, abarca mamíferos y no mamíferos.Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, los seres humanos, chimpancés, gorilas, monos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. Con frecuencia, el sujeto es un ser humano, y puede ser un ser un humano que ha sido diagnosticado como en necesidad de tratamiento para una enfermedad o trastorno que se describe en la presente.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

El término "inhibidor de la c- kit", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la quinasa c- kit.

El término "enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la c- kit", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier estado patológico asociado con una quinasa c- kit. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, una enfermedad asociada con mastocitos, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades de fibrosis, una enfermedad dermatológica, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes, tales como, a modo de ejemplo solamente, asma, dermatitis, rinitis alérgica, fibrosis pulmonar, fibrosishepática, fibrosis cardíaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII),

enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple,urticaria, hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión pulmonar primaria (HPP), dermatosis, diabetes, diabetes tipo I y diabetes tipo II.

El término "inhibidor de PDGFR" como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la quinasa PDGFR.

El término "enfermedad o trastorno asociado con actividad de PDGFR" como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier estado patológico asociado con una quinasa PDGFR. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, enfermedades fibróticas, enfermedades metabólicas y enfermedades autoinmunes, tales como, a modo de ejemplo solamente, asma, dermatitis, rinitis alérgica, esclerodermia, síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, hipertensión arterial pulmonar y diabetes.

El término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado del presente invento e incluyen isómeros geométricos.Se entiende que un sustituyente será unido a un centro quiral de un átomo de carbono.El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular.Por lo tanto, el invento incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto.Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí.Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica”.El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado.Los "diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí.La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- lngold- Prelog.Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio.Ciertos compuestos descritos la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como

(*R*)- o (*S*)- .

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la presente invención, como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejorar los síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc.En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR, o (ii) asociada con la quinasa c- kit o actividad de la quinasa c- kit y PDGFR, o (iii) caracterizada por la actividad (normal o anormal) de la quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR, o (2) reducir o inhibir la actividad de la quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR, o (3) reducir o inhibir la expresión de la quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR. En otra realización no limitativa, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, un tejido o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz, para al menos parcialmente reducir o inhibir la actividad de la quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR, o al menos parcialmente reducir o inhibir la expresión de la quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR.

Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", tal como se utiliza en la presente, se refiere a los métodos de aliviar, disminuir o mejorar los síntomas de una enfermedad o condición, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, detener el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, provocar la regresión de la enfermedad o condición, aliviar una afección causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

Además, como se utiliza en la presente, el término “tratar”, o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma).En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar o mejorar al menos parámetro físico incluyendo aquellos los cuales pueden ser no discernibles por el

paciente.En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (*ej.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*ej.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos.En aún otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Los nombres de compuestos proporcionados en este documento se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft ®) ó JChem versión 5.3.1 (ChemAxon).

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" o "compuestos proporcionados en este documento" se refiere a compuestos de la fomula (I) y la Fórmula (II), y subfórmulas delos mismos (tales como la fórmula (Ia), fórmula (IIa), Fórmula (Ib), fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) y Fórmula (IIf)), y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos, estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados con isótopos (incluyendo las sustituciones de deuterio) de los mismos. Los compuestos de la presente invención comprenden además polimorfos de los compuestos de la fórmula (I) y Fórmula (II) (o subfórmulas delos mismos) y sus sales.

Como se utiliza en la presente, el término "un”, "una”, "el”, “los” y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto.El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (*ej.,* "tal como”) proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor la invención y no implica limitación sobre el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

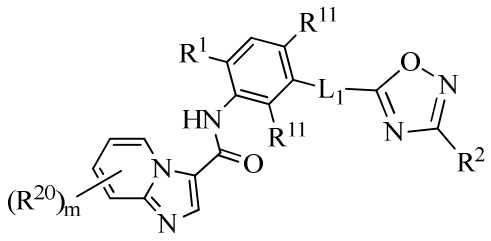
Varias realizaciones enumeradas de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención.

Descripción de las realizaciones preferidas

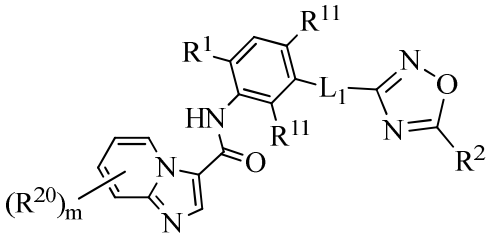
Proporcionados en este documento son los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos y sus isómeros, que son inhibidores de la **quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR.** Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI50 para la inhibición de PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 750 a 1000. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI50 para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 500 a 750. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI50 para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 250 a 500. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 100 a 250. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 75 a 100. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 50 a 75. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 25 a 50. Ciertas realizaciones de compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 10 a 25. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI50 para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit (IC50 PDGFR/IC50 c- kit) en el rango de 7,5 a 10. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 5 a 7,5. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50} para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 2.5 a 5. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI50 para la inhibición PDGFR a CI_{50} para la relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 1 a 2,5. Ciertas realizaciones de los compuestos proporcionados en la presente tienen una CI_{50}para la inhibición PDGFR a relación de inhibición de c- kit ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}\ kit}$) en el rango de 0,95 a 2,5.

También se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos. Además se proporcionan en la presente los métodos para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con quinasa c- kit o quinasas c- kit y PDGFR usando tales compuestos y composiciones farmacéuticas.

La quinasa c- kit, o quinasa c- kit y PDGFR, inhibidores de la presente invención son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (I) o la fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos :



Fórmula (I)



Fórmula (II)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_1 es un enlace, - NH- ó - C(O)NH- ;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo

sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro fijada, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C_1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un no sustituido C_3- C_8cicloalquilo, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un

heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

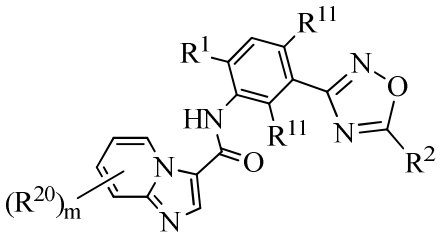
en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

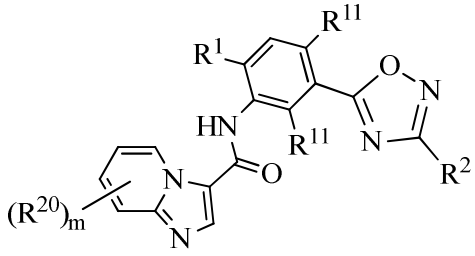
cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (ej. hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, el compuesto de la Fórmula (I) ó Fórmula (II) es un compuesto que tiene una estructura de

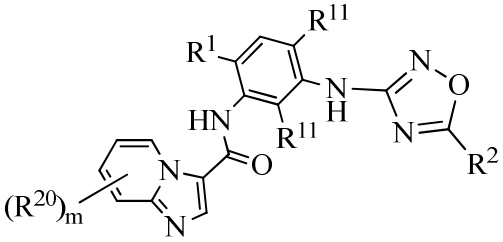
Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) ó Fórmula (IIb):



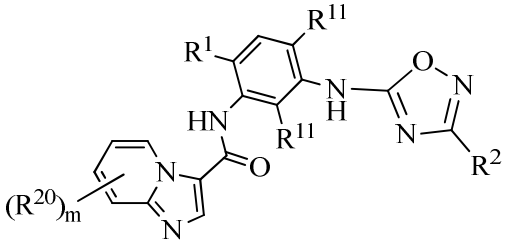
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro fijada, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un no sustituido C_3- C_8cicloalquilo, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de

N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un no sustituido C_3- C_8cicloalquilo, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, sustituido C_3- C_8cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

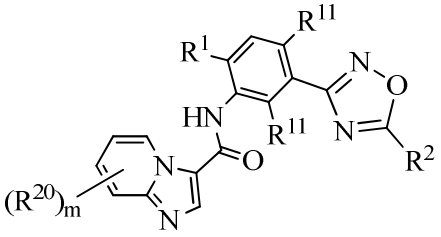
en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6

miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

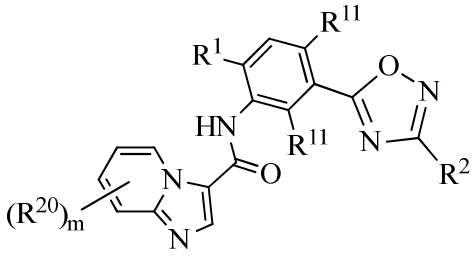
t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

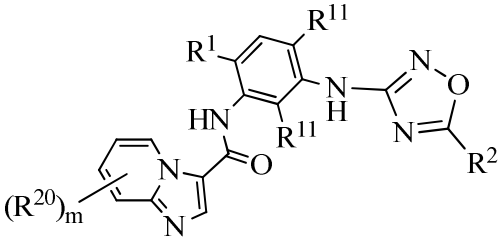
En ciertas realizaciones de compuestos de la Fórmula (I) ó Fórmula (II), y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (ej. hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, el compuesto de la Fórmula (I) ó Fórmula (II), es un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib), Fórmula (IIb), Fórmula (Ic), Fórmula (IIc), Fórmula (Id), Fórmula (IId), Fórmula (Ie), Fórmula (IIe), Fórmula (If) ó Fórmula (IIf):



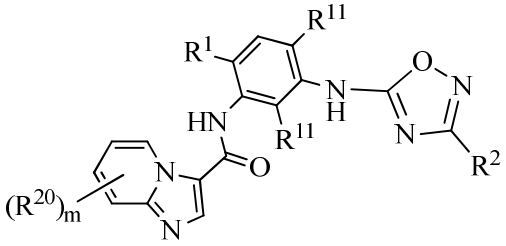
Fórmula (Ia)



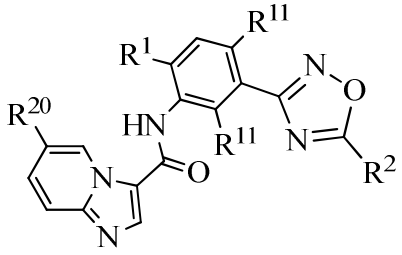
Fórmula (IIa)

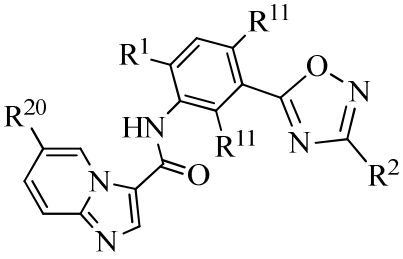


Fórmula (Ib)

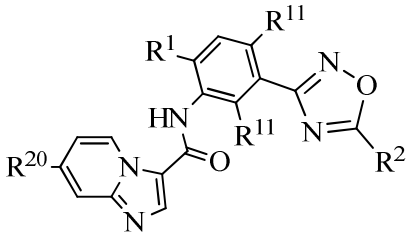


Fórmula (IIb)

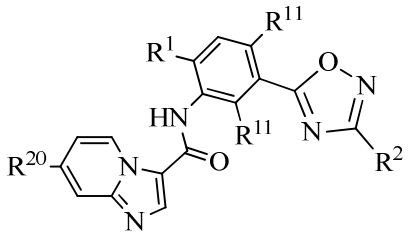




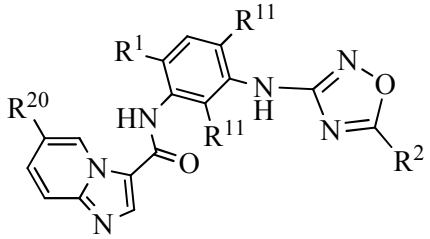
Fórmula (Ic)



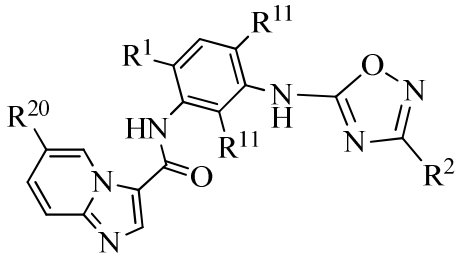
Fórmula (IIc)



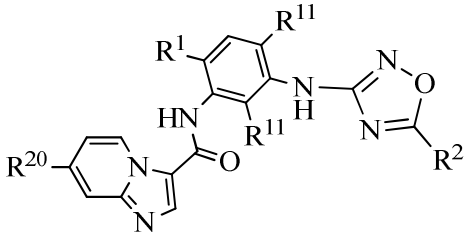
Fórmula (Id)



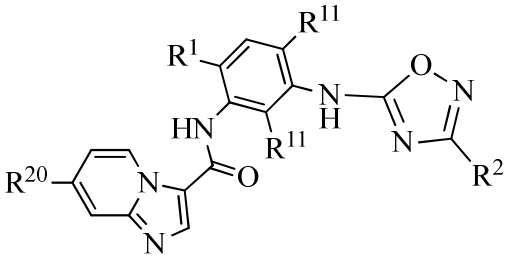
Fórmula (IId)



Fórmula (Ie)



Fórmula (IIe)



Fórmula (If)

Fórmula (IIf)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9{}_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9{}_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9{}_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9{}_2)_n$- , - $(CR^9{}_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)(CR^9{}_2)_n$- , - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4{}_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9{}_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro fijada, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C_1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N ó O ó a C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3-C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1-C_6alquil [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

Los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos y sus isómeros, y composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también incluyen todas las variaciones isotópicas adecuadas de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos e isómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar las formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos isotopicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado.Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H, ^3H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente.El invento incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^3H, y ^{14}C, o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes.Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes.En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT.Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en

cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico.Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto del presente invento.La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico.El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico.Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables según el invento incluyen aquellos en donde la cristalización del solvente puede sustituirse isotópicamente, ej. D20, d6- acetona, d6- DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) y la Fórmula (II) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales adecuados.Estos co- cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos.Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co- fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co- cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co- cristales así formados.Formadores de co- cristales apropiados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención además proporciona co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I) y la Fórmula (II).

Procesos Para Preparar los Compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II)

Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se describen en los Ejemplos, más adelante. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, pueden ser protegidos para evitar su participación indeseada en las reacciones. Grupos protectores convencionales pueden utilizarse de conformidad con la práctica estándar (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) proporcionados en la presente se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción de la forma de base libre del compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico apropiado farmacéuticamente aceptable o ácido inorgánico o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. En otras realizaciones, una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se prepara haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) con una cantidad estequiométrica de una base orgánica o una base inorgánica farmacéuticamente aceptable apropiada o un reactivo de intercambio iónico adecuado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos.Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II)se preparan usando sales de los intermedios o materiales de inicio. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están en la forma de otras sales, incluyendo pero no limitado a, oxalatos y trifluoroacetatos. En ciertas realizaciones, se forman hemisales de ácido s y bases, por ejemplo, salesde hemisulfato y hemicalcio.

Tales sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a sales de hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, nitrato, succinato, maleato, formiato, acetato, adipato, besilato, bicarbonato/carbonato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, etanodisulfonato, canforsulfonato, corteofilonato, naftalensulfonato (por ejemplo, 2- naftalensulfonato), sal de

hexanoato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, ciclamato, edisilato, esilato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hipurato, hidrocloruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactobionato, laurilsulfato, malato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, naftilato, 2- napsilato, nicotinato, octadecanoato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, piroglutamato, sacarato, estearato, sulfosalicilato, tanato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato .

El ácido orgánico o ácido s inorgánicos usados para formar ciertas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido glutámico, ácido aspártico,ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido bencenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, tal como ácido 2- naftalenosulfónico o ácido hexanoico.

Tal sal de adición alcalina farmacéuticamente aceptable de compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a sales de amonio, aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, cobre, dietilamina, diolamina, glicina,isopropilamina, colinato, dietanolamina, piperazina, hierro, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, plata, sodio, trometamina y zinc.

Las bases orgánicas o inorgánicas utilizadas para formar cierta sal de adición alcalina farmacéuticamente aceptable de compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) incluyen, pero no se limitan a sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica, o sales derivadas de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, y similares.

En ciertas realizaciones, el ácido libre o formas de base libre de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II)proporcionados en la presente se preparan a partir de la sal de adición de base correspondiente o sal de adición de ádico, respectivamente. Por ejemplo un compuesto de la Fórmula (I) en una forma de sal de adición de ácido se convierte en la correspondiente base libre por tratamiento con una base adecuada (a modo de ejemplo solamente,

una solución de hidróxido de amonio, un hidróxido de sodio, y similares). Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) en una forma de sal de adición de base se convierte en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (a modo de ejemplo solamente, ácido clorhídrico).

Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en "*Remington's Farmaceutical Sciences*", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "*Handbook of Farmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use*" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) en forma no oxidada se preparan a partir de N- óxidos de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) por tratamiento con un agente reductor (a modo de ejemplo solamente, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (a modo de ejemplo solamente, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) entre 0 y 80 °C.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) se preparan como derivados protegidos utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3 ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) se preparan o forman, como solvatos (por ejemplo, hidratos). En ciertas realizaciones, hidratos de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) se preparan por recristalización a partir de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización.Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas..El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto del presente invento (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes.Tales moléculas solventes son

aquellas comúnmente utilizadas en el estado de la técnica farmacéutica, las cuales son conocidas por ser inocuas para el receptor, ej., agua, etanol, y similares.El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)- , (*S*)- o (*R,S*)- .En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)- .Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)- .

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereomeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, *ej.*, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base óptimamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo.En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, *ej.*, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *ej.*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor- 10- sulfónico.Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, *ej.*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) se preparan como sus estereoisómeros individuales. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) proporcionados en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En ciertas realizaciones, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), o mediante el uso de complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc) y se separan fácilmente mediante el aprovechamiento de estas diferencias. En ciertas realizaciones, los diastereoisómeros se separaron por cromatografía, o mediante técnicas de separación/resolución basados en diferencias en solubilidad. Luegoel enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no de lugar a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de los estereoisómeros de los compuestos de la mezcla racémica se puede encontrar en Jean-Jacques, André Collet, Samuel H. Wilen, " Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Las mezclas de isoméros obtenibles según el invento pueden separarse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, al particionar entre mezclas solventes polifásicas, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo sobre gel de sílice o por *ej.,* cromatografía líquida de mediana presión sobre una columna de fase invertida, y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puras y separación de la mezcla de diastereoisómeros así obtenible, por ejemplo por medio de cristalización fraccional, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activa.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, ciertas realizacions de los compuestos de la presente invención están presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del

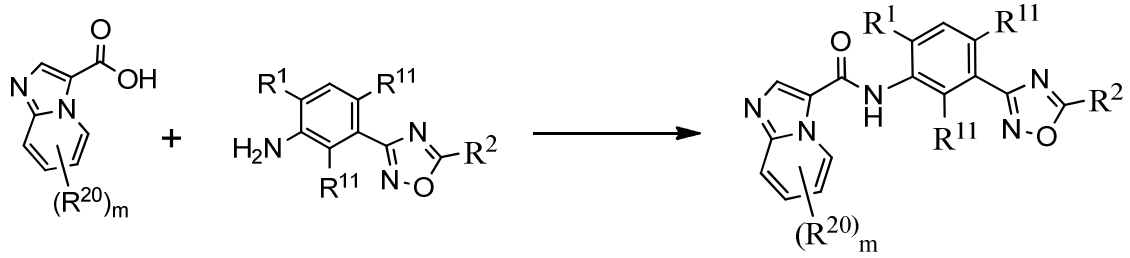
número de átomos de carbono asimétricos.La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras.Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales.Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o - trans.Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) son hechos por procesos descritos en la presente y como se ilustró en los Ejemplos. Intermedios y productos finales pueden purificarse según métodos estándar, ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-) cristalización y similares. La invención también se relaciona con aquellas formas del proceso en las cuales un compuesto obtenible como un intermedio cualquier etapa del proceso se utiliza como material de inicio y se realizan los restantes pasos del proceso, o en los cuales un material de inicio se forma bajo las condiciones de reacción o se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso según el invento se produce bajo las condiciones de proceso y se procesa adicionalmente in situ. Todos los materiales de inicio, elementos estructurales, reactivos, ácido s, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica..

Ejemplos no limitantes de esquemas sintéticos utilizados para fabricar compuestos de la invención se ilustran en los esquemas de reacción (I) - (IV). Los grupos R_1, R_{20}, R_{11} y R_2 tal como se definen en este documento.

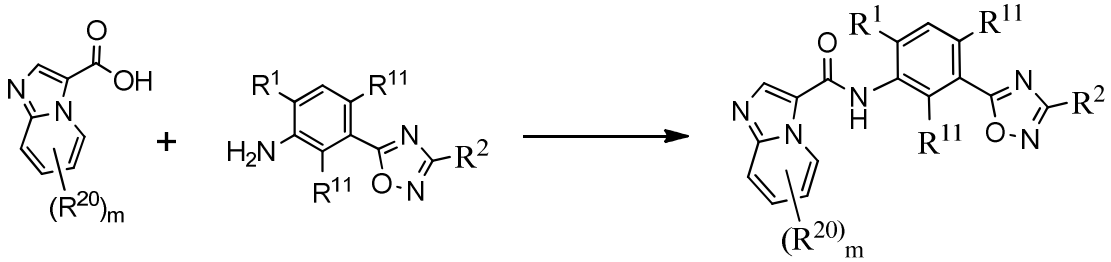
El esquema (I) ilustra la Síntesis de compuestos de la Fórmula (I) mediante el acoplamiento de la amina con el ácido carboxílico en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento. A modo de ejemplo solamente, el reactivo de acoplamiento es HATU y la base es diisopropiletilamina.

Esquema (I)



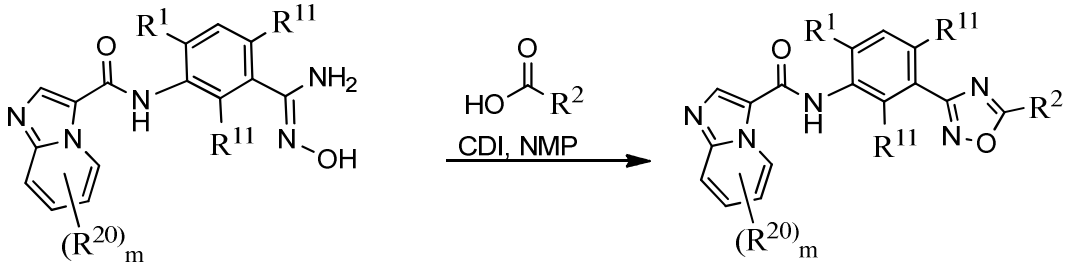
El esquema (II) ilustra la Síntesis de los compuestos de la Fórmula (II) mediante el acoplamiento de la amina con el ácido carboxílico en presencia de una base y un reactivo de acoplamiento. A modo de ejemplo solamente, el reactivo de acoplamiento es HATU y la base es diisopropiletilamina.

Esquema (II)



El Esquema (III) ilustra la Síntesis de compuestos de la Fórmula (I) mediantela formación del oxadiazol a partir dela N'- hidroxiformimidamida y el ácido carboxílico correspondientes.

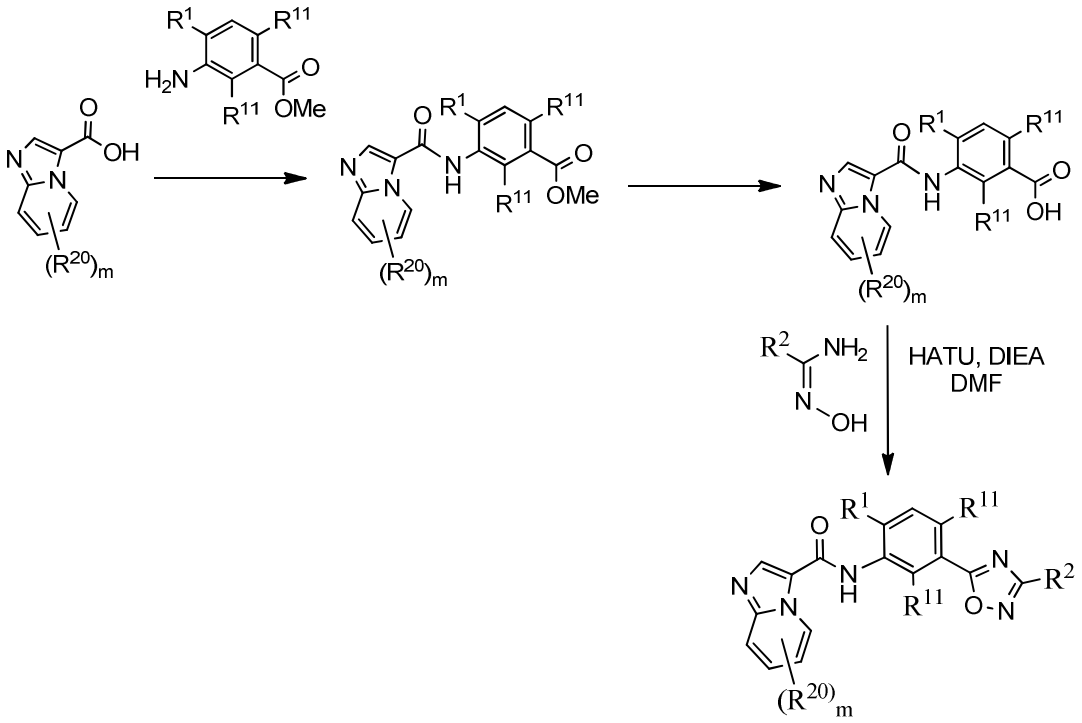
Esquema (III)



El Esquema (IV) ilustra la Síntesis de los compuestos de la Fórmula (II) mediantela

formación del oxadiazol a partir de N'- hidroxiformimidamida y ácido carboxílico correspondientes.

Esquema (IV)



Los ejemplos proporcionados en la presente se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) proporcionados en la presente, y la preparación de tales compuestos.

Farmacología y Utilidad

La proteína tirosina quinasas (PTK) juegan un papel central en la regulación de una amplia variedad de procesos celulares y mantienen el control sobre la función celular.Las proteínas quinasas catalizan y regulan el proceso de fosforilación, por el cual las quinasas covalentemente fijan grupos fosfato a las proteínas u objetivos lípidos en respuesta a una variedad de señales extracelulares. Ejemplos de tales estímulos incluyen hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, eventos del ciclo celular, estrés ambiental y estrés nutricional. Un estímulo extracelular puede afectar una o más respuestas celulares relacionadas con el

crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la Síntesis de proteínas, y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con las respuestas celulares anormales activadas por eventosmediados por proteína quinasas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con las hormonas.

Ejemplos de proteína- tirosina quinasas incluyen, pero no están limitados a,

(a) tirosina quinasas tales como Irk, IGFR- 1, 70- Zap, Bmx, Btk, CHK (quinasa Csk homóloga), CSK (quinasa Src C- terminal), ltk- 1, Src (c- Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr y Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR- 1/ErbB- 1, ErbB- 2/NEU/HER- 2, ErbB- 3 y ErbB- 4), FAK, FGF1R (también FGFR1 o FGR- 1), FGF2R (también FGR- 2), MET (también Met- I o c- MET), PDGFR (α y β), Tie- 1, Tie- 2 (también Tek- 1 o Tek), VEGFR1 (también FLT- 1), VEGFR2 (también KDR), FLT- 3, FLT- 4, c- KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, ***TRKA,*** PYK2, ALK (Quinasa de Linfoma Anaplásico), EPHA (1- 8), EPHB (1- 6), RON, Fes, Fer ó EPHB4 (también EPHB4- 1), y

(b) y serina/treonina quinasas Aurora, c- RAF, SGK, quinasas MAP (ej., MKK4, MKK6, etc.), SAPK2α, SAPK2β, Ark, ATM (1- 3), CamK (1- IV), CamKK, Chk1 y 2 (quinasas reguladoras del ciclo celular), CKI, CK2, Erk, IKK- I (también IKK- α o CHUK), IKK- 2 (también IKK- β), Ilk, Jnk (1- 3), LimK (1 y 2), MLK3Raf (A, B, y C), CDK (1- 10), PKC (incluyendo todos los subtipos PKC), Plk (1- 3), NIK, Pak (1- 3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP- 2, GSK3 (α y β), PKA, P38, Erk (1- 3), PKB (incluyendo todos los subtipos PKB) (también AKT- 1, AKT- 2, AKT- 3 o AKT3- 1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 y Tp1- 2 (también COT).

La fosforilación modula o regula una variedad de procesos celulares como la proliferación, crecimiento, diferenciación, metabolismo, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otrosprocesos de señalización. Actividad PTK aberrante o excesiva se ha observado en muchos estados patológicos, incluyendo pero no limitado a, trastornos proliferativos benignos y malignos, enfermedades que resultan de la activación inapropiada del sistema inmune y enfermedades que resultan de la activación inadecuada de los sistemas nerviosos. Enfermedades específicas y condiciones patológicas incluyen, pero no se limitan a,trastornos autoinmunes, rechazo de aloinjertos, enfermedad de injerto contra huésped, retinopatía diabética, neovascularización coroidea debido a la degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, invasión de pannus sinovial en artritis, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes mellitus, angiopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, hemangiomas infantiles, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer gástrico y pancreático, psoriasis, fibrosis, artritis reumatoide, aterosclerosis, reestenosis, enfermedades auto- inmunes, alergias, enfermedades respiratorias, asma, rechazo de trasplantes, inflamación, trombosis, proliferación de vasos retinianos, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades de los huesos, rechazo de trasplantes o rechazo de transplantede médula ósea, lupus, pancreatitis crónica, caquexia, shock séptico, enfermedades o trastornos fibroproliferativos y diferenciadores de la piel, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, trastornos o afecciones relacionadas con el daño de nervios y degeneración axonal después de lesiones cerebrales o de la médula espinal, cáncer agudo o crónico, enfermedades oculares, infecciones virales, enfermedades cardiacas, enfermedades del pulmón o pulmonares o enfermedades del riñón o renales y bronquitis.

Las tirosina quinasas se pueden clasificar ampliamente como proteína tirosina quinasas del tipo receptor (con dominios extracelulares, de transmembrana e intracelulares) o del tipo no receptor (siendo totalmente intracelulares).Las tirosina quinasas transfieren el fosfato terminal del ATP a residuos de tirosina de las proteínas activando o inactivando así las rutas de transducción de señales. La activación inapropiada o no controlada de muchas de estas quinasas (actividad aberrante de proteína tirosina quinasas), por ejemplo por sobreexpresión o mutación, se traduce en un crecimiento celular descontrolado. Se ha encontrado que muchas de las proteínas tirosina quinasas, bien sea del tipo receptor o no receptor están implicadas en

numerosas condiciones patológicas, incluyendo pero no sin limitar a, inmunomodulación, inflamación, o trastornos proliferativos tales como el cáncer.

c- Kit

Los mastocitos son elementos de tejidos derivados de un subgrupo particular de células madre hematopoyéticas que expresan antígenos CD34, c- kit y CD13. Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no sólo respecto a la ubicación y estructura de tejidos, sino también en los niveles funcionales e histoquímicos. Los progenitores de mastocitos inmaduros circulan en el torrente sanguíneo y se diferencian en diversos tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación están bajo la influencia de las citoquinas, uno de importancia es el Factor de Células Madre (SCF), también llamado ligando c- Kit, Steel factor o factor de crecimientos de mastocitos. El receptor del factor de células madre es codificado por el proto-oncogén c- kit, que se expresa en las células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales, células intersticiales de Cajal (ICC), y algunos tumores humanos, y también es expresado por las células no hematopoyéticas .

El factor de células madre (SCF), también conocido como ligando c- kit, es el principal factor de regulación para el crecimiento y función de mastocitos humanos. El receptor SCF, receptor c-kit, es una proteína tirosina quinasa del receptor de transmembrana tipo III que inicia las cascadas de traducción de señales de proliferación y crecimiento celular en respuesta a unión de SCF. La ligadura del receptor c- kit por SCF induce su dimerización seguida por su transfoforilación, lo que lleva al reclutamiento y la activación de diversos sustratos intracitoplasmáticos. Estos sustratos activados inducen múltiples rutas de señalización intracelular responsables de la proliferación y activación celular. Estas proteínas se sabe que están involucrados en muchos de los mecanismos celulares, que en caso de interrupción, conducen a trastornos como la proliferación y la migración anormal de células, así como la inflamación.

La relación entre mastocitos, SCF y receptor de lac- kit se discute en las siguientes referencias:. Huang, E., " The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c- kit receptor, the gene product of the W locus ", *Cell*, 63, 225- 233, 1990; Zsebo, KM y otros, " Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c- kit tyrosine kinase receptor ", *Cell*, 63, 213- 224, 1990;.. Zhang, S. et al, " Cytokine

production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts", *J. Pathol*, 180, 95- 10, 1996;.. Zhang, S. et al," Human mast cells express stem cell factor ", *J. Pathol*, 186, 59. - 66, 1998;. Kassel, O, " Up and down- regulation by glucocorticoids of the constitutive expression of the mast cell growth factor stem cell factor by human lung fibroblasts in culture ", *Mol. Pharmacol,* 54, 1073- 1079*,* 1998*;* Kassel*, O, "* Human bronchial smooth muscle cells in culture produce Stem Cell Factor"*", Com. Respir. J., 13, 951- 954, 1999; Kassell, "* The Stem Cell Factor, Stem cell factor, its Properties and Potential Role in the Airways", *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*", *14, 227- 288., 2001; de Paulis, A, "* Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells*", J. Immunol, 163, 2799- 2808, 1999;. Mol, CD., "* Structure of a c- kit product complex reveals the basis for kinase transactivation"*, J. Biol.. Chem., 278, 31461- 31464, 2003;.. Iemura, "* The c- kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis"*, Am. J. Pathol, 144, 321- 328, 1994;.. Nilsson, G, "* Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells"*, J. Immunol, 153, 3717- 3723, 1994;. Meininger, C.J., "* The c- kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant*", Blood, 79, 958- 963, 1992, y Kinashi,* T. et al., " Steel factor and c- kit regulate cell- matrix adhesion ", *Blood*, 83, 1033- 1038, 1994.

Las siguientes referencias discuten la vía de señalización de c- kit y su relación con diversas vías de corriente abajo y la relación con las enfermedades asociadas con los mastocitos: Thommes, K, " Identification of Tyr- 703 and Tyr- 936 as the primary association sites for Grb2 and Grb7 in the c- Kit/stem cell factor receptor", Biochem., *J.* 341, 211- 216, 1999; Ishizuka, T., " Stem cell factor augments Fc epsilon RI- mediated TNF- alpha production and stimulates MAP kinases via a different pathway in MC/9 mast cells", *J. Immunol*, 161, 3624- 3630.., 1998; Timokhina, I., " Kit signaling through PI 3- kinase and Src kinase pathways:an essential role for Rac1 and JNK activation in mast cell proliferation ", *EMBO J*., 17, 6250- 6262, 1998; Tang, B. et al., "Tec kinase associates with c- kit and is tyrosine phosphorylated and activated following stem cell factor binding",*Mol.Cell. Biol*., 14, 8432- 8437,. De 1994, y Ueda, S., " Critical roles of c- Kit tyrosine residues 567 and 719 in stem cell factor- induced chemotaxis:contribution of src family kinase and PI3- kinase on calcium mobilization and cell migration", *Blood*, 99, 3342- 3349,2002.

Los mastocitos son células efectoras primarias en la inflamación alérgica. Los mastocitos también participan en otros procesos patogénicos tales como inflamación aguday fibrosis. Los

mastocitos presentes en los tejidos de los pacientes están implicados o contribuyen a la génesis de las enfermedades tales como enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, artritis reumatoide,enfermedades inflamatorias intestinales (EII)), enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome de anafilaxia, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea e inflamación de de la piel por picadura de insectos y asma bronquial), angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, mastocitomas, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer pulmonar de células pequeñas, melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis, enfermedades inflamatorias, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome del intestino irritable (IBS), trastornos del sistema nervioso central y cistitis intersticial. En estas enfermedades, los mastocitos participan en la destrucción de los tejidos por la liberación de un cóctel de diferentes proteasas y mediadores clasificados en tres grupos: mediadores asociados con gránulos preformados (histamina, proteoglicanos, y proteasas neutras), mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y diversas citoquinas (IL- 1, IL- 2, IL- 3, IL- 4, IL- 5, IL- 6, IL- 8, el TNF- α, GM- CSF, MIP- L α, MIP- lβ, MIP- 2 y IFN- γ). La liberación por la activación de los mastocitos de los mediadores (TNF- α, histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc.) así como las proteasas pueden i) inducir inflamación y vasodilatación y ii) participar en el proceso de destrucción de los tejidos.

Además, la activación de los mastocitos induce diversas respuestas efectoras, tales como la secreción de mediadores alérgicos, proteasas, quimiocinas como MCP- 1 y RANTES, leucotrienos, prostaglandinas y neurotrofinas, y la inducción de la transcripción de genes de citoquinas (IL- 4, IL- 5, La IL- 6, IL- 13, TNF- α y GM- CSF). Estos mediadores contribuyen a crear el fenotipo de asma por sus efectos sobre las células endoteliales, células de músculo liso y fibroblastos y sobre la matriz extracelular, y mediante el reclutamiento de otras células inflamatorias.

El asma se caracteriza por la obstrucción de flujo de aire, hiperreactividad bronquial y la inflamación de las vías respiratorias. Inflamación de las vías es el principal factor en el desarrollo y perpetuación de asma. En el asma alérgico, los alérgenos se cree que inician el proceso inflamatorio mediante la inducción de una respuesta mediada por los linfocitos T (TH2) que resulta en la producción de IgE alergeno- específica. IgE se une a su receptor de alta afinidad FcεRI en los mastocitos pulmonares, disparando una respuesta alérgica inmediata de tipo I

(mediada por IgE). Así, los mastocitos juegan un papel en el asma.

La activación de los mastocitos por diferentes estímulos tales como el estrés, trauma, infección y los neurotransmisores, también participa en la agudización del desequilibrio químico que causa trastornos del SNC. Más específicamente, la desgranulación de los mastocitos es estimulada por neurotransmisores comunes tales como neurotensina, somatostatina, sustancia P y la acetilcolina, por factores de crecimiento o supervivencia, en particular, tales como el NGF. Los mastocitos que participan en la respuesta a dichos estímulos pueden ser mastocitos cerebrales, pero también otros mastocitos que liberan el contenido de sus gránulos en el torrente sanguíneo que en última instancia alcanza las neuronas sensoriales, motoras o cerebrales. Después de la activación de los mastocitos, los gránulos desprendidos liberan varios factores capaces de modular y alterar neurotransmisión y supervivencia de las neuronas. Entre estos factores, la serotonina es importante ya que un aumento del nivel de serotonina libre ha sido observado en pacientes deprimidos. Alternativamente, la ráfaga repentina de la serotonina puede ser seguida por un período de escasez de serotonina, causando dolor y migraña. Como consecuencia, se cree que los mastocitos exacerban en forma autocrina o paracrina la desregulación de la neurotransmisión. Por ejemplo, la liberación de neurotransmisores como la serotonina, inducida por ansiedad o estrés, activa los mastocitos, que a su vez liberan el contenido de sus gránulos, contribuyendo adicionalmente al desequilibrio químico en el cerebro que conduce a trastornos del sistema nervioso central.

Otros mediadores liberados por los mastocitos se pueden clasificar en vasoactivos, nociceptivos, proinflamatorios y otros neurotransmisores. En conjunto, estos factores son capaces de inducir la perturbación en la actividad de las neuronas, ya sean sensoriales, motoras, o neuronas del SNC. Además, los pacientes afectados por mastocitosis son más propensos a desarrollar trastornos del sistema nervioso central que la población normal. Esto se puede explicar por la presencia de mutaciones activadoras en el receptor c- kit, que inducen la desgranulación de los mastocitos y una ráfaga de factores que contribuyen al desequilibrio químico y alteración de la neurotransmisión.

Laactivación de los mastocitos por diferentes fármacos, incluyendo, pero sin limitar a, derivados salicílicos, derivados de la morfina, opiáceos, heroína, anfetaminas, alcohol, nicotina, analgésicos, anestésicos, y ansiolíticos resulta en desgranulación de los mastocitos, que participan en la exacerbación del desequilibrio químico responsable de la habituación a fármacos

y síndrome de abstinencia. Después de la activación de los mastocitos, los gránulos desprendidos liberan varios factores capaces de modular yalterar la neurotransmisión. Entre estos factores está la morfina que se une o se almacena en gránulos de mastocitos. El humo del tabaco también induce la liberación de mediadores desde los mastocitos caninos y modula la producción de prostaglandinas lo cual conduce al asma. Además, los pacientes afectados por mastocitosis son más propensos a desarrollar trastornos por uso de sustancias que la población normal. Esto se puede explicar por la presencia de mutaciones activadoras en el receptor c- kit, que inducen la desgranulación de los mastocitos y una ráfaga de factores que contribuyen a desequilibrio químico y la alteración de neurotransmisión.

Los mastocitos también han sido identificados por participar o contribuir a la dependencia de fármacos y síntomas de abstinencia.

La relación entre los mastocitos, SCF y kinasa c- kit en diversas enfermedades se discute en las siguientes referencias:Oliveira et al, " Stem Cell Factor:A Hemopoietic Cytokine with Important Targets in Asthma ", *Current Drug Targets*, 2: 313- 318, 2003; Puxeddu,." Mast cells in allergy and beyond", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35: 1601- 1607, 2003; Rottem, " Mast cells and autoimmunity", *Autoimmunity Reviews*, 4:21- 27, 2005; Woolley, D.E., " The mast cell in inflammatory arthritis",*N. Engl. J. Med..,* **348:**1709- 1711, 2003; Benoist, C**.**, " Mast cells in autoimmune disease", *Nature,* **420**:875- 878, 2002; Nigrovic, P.A., "Mast cells in inflammatory arthritis", *Res. artritis. Ther.,* **7**:1- 11, 2005**;**Wang, H.W., " Mast cell accumulation and cytokine expression in the tight skin mouse model of scleroderma", *Exp. Dermatol, 14, 295- 302, 2005;. Olsson, N,. "* Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season"*, J. Allergy Clin.. Immunol, 105, 455- 461, 2000; Ma, Y., "* Indolinone derivatives inhibit constitutively activated KIT mutants and kill neoplastic mast cells"*, J. Invest. Dermatol,* 114, 392- 394, 2000*; Kobayashi, Y. "* Mst Cells as a Target of Rheumatoid Arthritis Treatment*",* *Jpn. J.* **Pharmacol.,** 7- 11, 2002, y Al- Muhsen, " The expression of stem cell factor and c- kit receptor in human asthmatic airways"**,***Clin. Exp. Allergy, 34, 911- 916, 2004.*

Además, el tratamiento del asma y la artritis con la administración de un inhibidor de la c- kit se presenta en las siguientes referencias:Takeuchi et al, " STI571 inhibits growth and adhesion of human mast cells in culture", Journal of Leukocyte Biology, 74: 1026- 1034, 2003, Berlin, "Treatment of Cockroach Allergen Asthma Model with Imatinib Attenuates Airway Responses",

American Journal of Respiratory and Critical care Medicine, 171:35- 39, 2005; Ekland, "Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate:clinical improvement in three refractory cases", *Annals of Medicine*, 35:362- 367, 2003; Miyachi "Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia", *Clinical Rheumatology*, 22:329- 332, 2003; Juurikivi, "Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovial:a potential approach to the treatment of arthritis", *Ann. Rheum. Dis.*, 64:1126- 1131, 2005;. Wolf, A.M, "The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF- alpha production in vitro and prevents TNF- dependent acute hepatic inflammation", *Proc. Natl. Acad. Sci*. U. S. A. 102:13622–13627, 2005;**Leath**,**"**Novel and emerging therapies for asthma", *Drug Discovery Today*, 10(23/24):1647- 1655, 2005, Berlin, "Inhibition of SCF attenuates peribronchial remodeling in chronic cockroach allergen- induced asthma", *Laboratory Investigations*, 86:557-565, 2006; Paniagua, "Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis", *The Journal of Clinical Investigation*, 116(10):2633- 2642, 2006; Wenzel,"Update in Asthma", *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*, 173:698- 706, 2006; Chaudhary, "Pharmacological Differentiation of Inflammation and Fibrosis in the Bleomycin Model", *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*, 173:769- 776, 2006, y Reber, "Review:Stem cell factor and its receptor c- Kit as targets for inflammatory diseases", *European Journal of Pharmacology*, 533: 327- 340, 2006.

La actividad del receptor c- kit está regulada en las células normales, y la actividad funcional normal de este producto génico delc- kit es importante para el mantenimiento de hematopoyesis normal, melanogénesis, genetogensis, y el crecimiento y la diferenciación de mastocitos. La inhibición de la actividad de la quinasa c- kit reduce el crecimiento y diferenciación de los mastocitos y por lo tanto interviene en las enfermedades o condiciones asociadas a los mastocitos, tales como enfermedades autoinmunes, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), enfermedades respiratorias, enfermedades alérgicas, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, síndrome anafiláctico, urticaria, angioedema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea e inflamación de la piel por picadura de insectos, asma bronquial, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, mastocitomas, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer pulmonar de células pequeñas, melanoma, cáncer de mama, la leucemia

mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma, y mastocitosis, enfermedades inflamatorias, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome del intestino irritable (IBS), trastornos del sistema nervioso central y cistitis intersticial.

Además de su importancia en las actividades normales fisiológicas celulares, la quinasa c- kit juega un papel importante en los aspectos biológicos de ciertos cánceres humanos, y la actividad de la quinasa c- kit no regulada está implicada en la patogenesis de cánceres humanos, y en ciertos tipos tumores.La proliferación de crecimiento de células tumorales mediada por c- kit puede ocurrir por una mutación específica del polipéptido c- kit que resultaen la activación independiente de ligandos o por estimulación autocrina del receptor. En el primer caso, las mutaciones que causan la activación constitutiva de la actividad de la quinasa c- kit en la ausencia de la unión del SCF están implicadas en cánceres humanos malignos, incluyendo tumores de células germinales, mastocitomas, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer pulmonar de células pequeñas,melanoma, cáncer de mama, leucemia mielógena aguda, glioblastoma, neuroblastoma y mastocitosis.

Un ensayo de proliferación para la evaluación de la eficacia de los inhibidores de c- kit e inhibidores de PDGFR se da en Kuriu, "Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine- phosphorylation and activation of the proto- oncogene c- kit product", Blood, 78(11):2834- 2840 , 1991; Heinrich, "Inhibition of c- kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor", Blood, 96(3):925- 932, 2000; Buchdunger, "Abl Protein- Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 Inhibits In Vitro Signal Transduction Mediated by c- Kit and Platelet- Derived Growth Factor Receptors", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 295(1):139- 145, 2000, y Smolich,"The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c- kit) in a human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts", Blood, 97(5): 1413-1421, 2001.Este ensayo utiliza células MO7e, que son una lineal celular de leucemia promegacariocítica humanaque depende de SCF para proliferación.Estas referencias en combinación con Berlin, Ekland, y Miyachi, (citadas anteriormente) muestran que un inhibidor de la quinasa c- kit,sometido a screening mediante este ensayo de proliferación demostró más delante de poder tratar la artritis reumatoide y el asma.

Además, un compuesto que se evaluó inicialmente para su eficacia como un inhibidor de la c-kit utilizando un ensayo de proliferación basado en células Ba/F3 y células derivadas de Ba/F3

(véase el documento WO 2004/01903) fue más tarde encontrado como efectivo en el tratamiento de mastocitomas y el asma (ver Bellamy F, " Pharmacokinetics of masitinib in cats ", Vet Res Commun, 16 de junio (epub) de 2009; Hahn K.A. "“Mastinib is safe and effective for treatment of canine mact cell tumours’, J. Vet. Intern. Med., 22, 1301- 1309, 2008 y Humberto M., “Mastinib, a c- kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid- dependent asthmatics”, 64, 1194 - 1201, 2009.

El receptor c- kit tiene una homología sustancial con el receptor PDGF y con el receptor CSF- 1 (c- Fms).

Familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas) es el factor de crecimiento de ocurrencia común que desempeña un papel importante tanto en el crecimiento normal como en la proliferación celular patológica. A modo de ejemplo, tal como aquel observado en la carcinogénesis y en las enfermedades de las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. La familia de factores de crecimiento consta de PDGF- A, PDGF- B, PDGF- C y PDGF- D, que forman ya sea homo o heterodímeros (AA, AB, BB, CC, DD) que se unen a los receptores de la proteína tirosina quinasa PDGFR - α y PDGFR- β. La dimerización de los factores de crecimiento es un pre- requisito para la activación de la quinasa, mientras las formas monoméricas estén inactivas. Las dos isoformas de receptoresse dimerizan tras la unión resultando en tres combinaciones posibles de los receptores,PDGFR-αα, PDGFR-ββ y PDGFRαβ. El factor de crecimiento AA se une solamente a αα, el factor de crecimiento BB puede unirse a - - αα, - ββ y- αβ, los factores de crecimiento CC y AB específicamente interactúan con - αα y - αβ, y el factor de crecimiento DD se une a -ββ. El receptor PDGF juega un papel importante en el mantenimiento, el crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.

Mediadores principales corriente abajo de la señalización de PDGFR son las vías de la proteinquinasa Ras/mitógeno activada (MAPK), de la PI-3 quinasa y de la fosfolipasa-γ (PLCγ). Los miembros de la familia MAPK regulan diversas funciones biológicas por la fosforilación de moléculas diana (factores de transcripción y otras quinasas) y por lo tanto contribuyen a la regulación de procesos celulares como la proliferación, diferenciación, apoptosis e immunorespuestas. La activación de la quinasa PI- 3 generó PIP3 que funciona como un segundo

mensajero para activar las tirosina quinasas Btk y ltk corriente abajo, las quinasas Ser/Thr PDK1 y Akt (PKB). La activación de Akt está implicada en la supervivencia, proliferación y crecimiento celular. Después de la activación, PLCγ hidroliza su sustrato, PtdIns (4,5)P2, y forma dos mensajeros secundarios, diacilglicerol y Ins(1,4,5) P3, que estimula los procesos intracelulares, tales como proliferación, angiogénesis y motilidad celular.

El PDGFR se expresa en células madres tempranas, mastocitos, células mieloides, células mesenquimales y células de músculo liso. Sólo PDGFR- β está implicada en leucemias mieloides, por lo general como un socio de translocación con Tel, proteína de interacción con la Huntingtina (HIP1) o Rabaptin5. Las mutaciones de activación en el dominio de la quinasa PDGFR- α están asociadas con tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente inhiben la actividad de los receptores PDGF (PDGFR α y PDGFRβ) y actividad de la quinasa c- kit, y son útiles para el tratamiento de enfermedades que responden a una inhibición de la quinasa PDGF. Por lo tanto, ciertos compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (II) proporcionados en la presente, son útiles para el tratamiento de enfermedades tumorales, tales como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y tumores de colon, mama y ovario. Además ciertas realizaciones de los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente son útiles para tratar trastornos, tales como la trombosis, psoriasis, escleroderma, fibrosis, asma, enfermedades metabólicas e hipereosinofilia. Los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente también son eficaces contra las enfermedades asociadas con la migración y proliferación de células vasculares de músculo liso, tales como la restenosis y la aterosclerosis.

Los pacientes con bronquiolitis obliterante (BO), un rechazo crónico de los trasplantes alogénicos de pulmón, a menudo muestran una concentración elevada de PDGF en fluidos de lavado broncoalveolar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente exhiben efectos útiles en el tratamiento de los trastornos que surgen como resultado del trasplante, por ejemplo, el trasplante alogénico, especialmente el rechazo de tejidos, tales como bronquiolitis obliterante (OB).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente son útiles para la protección de las células madre, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de agentes quimioterapéuticos, tales como 5- fluorouracilo.

Los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, son inhibidores de la actividad de la quinasa c - kit o son inhibidores de la actividad de la quinasa c- kity la actividad de la quinasa PDGFR (α y β). En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, son inhibidores de la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y β). En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente, y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, son inhibidores de cualquiera actividad de la quinasa c- kit. Talescompuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente, y sales farmacéuticamente, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos,son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los cualesla quinasa c- kit, o quinasa c- kit y PDGFR (α y/o β) contribuye a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Tales enfermedades o trastornos incluyen, pero no se limitan a, una enfermedad asociada con mastocitos, enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias, un trastorno alérgico, enfermedades de fibrosis, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinmunes, un trastorno relacionado con SNC, una enfermedad neurodegenerativa, enfermedades neurológicas, enfermedades dermatológicas, una enfermedad de injerto contra huésped, una condición de dolor, un trastorno neoplásico, una enfermedad cardiovascular y cáncer.

Ejemplos no limitantes de tales enfermedades incluyenasma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipertensión arterial idiopática (HAPI), hipertensión pulmonar primaria (HPP),fibrosis pulmonar, fibrosishepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, citopenias (a modo de ejemplo

solamente, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granuloctopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (a modo de ejemplo solamente, linfomas de células B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma adenoide quístico humano, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma secretor de mama secretor, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, metástasis de leucemia mieloide crónica, dolor relacionado con el cáncer, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis óseas, un tumor de mama, tumores renales, tumores de pulmón, tumores de próstata, tumores de páncreas, tumores de colon, tumores de ovario, tumores de tiroides, tumores de colon, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, mastocitomas, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, reestenosis,ateroesclerosis, síndrome de reacción anafiláctica, angioedema, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea, inflamación de la piel por picadura de insectos, trastornos del sistema nervioso central y cistitis intersticial.

En ciertas realizaciones, el compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los cuales la quinasa c- kit contribuye a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de tales enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica,sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, scherosis múltiple, citopenias (a modo de ejemplo solamente, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, granuloctopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (a modo de ejemplo solamente, linfomas de

células B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma secretor de mama, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, metástasis de leucemia mieloide crónica, dolor relacionado con cáncer, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, metástasis óseas, un tumor de mama, tumores renal, de pulmón, de próstata, de páncreas, de colon, de ovario, de tiroides, de colon, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, mastocitomas, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, restenosis, arteriosclerosis, síndrome de reacción anafiláctica, angioedema, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea, inflamación de la piel por picadura de insectos, trastornos del sistema nervioso central y cistitis intersticial.

En ciertas realizaciones, loscompuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) proporcionados en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos,son útiles para tratar enfermedades o trastornos en los que quinasa c- kit y quinasa PDGFR (α y/o β) contribuyen a la patología y/o sintomatología de una enfermedad o trastorno. Los ejemplos no limitantes de tales enfermedades incluyen asma, rinitis alérgica, sinusitis alérgica, asma bronquial, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosishepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, urticaria, dermatosis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo II, artritis reumatoide, scherosis múltiple, citopenias (a modo de ejemplo solamente, anemia, leucopenia,neutropenia, trombocitopenia, granuloctopenia, pancitopenia y púrpura trombocitopénica idiopática), lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, linfomas (a modo de ejemplo solamente, linfomas de células B y T), síndrome mielodisplásico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, carcinoma papilar de tiroides, carcinoma de ovario, carcinoma quístico adenoide humano, cáncer pulmonar de células no pequeñas, carcinoma secretor de mama, fibrosarcoma congénito, nefroma mesoblástico congénito, leucemia mielógena aguda, metástasis de leucemia mieloide crónica, dolorrelacionado con cáncer, neuroblastoma,

osteosarcoma, melanoma, metástasis óseas, tumor de mama, tumor renales, tumor de pulmón, tumor de próstata, tumor de páncreas, tumor de colon, tumor de ovario, tumor de tiroides, tumor de colon, tumores neuronales, tumores uterinos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), gliomas, sarcomas, angiogénesis tumoral, tumores de células germinales, mastocitomas, glioblastoma, neuroblastoma, mastocitosis, osteoporosis, hipereosinofilia, restenosis, arteriosclerosis, síndrome de reacción anafiláctica, angioedema, eritema nudoso, eritema multiforme, venulitis necrotizante cutánea, inflamación de la piel por picadura de insectos, trastornos del SNC y intersticial.

Otro aspecto proporcionado en la presente incluye métodos para tratar una enfermedad de proliferación celular, que comprende administrar a un sistema o sujeto necesitado de dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) y Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas del mismo; en donde la enfermedad de proliferación celular es linfoma, osteosarcoma, melanoma o un tumor de mama, tumor renal, tumor próstata, tumor colorrectal, tumor de tiroides, tumor ovario, tumor páncreas, tumor de pulmón, tumor neuronal, tumor uterino o gastrointestinal.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, y/o combinaciones proporcionadas en la presente se utilizan en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos, incluyendo, pero sin limitar a, asma, asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca, asma inducida por el ejercicio, asma inducida por fármacos (incluyendo aspirina y los AINE) y asma inducida por el polvo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica, enfisema, bronquiectasias, fibrosis quística, sarcoidosis, pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos, complicaciones del trasplante de pulmón, trastornos vasculiticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar ehipertensión pulmonar, actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con enfermedades inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias y tos iatrogénica;rinitis aguda y crónica incluyendo la rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora;rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno),

poliposis nasal, infección viral aguda incluyendo el resfriado común, y la infección por el virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus .

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, o combinaciones proporcionadas en la presente se utilizan en el tratamiento de trastornos dermatológicos incluyendo, pero sin limitar a, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto o de otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis, dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide cutáneo, carcinoma de células basales, la queratosis actínica, lupus eritematoso discoide, pénfigo, epidermolisis penfigoide, epidermolisis ampollosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema tóxico, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, Síndrome de Sweet, síndrome de Weber- Christian, eritema multiforme, celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no- melanoma y otras lesiones displásicas, trastornos inducidos por fármacos incluyendo trastornos de erupciones medicamentosas fijas.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y ls Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos e isómeros de los mismos, composiciones farmacéuticas, o combinaciones proporcionadas en la presente se utilizan en el tratamiento de artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper- IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sazary.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos y sus isómeros, y composiciones farmacéuticas proporcionados en este documento se utilizan en el tratamiento de cáncer, incluyendo pero sin limitar a, cáncer de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan a la médula ósea (incluidas las leucemias) y los sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedad metastática y recurrencias de tumores, y síndromes paraneoplásicos.

Proporcionados en la presente están los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales o mezclas de isómeros de los mismos, para su uso en la activación de actividad de la quinasa c-kit,o actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β, y por lo tanto se utilizan en la prevención o tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de la quinasa c- kit óactividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

También se proporcionan en este documento los métodos para el tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad y/o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit, en donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales o mezclas de isómeros de los mismos, ya sea solos o como parte de una composición farmacéutica como se describe en la presente.

También se proporcionan en este documento los métodos para el tratamiento de un sujeto que sufre de una enfermedad y/o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β), en donde el método incluye administrar al sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales o mezclas de isómeros de los mismos, ya sea solos o como parte de una composición farmacéutica como se describe aquí.

Se proporciona en la presente el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales o mezclas de isómeros de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit. También se proporciona en este documento el uso de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los

derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales o mezclas de isómeros de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

Además, se proporciona en la presente el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, y opcionalmente en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición modulada por la actividad de la quinasa, en particular de c- kit, o c- kit y PDGFR (α y β).

Según lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto necesitado de tal tratamiento, tal método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.Para los usos anteriores, la dosis requerida, por supuesto, varía en función del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.(*Ver, "Administration y Pharmaceutical Compositions," infra*).

Administración y Composiciones Farmacéuticas

Para usos terapéuticos de los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos o isómeros de los mismos, que se describen en este documento, tales compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces, ya sea solos o como parte de una farmacéutica composición. Por consiguiente, se proporcionan en la presente las composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, N- óxidos o isómeros de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes . Además, tales compuestos y composiciones se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El método de administración de dichos compuestos y composiciones incluyen, pero no se limitan a, la administración oral, rectal, administración transdérmica, administración parenteral, administración intravenosa,

administración intravítrea, administración intramuscular, administración pulmonar, administración por inhalación, administración intranasal, administración tópica, administración oftálmica, o administración ótica. En ciertas realizaciones, el método de administración de dichos compuestos y composiciones es la administración oral. En otras realizaciones el método de administración de dichos compuestos y composiciones es la administración pulmonar, la administración por inhalación o administración intranasal.

La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo, entre otras, de la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, la vía de administración y el tratamiento deseado. En ciertas realizaciones, la dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), los resultados satisfactorios se indica se obtienen sistémicamente en dosis diarias de aproximadamente 0,03 a 2.5mg/kg por peso corporal. En ciertas realizaciones, la dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) y Fórmula (II), administrada por inhalación, está en el rango de 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (µg/kg). En otras realizaciones, la dosis diaria de un compuesto de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), administrada por vía oral, está en el rango entre 0,01 microgramos y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg). Una dosis diaria indicada en mamíferos más grandes, por ejemplo seres humanos, está en el rango entre 0.5 mg y 100 mg aproximadamente de un compuesto de la Fórmula (I) y la Fórmula (II), administrada convenientemente, por ejemplo en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma de liberación controlada. En una realización determinada, formas unitarias de dosificación para administración oral comprenden entre1 y 50 mg aproximadamente de un compuesto de la Fórmula (I) y Fórmula (II).

Otros aspectos proporcionados en la presenteson procesos para la preparación de la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos o isómeros de los mismos. En ciertas realizaciones, tales procesos incluyen la mezcla de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N- óxidos o isómeros de los mismos, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables,. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) en forma libre, o en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, N- óxido o forma isomérica, en asociación con al menos un vehículo, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable se fabrican por métodos de mezcla, granulación y/o recubrimiento. En otras realizaciones, tales composiciones opcionalmente contienen excipientes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/obuffers. En otras realizaciones, tales composiciones se esterilizan.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de la quinasa c- kit. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para la administración oral para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de la quinasa c- kit y quinasa PDGFR (α y/o β).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para administración por inhalación, incluyendo administración pulmonar, dministración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de la quinasa c - kit. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para administración por inhalación, incluyendoadministración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de la quinasa- kit y quinasa PDGFR (α y/o β).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para administraciónpor inhalación, incluyendo administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades respiratorias con actividad de la quinasa c- kit . En ciertas realizaciones, la enfermedad respiratoria es rinitis alérgica o asma. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para administraciónpor inhalación, incluyendo administración pulmonar, administración por inhalación o administración intranasal, para el tratamiento de enfermedades respiratorias asociadas con actividad de la quinasa c- kit y quinasa PDGFR (α y/oβ). En ciertas realizaciones, la enfermedad respiratoria es rinitis alérgica o asma.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para la administración parenteral o intravenosa, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con la actividad de la quinasa c- kit. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) están adaptadas para la administración parenteral o intravenosa, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con actividad de la quinasa c- kit y quinasa PDGFR (α y/o β).

Formas de Dosificación Oral

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran por vía oral como formas de dosificación discretas, en donde tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, tabletas, comprimidos masticables, polvos, gránulos, jarabes, jarabes aromatizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, y emulsiones liquidas de aceite- en- agua o emulsiones liquidas de agua- en- aceite.

Las cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, tabletas, comprimidos masticables, polvos o gránulos, que se utilizan para la administración oral de al menos un compuesto de la Fórmula (I) y Fórmula (II) se preparan mezclando al menos un compuesto de la Fórmula (I) y Fórmula (II) (ingrediente activo) junto con al menos un excipiente utilizando técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. Ejemplos no limitantes de excipientes utilizados en las formas de dosificación oral descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, disgregantes, lubricantes, absorbentes, colorantes, saborizantes, conservantes y edulcorantes.

Ejemplos no limitantes de tales aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, u otros almidones, azúcares, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto, goma guar, celulosa, y sus derivados (a modo de ejemplo solamente, celulosa de etilo, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina), silicato de aluminio y magnesio, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de tales rellenos incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento están presentes entre 50 y 99 % por peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Ejemplos no limitantes de tales disgregantes incluyen, pero no se limitan a, agar- agar, ácido algínico, alginato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y sus combinaciones. En ciertas realizaciones, la cantidad de desintegrante utilizado en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está entre 0.5 y 1% por peso aproximadamente de desintegrante, mientras que en otras realizaciones, la cantidad estáentre 1 y 5% por peso aproximadamente de desintegrante.

Ejemplos no limitantes de tales lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato sódico, estearato cálcico, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, glicol de polietileno, otros glicoles, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (a modo de ejemplo solamente, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y soja), estearato de zinc, oleato de sodio, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, sílice, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R.Grace Co., de Baltimore, Md.), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, Texas), CAB- O- SIL (un producto de dioxido de silicio pirogénicocomercializado por Cabot Co., de Boston, Massachusetts) y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, la cantidad de lubricantes utilizados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente está en una cantidad de menos de 1 por ciento por peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación.

Los ejemplos no limitantes de tales diluyentes incluyen, pero no se limitan a, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa glicina, o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, las tabletas y cápsulas se preparan mezclando de manera uniforme por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) (ingredientes activos) con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego conformando el

producto en la presentación deseada si es necesario. En ciertas realizaciones, los comprimidos se preparan por compresión. En otras realizaciones, las tabletas se preparan por moldeo.

En ciertas realizaciones, por lo menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administra oralmente como una forma de dosificación de liberación controlada. Tales formas de dosificación se utilizan para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II). La liberación controlada se obtiene utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, las formas de liberación de dosificación controlada se utilizan para extender la actividad del compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), reducir la frecuencia de dosificación, y aumentar la adherencia del paciente al tratamiento.

La administración de compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) como fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se preparan en formas de dosificación unitarias tales que una cantidad dada de solución, jarabes o elixires contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la Fórmula (I) o fórmula (II). Los jarabes se preparan disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se formulan dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. Ejemplos no limitantesde excipientes utilizados como fluidos orales para administración oral incluyen, pero no se limitan a, solubilizantes, emulsionantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos no limitantes de solubilizantes y emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres polioxi etileno sorbitol. Ejemplos no limitantes de conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio. Ejemplos no limitantes de agentes aromatizantes incluyen, pero no se limitan a, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Formas de dosificación Parenteral

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran por vía parenteral por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial.

Tales formas de dosificación parenteral se administran en forma de soluciones inyectables estériles o esterilizables, suspensiones, productos secos y/o liofilizados listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección (polvos reconstituibles) y emulsiones. Los vehículos utilizados en tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, pero sin limitar a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, eInyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, glicol de polietileno, y glicol de polipropileno, y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitar a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Formas de Dosificación Transdérmica

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran de manera transdérmica. Tales formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz", que se aplican a la piel y se utilizan durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de un compuesto de la Fórmula (I) o fórmula (II). Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. En otras realizaciones, se utilizan formulaciones transdérmicas de matriz.

Las formulaciones para la administración transdérmica de un compuesto de la Fórmula (I) o la Formula (II) incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), un vehículo y un diluyente opcional. Un vehículo incluye, pero no se limita a, disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del huésped, tal como agua, acetona, etanol, glicol de etileno, glicol de propileno, butano- 1,3- diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales sistemas de administración transdérmica incluyen potenciadores de la penetración para ayudar en la liberación de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) en el tejido.Dichos potenciadores de penetración incluyen, pero no

se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona, grados Kollidon (povidona, polividona); urea, y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

En otras realizaciones, el pH de tal composición farmacéutica transdérmica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, se ajusta para mejorar la liberación de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II). En otras realizaciones, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se ajustan para mejorar la liberación. En otras realizaciones, compuestos tales como estearatos se añaden para alterar ventajosamente la hidrofilicidad o lipofilicidad de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II)para mejorar la liberación. En ciertas realizaciones, tales estearatos sirven como un vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsionante o agente tensioactivo, y como un agente mejorador de la liberación o mejorador de la penetración. En otras realizaciones, sales diferentes, hidratos o solvatos de los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se utilizan para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante.

En ciertas realizaciones los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se liberan de manera transdérmica desde un parche por iontoforesis.

Formas de Dosificación Tópica

En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administra mediante aplicación tópica de la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) en forma de lociones, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones o cremas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica a la piel son soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles, mientras que las formulaciones para administración oftálmica son soluciones acuosas. Tales formulaciones opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Tales formulaciones tópicas incluyen al menos un vehículo, y opcionalmente al menos un diluyente. Tales vehículos y diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano- 1,3- diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales formulaciones tópicas incluyen potenciadores de la penetración para ayudar en la liberación de uno o más compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) en el tejido.Tales potenciadores de penetración incluyen, pero no se limitan a, acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; sulfóxidos de alquilo tales como dimetilsulfóxido; dimetil acetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona, grados Kollidon (povidona, polividona); urea, y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua , tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

Administración por Inhalación

En ciertas realizaciones,las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran por inhalación. Inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente ya seainhalar por la boca oa través de las fosas nasales. Las formas de dosificación para administración inhalada se formulan como aerosoles, polvos secos, suspensiones, o composiciones de solución. Composiciones de polvo seco contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un polvo finamente dividido, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como polvos finamente divididos. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en polvos secos incluyen, pero no se limitan a, lactosa, almidón, manitol, y mono- , di- , y polisacáridos. En ciertas realizaciones, el polvo finamente dividido se prepara mediante micronización y molienda, en donde el compuesto de tamaño reducido (micronizado) está definido por un valor D_{50} entre 1 y 10 micras aproximadamente.

Las formulaciones en aerosol para administración por inhalación comprenden una solución o suspensión fina de al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) en un disolvente/propelente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Propelentes adecuados incluyen halocarburos, hidrocarburos, y otros gases licuados. Propelentes representativos incluyen: triclorofluorometano (propelente 1 1), diclorofluorometano (propelente 12), diclorotetrafluoroetano (propelente 1 14), tetrafluoroetano (HFA 134a), 1, 1 - difluoroetano (HFA- 152a), difluorometano (HFA- 32), pentafluoroetano (HFA- 12), heptafluoropropano (HFA- 227a), perfluoropropano, perfluorobutano, perfluoropentano, butano, isobutano, y pentano. Además, tales composiciones farmacéuticas comprenden opcionalmente una base en

polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón y, opcionalmente, un modificador de rendimiento tal como L- leucina u otro aminoácido , y/o sales de metales de ácido esteárico, tales como estearato de magnesio o calcio. El aerosol también contiene opcionalmente excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como surfactantes, lubricantes, codisolventes y otros excipientes para mejorar la estabilidad física de la formulación, para mejorar la solubilidad, o para mejorar el sabor.

El tamaño de partícula de un compuesto micronizado de la Fórmula (I) o la fórmula (II) contenido en una formulación de aerosol es inferior a 100 micras, mientras en otras realizaciones menos de 20 micras. En ciertas realizaciones el tamaño de partícula está en el rango de 1 a 10 micras, en otras realizaciones de 1 a 5 micras, mientras que en otras realizaciones de 2 a 3 micras.

Así en este documento se proporciona una formulación farmacéutica en aerosol que comprende al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno como propelente, opcionalmente en combinación con un surfactantey/o un codisolvente. En ciertas realizaciones, en la formulación farmacéutica en aerosol, el propelente se selecciona de 1,1,1,2- tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3- heptafluoro- n- propano y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones, las suspensiones y soluciones que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, formuladas para la administración por inhalación se administra a través de un nebulizador. El disolvente o agente de suspensión utilizado para nebulización es cualquier líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, solución salina acuosa, alcoholes o glicoles, (a modo de ejemplo solamente, etanol, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol o sus mezclas). Las soluciones salinas utilizan las sales que muestran actividad farmacológica escasa o nula después de la administración. Tales sales incluyen, pero no se limitan a sales de metales alcalinos o amonio o halógenoó ácido s orgánicos (a modo de ejemplo solamente, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico). Tales suspensiones opcionalmente contienen otros excipientes farmacéuticamente aceptables proporcionados en la presente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) se administran directamente a los pulmones por inhalación mediante un inhalador de dosis medida ("MDI"), que

utiliza recipientes que contienen un propelente adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado, o un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) que utiliza un estallido de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un contenedor, que a continuación es inhalado por el paciente. En ciertas realizaciones, cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador se formulan conteniendo una mezcla de polvo de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) y una base en polvo tal como lactosa o almidón. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) son liberados a los pulmones usando un dispositivo de pulverización líquida, en donde tales dispositivos utilizan orificios de boquillas extremadamente pequeñas para dispersar las partículas de formulaciones líquidas de medicamentos que pueden ser inhalados directamente en el pulmón. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) son liberados a los pulmones usando un dispositivo nebulizador, en donde un nebulizador crea un aerosol a partir formulaciones farmacológicas líquidas el uso de energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden ser fácilmente inhaladas. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) son liberados en el pulmón usando un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") en donde tales dispositivos de aerosol EHD utilizan energía eléctrica para dispersar las partículas de soluciones o suspensiones líquidas de fármacos.

En ciertas realizaciones, la proporción de la Fórmula (I) o la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas utilizadas en los polvos para inhalación o insuflación está dentro del rango de 0,1 a 10%. En otras realizaciones, la proporción de la Fórmula (I) o la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas utilizadas en los polvos para inhalación o insuflación está dentro del rango de 0,1 a 5%. En ciertas realizaciones, las formulaciones de aerosol contienen entre 20 microgramos y 10 mg de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), mientras que en otras realizaciones, las formulaciones en aerosol contienen entre 20 µg y 2000µg de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) . En ciertas realizaciones, las formulaciones en aerosol contienen entre 20 µg y 500µg de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II). En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administra una vez al día mediante administración por inhalación, mientras que en otras realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administra varias veces al día por inhalación, a modo de ejemplo solamente, tales dosificaciones diarias múltiples

ocurren 2, 3, 4 u 8 veces al día, dando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, descritos en la presente, también contienen uno o más mejoradores de la absorción. En ciertas realizaciones, tales potenciadores de la absorción incluyen, pero no se limitan a glicocolato de sodio, caprato sódico, N- lauril- β- D maltopiranósida, EDTA, y micelas mixtas.

En ciertas realizaciones,las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran por vía intranasal. Las formas de dosificación para administración nasal se formulan como aerosoles, gotas, soluciones, geles o polvos secos. Las formulaciones acuosas para administración a los pulmones o nariz incluyen opcionalmente excipientes convencionales como los proporcionados en la presente, tales como agentes amortiguantes, agentes modificadores de la tonicidad y similares.

Administración rectal

En ciertas realizaciones,las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran por vía rectal en forma de supositorios, enemas, pomadas, cremas, espumas rectales o geles rectales. En ciertas realizaciones tales supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran oftalmicamente como gotas para los ojos. Tales formulaciones son soluciones acuosas que contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y conservantes.

Administración Otica

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se administran óticamente como gotas para los oídos. Tales formulaciones son soluciones acuosas que contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, buffers y conservantes.

Administración de Formulaciones de Depósito (Inyecciones)

En ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) se formulan como una preparación de depósito. Tales formulaciones se administran por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En ciertas realizaciones, tales formulaciones incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Tratamiento combinado

En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros delos mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) proporcionada en la presente, se administra sola (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros delos mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II)proporcionada en la presente, se administra sola (sin un agente terapéutico adicional) para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit.

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales

farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y se administra para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit.

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), se formula en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales y se administra para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), se administra de forma secuencial con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit.

En otras realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I)

o la fórmula (II), se administra de forma secuencial con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad de la quinasa c- kit.

En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), antes de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En otras realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad de la quinasa c- kit.

En otras realizaciones, los tratamientos combinados proporcionan en este documento incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales,

para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En ciertas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit .

En ciertas realizaciones, los tratamientos combinados proporcionados en este documento incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de la quinasa c- kit y actividad de la quinasa PDGFR (α y/o β).

En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, y el agente terapéutico adicional (s) actuan de forma aditiva. En ciertas realizaciones de las terapias de combinación descritas en la presente, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, y los agentes terapéuticos adicionales actúan de forma sinérgica.

Los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación con al menos un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II) de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a agentes antieméticos, agentes anti- inflamatorios, agentes inmunomoduladores,

citoquinas, antidepresivos, hormonas, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimitóticos, inhibidores de la topoisomerasa, agentes citostáticos, agentes anti- invasión, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la función del factor de crecimiento, agentes contra el cáncer y moduladores de receptores tipo toll.

En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, sonutilizado en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento del asma. En ciertas combinaciones, el segundo agente terapéutico es un broncodilatador, un agente anti- inflamatorio, un antagonista de los leucotrienos, o un bloqueador de la IgE.

La agentes antieméticos utilizados en combinación con compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxizina, monoetanolamina de acetilleucina, alizaprida, azasetron, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxipendilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahidrocannabinoles, tietilperazina, tioproperazina, tropisetrón, y combinaciones de los mismos.

Los agentes anti- inflamatorios usados en combinación concompuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, fármacos anti- inflamatorios no esteroideos como el ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina, acetaminofen,indometacina, sulindac, etodolac, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, cetorolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbinprofen, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetome, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y nimesulida, antagonistas de leucotrienos, incluyendo pero sin limitar a, zileuton, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y auranofina, esteroides, incluyendo

pero sin limitar a, alclometasona dipropionato, amcinonida, dipropionato de beclometasona, betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de sodio de betametasona, valerato de betametasona, clobetasol propionato, clocortolone pivalato, hidrocortisona, derivados de hidrocortisona, desonida, desoximatasona, dexametasona, flunisolida, flucoxinolida, flurandrenolida, halcinocida, medrisona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisolona tebuatate, prednisona, triamcinolona, acetónido triamcinolona, diacetato de triamcinolona, y hexacetónido triamcinolona y otros agentes anti- inflamatorios, incluyendo pero sin limitar a, metotrexato, colchicina, alopurinol, probenecid, talidomida o un derivado del mismo, ácido 5- aminosalicílico, retinoide, ditranol o calcipotriol, sulfinpirazona y benzobromarona.

Los agentes inmunomoduladores utilizados en combinación con compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina metotrexato, leflunomida, corticosteroides, ciclofosfamida, ciclosporina A, ciclosporina G, micofenolato mofetil, ascomicina, rapamicina (sirolimus), FK- 506, mizoribina, desoxiespergualina, brequinar, ácido micofenólico, malononitriloamindes (tales como, a manera de ejemplo solamente, leflunamida), moduladores de receptores de células T, y moduladores receptores de citoquinas, miméticos de péptidos y anticuerpos (tales como, a modo de ejemplo solamente, fragmentos humanos, humanizados, quiméricos, monoclonales, policlonales, FVS, scFv, Fab o F(ab)2o fragmentos de unión de epítopos), las moléculas de ácido nucleico (tal como, a modo de ejemplo solamente, moléculas de ácido s nucleicos antisentido y triples hélices), pequeñas moléculas, compuestos orgánicos, y compuestos inorgánicos. Ejemplos de moduladores de receptores de células T incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de receptores de células anti- T (tales como, a modo de ejemplo solamente, anticuerpos anti- CD4 (tales como, a modo de ejemplo solamente, cM- T412 (Boehringer), IDEC- CE9.1 ™ (IDEC y SKB), mAB 4162W94, Orthoclone y OKTcdr4a (Janssen- Cilag)), anticuerpos anti- CD3 (tales como, a modo de ejemplo solamente, Nuvion (Producto Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), o Rituxan (IDEC)), anticuerpos anti- CD5 (tales como, a modo de ejemplo solamente,

uninmunoconjugado ligado a ricina anti- CD5), anticuerpos anti- CD7 (tales como, a modo de ejemplo solamente, CHH - 380 (Novartis)), anticuerpos anti- CD8, anticuerpos monoclonales ligandos anti- CD40 (tales como, a modo de ejemplo solamente, IDEC- 131 (IDEC)), anticuerpos anti- CD52 (tales como, a modo de ejemplo solamente, CAMPATH 1H (Ilex)), anticuerpos anti- CD2, anticuerpos anti- CD11a (tales como, a modo de ejemplo solamente, Xanelim (Genentech)), anticuerpos anti- B7 (tales como, a modo de ejemplo solamente, IDEC- 114 (IDEC)), inmunoglobulina CTLA4, y moduladores de receptores tipo toll(RLD). Ejemplos de moduladores de receptores de citoquinas incluyen, pero no se limitan a, receptores de citoquinas solubles (tales como, a modo de ejemplo solamente, el dominio extracelular de un receptor TNF - α o un fragmento del mismo, el dominio extracelular de un receptor de IL- 1 β o un fragmento del mismo, y el dominio extracelular de un receptor de IL- 6 o un fragmento del mismo), citoquinas o fragmentos de los mismos (tales como, a modo de ejemplo solamente, interleucina (IL) - 2, IL- 3, IL- 4, IL- 5, IL- 6, IL- 7, IL- 8, IL- 9, IL- 10, IL- 11, IL- 12, IL- 15, TNF- α, interferón (IFN) - α, IFN- β, IFN- γ, y GM- CSF), anticuerpos de receptores de anti- citoquinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, anticuerpos de receptores anti- IFN, anticuerpos de receptores anti- IL- 2 (tales como, a modo de ejemplo solamente, Zenapax (Protein Design Labs)), anticuerpos de receptores anti- IL- 4, anticuerpos de receptores anti- IL- 6, anticuerpos de receptores anti- IL- 10, anticuerpos de receptores anti- IL- 12), anticuerpos anti- citoquinas (tales como, a modo de ejemplo solamente, anticuerpos anti- IFN, anticuerpos anti- TNF- α,anticuerpos anti- IL- 1 β,anticuerpos anti- IL- 6, anticuerpos anti- IL- 8 (tales como, a modo de ejemplo solamente, ABX- IL- 8 (Abgenix)), y anticuerpos anti- IL- 12).

Los agentes alquilantes usados en combinación con compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, mostazas nitrogenadas, etileniminas y metilmelamines, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, carmustina, lomustina, triacenos, melfalán, mecloretamina, cis- platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, hexametilmelaina, tiotepa, busulfán, carmustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Los antimetabolitos usados en combinación con compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo

hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, citarabina, gemcitabina y antifolatos tales como, a modo de ejemplo solamente, fluoropirimidinas (a modo de ejemplo solamente, 5-fluorouracilo y tegafur), raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido e hidroxiurea.

Los antibióticos antitumorales utilizados en combinación con compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas, bleomicina, doxorrubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina.

Los agentes antimitóticos utilizados en combinación concompuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), los derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vinca (a modo de ejemplo solamente, vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (a modo de ejemplo solamente, taxol, paclitaxel y Taxotere) e inhibidores de la poloquinasa.

Los inhibidores de la topoisomerasa utilizados en combinación concompuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas a modo de ejemplo solamente, etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan, irinotecan y camptotecina.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), lderivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un inhibidor de la bioSíntesis de leucotrienos, inhibidor de la 5- lipoxigenasa (5- LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5- lipoxigenasa (FLAP), tales como: zileuton, ABT- 761; fenleuton; tepoxalin, Abbott- 79175, Abbott- 85761 ; una N- (5- sustituido)- tiofeno- 2- alquilsulfonamida; 2,6- di-terc- butilfenolhidrazonas; metoxitetrahidropiranos como Zeneca ZD- 2138; el compuesto SB-210 661; un compuesto de 2- cianonaftaleno piridinilo sustituido tal como L- 739.010; un

compuesto de 2 - cianoquinolina tal como L- 746, 530, o un compuesto de indol o quinolina tales como MK- 591, MK 886- , y BAYx1005.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas aquí incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un antagonista de los receptores de leucotrienos (LTB4, LTC4, LTD4, y LTE4) seleccionado del grupo que consta de fenotiazin- 3- ls tales como L- 651, 392; compuestos de amidino tales como CGS- 25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; benzenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260, y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR ™, pranlukast, verlukast (MK- 679), RG- 12525, Ro- 245913, iralukast (CGP 45715A), y BAYx7195.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la PDE isoenzima incluyendo un inhibidor de PDE4, incluyendo, pero no limitado a, cilomilast roflumilast, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de la PDE5.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un antagonista de los receptores de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un antagonista gastroprotector del receptor de la histamina tipo 2. En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) y la Fórmula

(II), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, descrito en la presente, con un antagonista delreceptor de la histamina tipo 4.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un agente vasoconstrictor simpatomimético agonista adrenérgico alfa- l/alfa- 2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, hidrocloruro de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina, hidrocloruro tramazolina o hidrocloruro etilnorepinefrina.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con una inmunoglobulina (Ig), gamma globulina, la preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti- IgE (omalizumab).

En otras realizaciones, las combinaciones descritas en la presente incluyen la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, con un agente quimioterapéutico para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células, incluyendo pero sin limitar a, linfoma, osteosarcoma, melanoma, o un tumor de mama, renal, de próstata, colorrectal, tiroideo, de ovario, de páncreas, de pulmón, neuronal, uterino o gastrointestinal.Ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos utilizados en tales combinaciones son antraciclinas, agentes alquilantes (por ejemplo, mitomicina C), sulfonatos de

alquilo, aziridinas, etileniminas, metilmelaminas, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, antibióticos, antimetabolitos, análogos de ácido fólico (por ejemplo, inhibidores de la dihidrofolato reductasa tales como el metotrexato), análogos de la purina, análogos de la pirimidina, enzimas, podofilotoxinas, agentes que contienen platino, interferonas e interleucinas. Otros ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos usados en tales combinaciones son busulfán, improsulfan, piposulfan, benzodepa, carbocuona, meturedepa, uredepa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolomelamina, clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobroman, aclacinomicinas, actinomicina F(1), antramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, daunomicina, 6- diazo- 5- oxo- 1- norleucina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabine, azacitidina, 6- azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, tegafur, L-asparaginasa, Pulmozyme®, aceglatona, glucósido aldofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucil, bisantreno, carboplatino, cisplatino, defofamida, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglucid, etopósido, flutamida, nitrato de galio, hidroxiurea, interferón- alfa, interferón beta- , interferón gamma, interleucina- 2, lentinan, lonidamina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2- etilhidrazida, procarbazina, razoxano, sizofiran, espirogermanio, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2 ', 2 "-triclorotrietilamina, uretano, vinblastina, vincristina y vindesina.

En ciertas realizaciones, los tratamientos de combinación proporcionados en la presente incluyen la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (II), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo hidratos), derivados de N- óxido, derivados protegidos, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I) y la

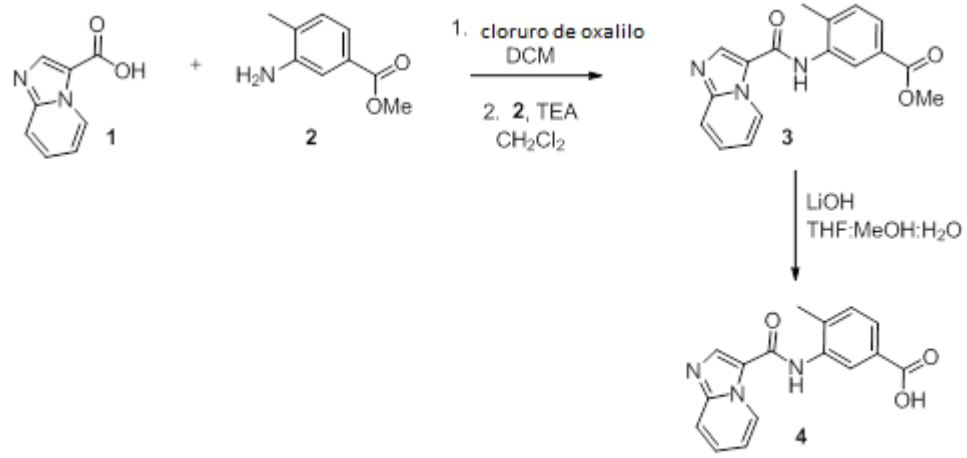
Fórmula (II) en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Tales agentes terapéuticos adicionales incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa- 5, prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina, bloqueadores de canales de calcio, oxigenoterapia, iloprost, sildenafil, tadalifil, digoxina, furosemida, espironolactona, warfarina, epoprostenol, treprostinil, bosentan y ambrisentan.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se divulgan para ilustrar, pero no se limitan a los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) de la presente invención, y la preparación de tales compuestos.

Síntesis de intermedios

Síntesis de l ácido 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- metilbenzoico (4)

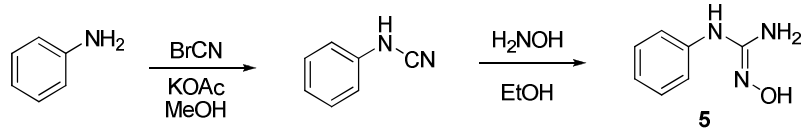


A una suspensión del ácido imidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxílico (1) (4.09 g, 25.3 mmol) en diclorometano (100 ml) y DMF (0.25 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (4.15 ml , 48.0 mmol) por goteo durante 10 minutos. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó hasta que la conversión fue detectada por LCMS. La reacción se redujo posteriormente a sequedad y se suspendió en diclorometano (100 ml) y se añadió una solución de 3- amino- 4- metilbenzoato de metilo (2) (4.6 g, 27.9 mmol) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (7.1 ml). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluyó con diclorometano

(100 ml). La reacción se lavó con agua, $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad. El sólido crudo se trituró con éter dietílico para eliminar el exceso de anilina y se secó para proporcionar 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- metilbenzoato de metilo (3) como un sólido blanco. MS m/z 310.1 $(M+1)^{+\cdot}$

A una suspensión de 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- metilbenzoato (3) (5.43 g, 17.6 mmol) en THF (225 ml) y MeOH (150 ml) se añadió LiOH 3 M (17.5 ml) y agua (50 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se redujo en volumen en rotavapor para retirar el THF y MeOH. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se neutralizó con HCl (17.5 ml de una solución 3M). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar ácido 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- metilbenzoico (4) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,0 (s, 1H), 9,45 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 9,2, 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H). MS m/z 296.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de 2- hidroxi- 1- fenilguanidina (5)

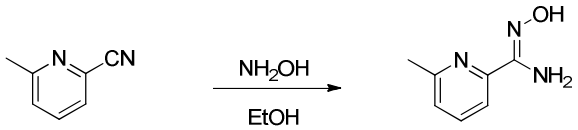


5

A una solución de BrCN (0.11 g, 1.1 mmo) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió sólido KOAc (0.32 g, 3.3 mmol) y una solución de anilina (0.1 ml, 1.1 mmol) en MeOH (1 ml). La reacción se agitó durante 3 horas y luego se particiono con agua (15 mL) y diclorometano (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo a sequedad para proporcionar N- fenilcianamida, que se utilizó inmediatamente sin purificación.

Se disolvió N- fenilcianamida en EtOH (7 ml) y se trató con H_2NOH (1.5 eq de una soluciónacuoso al 50%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se redujo a sequedad para proporcionar 2- hidroxi- 1- fenilguanidina (5) como un aceite amarillo claro, que se utilizó sin purificación.

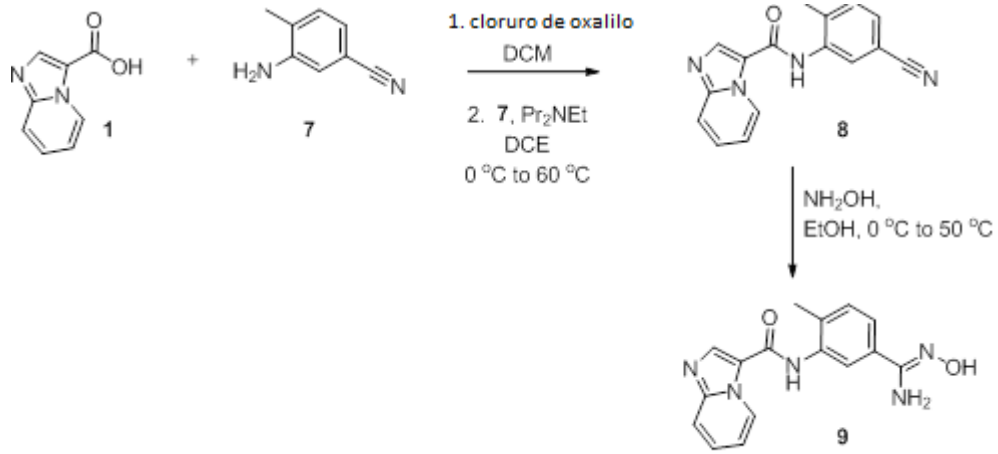
Síntesis de N '- hidroxi- 6- metilpicolinimidamida (6)



6

Se disolvió 6- metilpicolinonitrilo (12 mg, 0.1 mmol) en EtOH (0.5 ml) y se trató con NH_2OH (1.5 eq de una solución acuosa al 50%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se redujo a sequedad para proporcionar N'- hidroxi- 6- metilpicolinimidamida (**6**) como un aceite amarillo claro, que se utilizó sin purificación.

Síntesis de N- (5 - (N- 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (9)

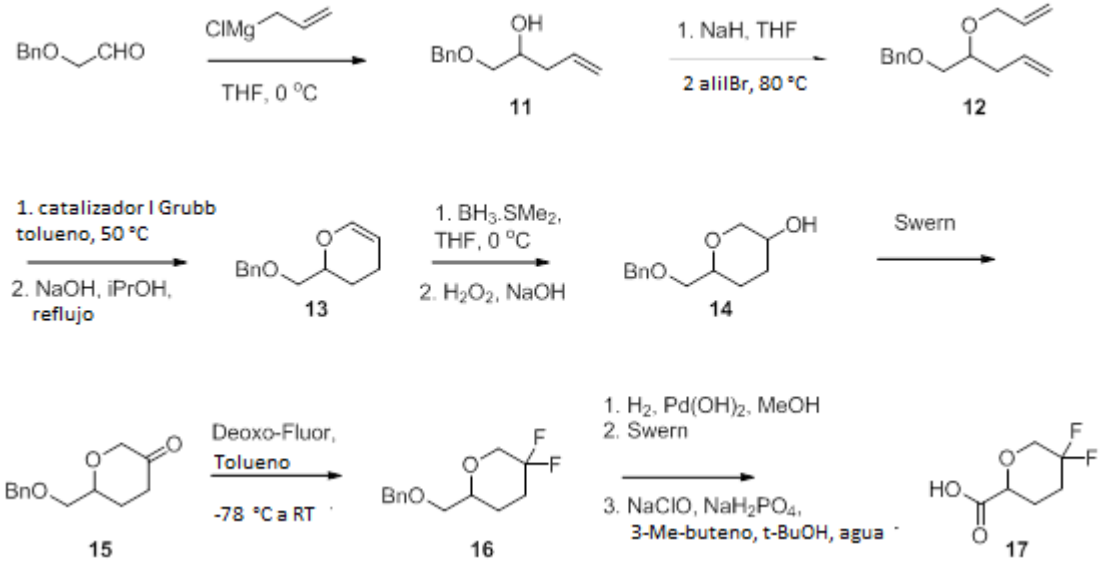


A una suspensión del ácido imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (1) (16.6 g, 102 mmol) en diclorometano (300 ml) y DMF (0.5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (45 ml, 510 mmol) por goteo durante 10 minutos. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitohasta que la conversión completa fue detectada por LCMS en MeOH. La reacción se redujo posteriormente a sequedad y se suspendio en dicloroetano (100 mL) y se añadió a una solución de 3- amino- 4- metilbenzonitrilo (7) (15 g, 113 mmol) en dicloroetano (200 ml) y Pr_2NEt (55 ml) a 0 ºC. Después de la adición, el baño frío se retiró y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 50 °C durante otras 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió y se formó un precipitado blanco. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con diclorometano frío. Aproximadamente 10 g de N- (5- ciano- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a]. Piridina- 3- carboxamida de (8) se obtuvo. El filtrado se lavó con NH_4Cl saturado, $NaHCO_3$saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se

redujo a sequedad. El sólido crudo se trituró con éter dietílico para eliminar el exceso de anilina y se filtró para proporcionar otro cultivo de N- (5- ciano- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (8) como un sólido blanco. MS m/z 277.1 (M+1).

A una suspensión en agitación y enfriada (0 °C) de N- (5- ciano- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (8) (10 g, 36.2 mmol) en EtOH (225 ml) se añadió NH_2OH (6 ml, 50% en solución acuosa). Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 50 °C durante otras 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se almacenó en el refrigerador durante la noche. El precipitado resultante se filtró, se lavó con EtOH frío y se secó alvacío para proporcionar N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (9) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, d6- DMSO) δ 9,40 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 9,2 , 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 9,2, 9,2, 1,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H). MS m/z 310,1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de l ácido 5,5- difluorotetrahidro- 2H- piran- 2- carboxílico (17)



2 - (benciloxi) acetaldehído (5 g, 33.3 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió por goteo a una solución en agitación y enfriada de cloruro de alilmagnesio (25 ml, 2 M en THF, 50 mmol) en THF (100 ml) a - 78 °C. Después de la adición, la solución se dejó calentar a 0 °C y se inactivó con solución saturada de NH_4Cl. Después de purificación acuosa estándar, el residuo se purificó sobre sílice usando EtOAc y hexano para proporcionar 1 - (benciloxi) pent- 4- en- 2- ol (**11**).

NaH (4.8 g, 120 mmol) se añadió por porciónes a una solución en agitación de 1 - (benciloxi) pent- 4- en- 2- ol (11) (15.3 g, 79.6 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora antes de de enfriar a 0 °C. Se añadió bromuro de alilo (9 ml, 103.5 mmol) a la reacción y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a 50 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con NH_4Cl saturado y se purificó bajo condiciones estándar. El residuo se purificó sobre sílice usando Et_2O y hexano para proporcionar ((2 - (aliloxi) pent- 4- eniloxi) metil) benceno (12).

Se agregó cencilideno- bis (triciclohexilfosfina) diclororutenio, cloruro de bis (triciclohexilfosfina) bencilidina rutenio (IV)- catalizador Grubbs primera generación (0.5 g, 0.54 mmol) en una porción a una solución en agitación de ((2 - (aliloxi) pent- 4 - eniloxi) metil) benceno (12) (4 g, 17.2 mmol) en tolueno (200 ml). La mezcla resultante se calentó a 50 °C bajo N_2 durante 2 horas antes de añadir isopropanol (18 ml) y NaOH (0.17 g. La mezcla se calentó luego a 120 °C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando Et_2O y hexano para proporcionar 2 - (benciloximetil) - 3,4- dihidro- 2H- pirano (13).

Se añadió lentamente $BH_3.SMe_2$ (17 ml, 1 M en THF) a una solución en agitación de 2 - (benciloximetil) - 3,4- dihidro- 2H- pirano (2.87 g, 14.06 mmol) (13) en THF (100 ml) a - 78 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó mediante la adición lenta de NaOH 1M (50 mL) a 0 °C seguido por H_2O_2 (13 ml, 30% en agua). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la purificación acuosa el residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexano para proporcionar 6 - (benciloximetil) tetrahidro- 2H- piran- 3- ol (**14**).

Se añadió DMSO (1.15 ml, 16.2 mmol) a una solución en agitación de cloruro de oxalilo (1 ml, 10.8 mmol) en diclorometano (60 ml) a - 78 °C. Después de 10 minutos, se añadió una solución diclorometano de 6 - (benciloximetil) tetrahidro- 2H- piran- 3- ol (**14**) (1.20 g, 5.40 mmol). Se continuó la agitación durante una hora luego se añadió trietilamina (3.8 ml, 27 mmol) y se calentó lentamente a 0 °C. La reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó ($NaSO_4$). El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando EtOAc y hexanos para proporcionar 6 - (benciloximetil) dihidro- 2H- piran- 3 (4H)- ona (**15**).

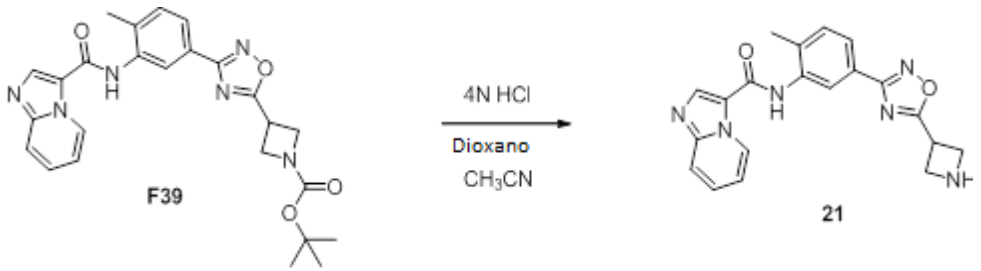
Se añadió desoxo- Fluor (4.6 ml, 25 mmol) por goteo a una solución - 78 °C de 6 - (benciloximetil) dihidro- 2H- piran- 3 (4H)- ona (**15**) (1.1 g, 5.06 mmol) en tolueno (20 ml) en un recipiente plástico. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con Et_2O. Después de lavar con salmuera y secar sobre $MgSO_4$, el residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexano para proporcionar 2 - (benciloximetil) - 5,5- difluorotetrahidro- 2H- pirano (**16**).

Se introdujo H_2 (globo) a una mezcla en agitación de Pd $(OH)_2$/C (0.2 g) y 2- (benciloximetil) - 5,5- difluorotetrahidro- 2H- pirano (**16**) (1.05 g, 4.3 mmol) en MeOH (20 mL). Después de 2 horas, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto de alcohol crudo. El aceite se destiló azeotrópicamente con tolueno para eliminar el agua residual y el producto se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Se añadió DMSO (0.3 ml, 4.11 mmol) a una solución en agitación de cloruro de oxalilo (0.28 ml, 3.15 mmol) en diclorometano (20 ml) a - 78 °C. Después de 10 minutos, se añadió una solución de diclorometano dealcohol de la etapa anterior (0.33 g, 1.37 mmol). La agitación continuó durante una hora antes de trietilamina (1.0 ml, 6.85 mmol) y después de 10 minutos la reacción se calentó a 0 °C. La reacción se vertió en una solución saturada de NH_4Cl y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó ($NaSO_4$). El aldehido crudo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

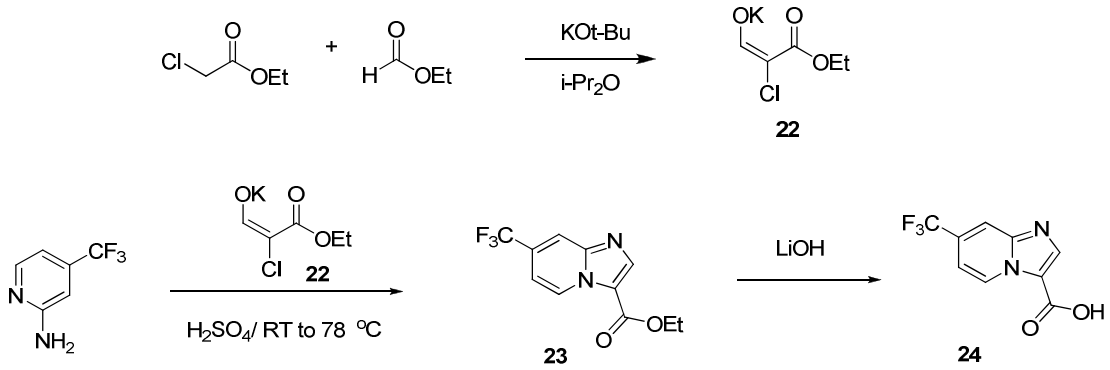
Se añadió $NaClO_2$(0.74 g, 8.22 mmol) en una porción a una mezcla en agitación del aldehido del paso anterior (1.37 mmol), 3- metil- 2- buteno (2 ml) y NaH_2PO_4 (2.81 g, 20.5 mmol) en agua (10 ml) y t- BuOH (10 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se particionó con EtOAc y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc y hexano para proporcionar ácido 5,5- difluorotetrahidro- 2H- piran- 2- carboxílico (17) como un aceite transparente. MS m/z 167.1 $(M+1)^{+.}$

<u>Síntesis de N- (5- (5 - (azetidin- 3- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**21**)</u>



A un vial se añadió 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (**F39**) (145 mg, 0.3 mmol) y HCl 4N en 1,4- dioxano (2 ml) y CH_3CN (1 ml). La reacción se agitó durante 45 minutos. El disolvente se concentró y se colocó bajo alto vacío.El sólido se colocó en agua/acetonitrilo y se ajustó el pH a neutro con una solución acuosa de carbonato de amonio y se liofilizó para proporcionar N- (5 - (5 - (azetidin- 3- il) - 1,2,4- oxadiazol 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**21**) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400MHz, d6- DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 9,66 - 9,64 (m, 1 H), 9,42 (bs, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,10 a 8,08 (m, 2) H, 8,02 - 7,98 (m, 1 H), 7,89 - 7,87 (m, 1 H), 7,59 - 7,53 (m, 2 H), 4,53 - 4,47 (m, 1 H), 4,36 - 4,29 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H). MS m/z 375,1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de l ácido 7 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24**)



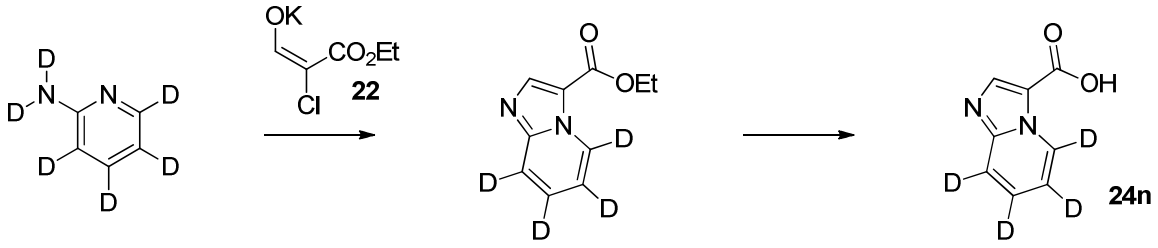
2- cloroacetato de etilo (20 ml, 187 mmol) y formiato de etilo (15,1 ml, 187 mmol) se añadieron simultáneamente a una suspensión en agitación y enfriada de terc- butóxido potásico (21.4 g, 188 mmol) en éter diisopropílico seco (300 ml). Después de la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión de color amarillo se filtró y el potasio de 2- cloro- 3- etoxi- 3- oxoprop- 1- en- 1- olato solido (**22**) se secó al vacío y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

A una suspensión en agitación de 4 - (trifluorometil) piridin- 2- amina (128 mg, 0.791 mmol) y potasio, 2- cloro- 3- etoxi- 3- oxoprop- 1- en- 1- olato (**22**) (500 mg 2.64 mmol) en EtOH (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico (70 µL, 1.32 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente durante la noche luego se calentó a 78° C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró. El residuo se colocó en agua y se ajustó el pH entre 6- 8 con bicarbonato de sodio saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo 7 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato (**23**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 259.3 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución en agitación de 7 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**23**) (100 mg, 0.87 mmol) en THF: MeOH (4:1, 1.5 ml) se añadió LiOH 2N (0.25 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 1 hora. Luego se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 4- 5 con HCl 1N. El disolvente se concentró parcialmente y la capa acuosa resultante se liofilizó para proporcionar ácido 7 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,31 - 8,30 (m, 1 H), 7,48 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1 H). MS m/z 231.2 $(M+1)^{+\cdot}$

Los siguientes compuestos se prepararon según el protocolo descrito para ácido 7 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24**).

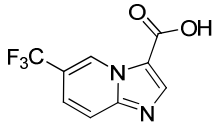
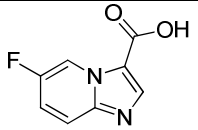
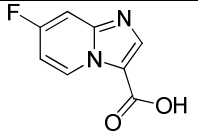
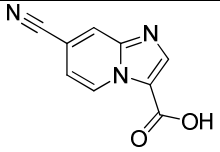
Síntesis de l ácido 5,6,7,8- deutero- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24n**)

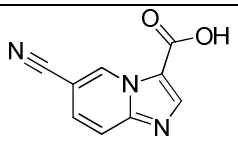
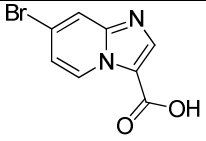
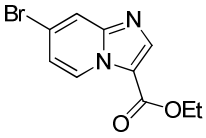
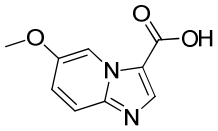
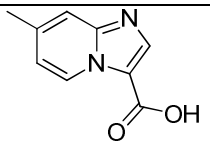
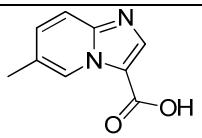
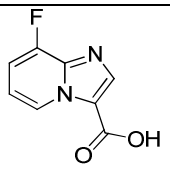
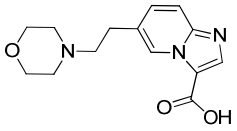
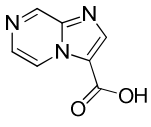


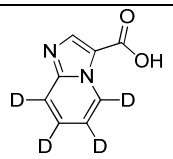
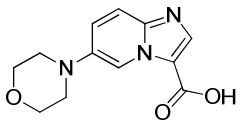
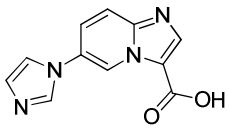
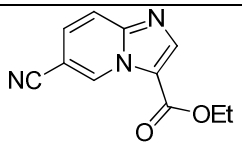
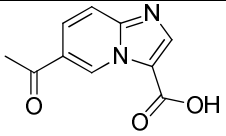
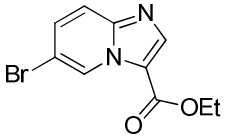
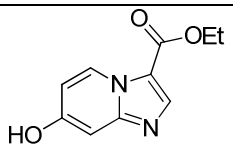
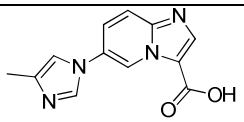
2- aminopiridina (D6) (10 g, 99,91 mmol) y potasio 2- cloro- 3- etoxi- 3- oxoprop- 1- en- 1- olato (22) (46.93 g, 250 mmol) se suspendieron en EtOH seco (300 ml) y se añadió por goteo H_2SO_4 (6.65 ml, 128.8 mmol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas antes Se añadió piridina (20 ml) y el reflujo

continuó durante la noche. Luego la reacción se enfrió y el solvente se evaporó. El residuo se particionó entre solución saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó sobre sílice usando EtOAc/hexano para proporcionar 5,6,7,8- deutero- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo.^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 4,42 (q, J = 8,4 Hz, 2 H), 1,34 (t, J = 8,4 Hz, 3 H). MS m/z 195.1 $(M+1)^{+\cdot}$

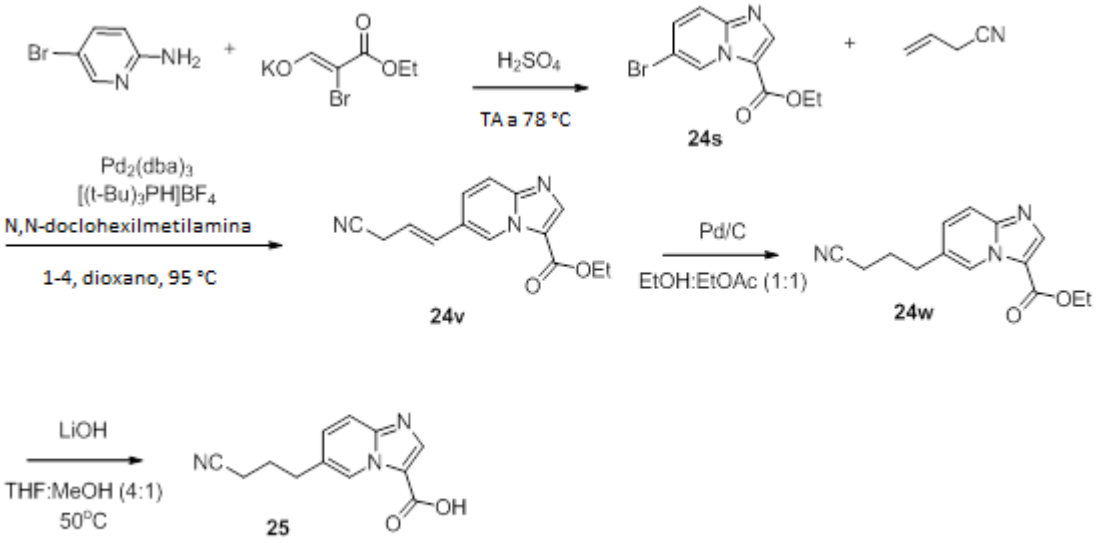
Se añadió LiOH (15.8 g, 377.1 mmol) a una solución en agitación de 5,6,7,8- deutero- imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxilato de etilo (18.7 g, 95.3 mmol) en THF (100 ml), MeOH (100 ml) y H_2O (100 ml). Después de 3 horas, se evaporó el disolvente y el sólido se suspendió nuevamente en agua. Se añadió $NaHSO_4$(50 g) para neutralizar la solución y el precipitado se filtró. El ácido 5,6,7,8- deutero- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico solido (**24 n**) se secó en horno de vacío y se utilizó sin purificación adicional.^{1}H NMR (400 MHz,*d_6- DMSO)*δ 8,22 (s, 1 H). MS m/z 167.0 $(M+1)^{+\cdot}$

Numero del Intermedio	**Estructura**	**Datos Fisicos**
24a		^{1}H NMR (400MHz, *d_6*- DMSO) δ 9.64 – 9.62 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1 H). MS *m/z* 231.2 $(M+1)^+$.
24b		MS *m/z* 181.2 $(M+1)^+$.
24c		MS *m/z* 181.2 $(M+1)^+$.
24d		MS *m/z* 188.1 $(M+1)^+$.

24e		MS *m/z* 188.1 $(M+1)^+$.
24f		MS *m/z* 241.0 $(M+1)^+$.
24g		MS *m/z* 270.0 $(M+1)^+$.
24h		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 8.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 2.8, 9.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3H). MS *m/z* 193.1 $(M+1)^+$.
24i		MS *m/z* 177.6 $(M+1)^+$.
24j		MS *m/z* 177.6 $(M+1)^+$.
24k		MS *m/z* 209.06 $(M+1)^+$.
24l		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 9.21 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1 H), 3.72 – 3.69 (m, 4 H), 3.40 – 3.28 (m, 2 H), 2.99 – 2.92 (m, 4 H), 2.88 – 2.82 (m, 2 H). MS *m/z* 276.13 $(M+1)^+$.
24m		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 9.15 (dd, *J* = 1.6, 4.4 Hz, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 8.20 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H). MS

		*m/z*164.1 $(M+1)^+$.
24n		MS *m/z* 167.0 $(M+1)^+$.
24o		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 8.79 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H). MS *m/z* 248.1 $(M+1)^+$.
24p		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.69 (dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.09 (dd, *J* = 0.8, 9.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H). MS *m/z* 248.1 $(M+1)^+$.
24q		MS *m/z* 216.0 $(M+1)^+$.
24r		MS *m/z* 205.0 $(M+1)^+$.
24s		MS *m/z* 270.0 $(M+1)^+$.
24t		MS *m/z* 207.1 $(M+1)^+$.
24u		MS *m/z* 243.1 $(M+1)^+$.

Síntesis de l ácido 6 - (3- cianopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**25**)



A una suspensión en agitación de 5- bromopiridin- 2- amina (1.2 g, 7.05 mmol) y sal de potasio de 2- cloro- 3- hidroxiacrilato de etilo (6.6 g, 28.19 mmol) (preparado de una manera similar como **22**) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico (751 µL, 14.10 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró. El residuo se recogió en agua y se ajustó el pH entre 6- 8 con bicarbonato de sodio saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (24s). MS m/z 270.2 $(M+1)^{+\cdot}$

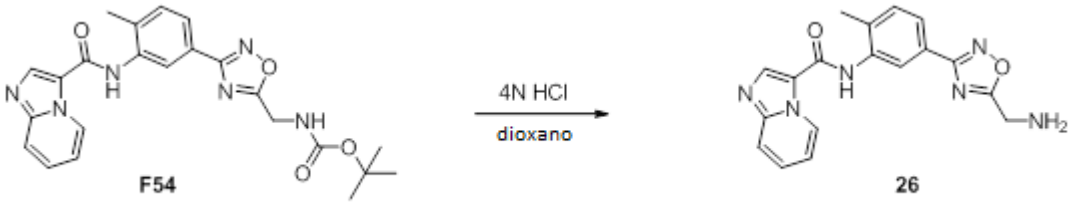
Una mezcla en agitación de 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (24s) (500 mg, 1.86 mmol), cianuro de alilo (224 uL, 2,79 mmol) de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (26 mg, 0.028 mmol), $[(t\text{- Bu})_3PH]\ BF_4$ (16 mg, 0.056 mmol), y N, N- diciclohexilmetilamina (433 µL, 2.04 mmol) en anhidro se añadió 1,4- dioxano (6mL) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6 - (3- cianoprop- 1- enil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (24v). MS m/z 256.4 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución en agitación de 6 - (3- cianoprop- 1- enil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24v**) (400 mg, 1.57 mmol) en EtOH: EtOAc (1:1, 10 ml) se añadió catalizador de Pd/C (10% por peso, base húmeda). La reacción se hidrogenó por balón durante

una noche después se filtró a través de celite. El producto crudo de 6 - (3- cianopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (24W) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 258.4 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución en agitación de 6 - (3- cianopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24W)** (375 mg, 1.46 mmol) en THF: MeOH (4:1, 5 ml) se añadió 2N LiOH (500µL). La reacción se calentó a 50 °C durante 45 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó entre 3- 4 con HCl 1N. El disolvente se concentró parcialmente y la fase acuosa restante se liofilizó para proporcionar 6 - (3- cianopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**25**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ9,21 a 9,19 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,85 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 1,6 , 9,2 Hz, 1 H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,97 - 1,90 (m, 2 H). MS m/z 230,3 $(M+1)^{+\cdot}$

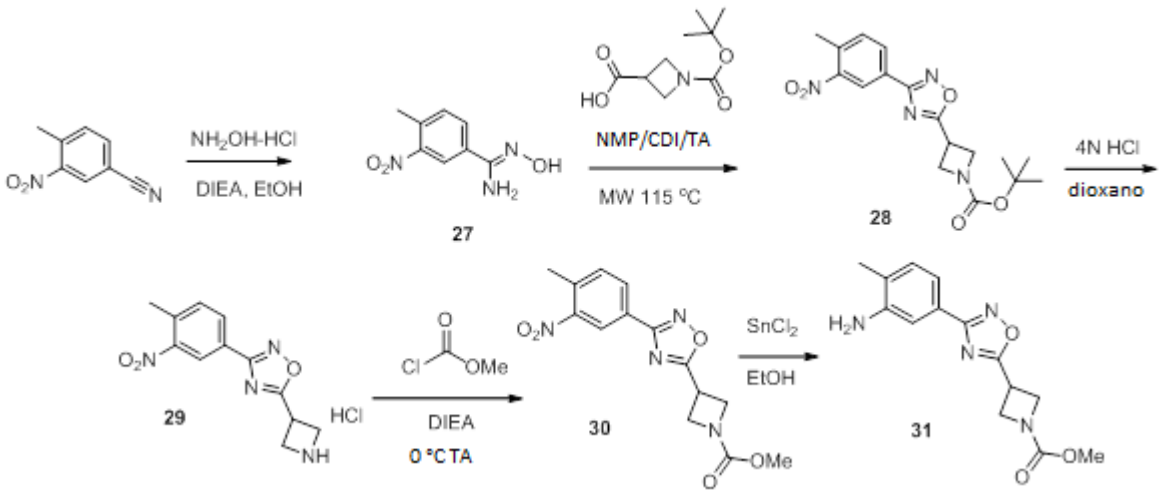
Síntesis de N- (5 - (5 - (aminometil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**26**)



F54 26

A una suspensión en agitación (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil(metil)carbamatede terc- butilo (**F54**) (90 mg, 0.195 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (1 mL) y agua (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, el solvente se concentró y el producto crudo se secó al vacío. El producto crudo N- (5 - (5 - (aminometil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**26**) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,04 (s, 1 H), 9,46 - 9,44 (m, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 8,63 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 - 7,80 (m, 2 H), 7,59 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 a 7,20 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H). MS m/z 349.4 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de 3 - (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**)



Una mezcla en agitación de 4- metil- 3- nitrobenzonitrilo (2 g, 12.33 mmol), cloruro de hidrógeno hidroxilamina (1 g, 14.80 mmol) y N, N- diisopropiletilamina (3.2 ml, 18.50 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a 78 °C durante 3 horas. Después, el disolvente se concentró y el producto crudo se secó al vacío. El producto crudo se colocó en agua y el sólido se recogió por filtración al vacío. El producto crudo (27) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 196.3 (M+1) +.

A una solución en agitación de ácido boc- azetidina- 3- carboxílico (1.9 g, 9.22 mmol) en NMP anhidro (12 ml) se añadió 1,1 '- carbonildiimidazol (CDI) (1.5 g, 9.22 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos. Luego se agregó N'- hidroxi- 4- metil- 3- nitrobenzimidamida (**27**) (1.2 g, 6.1 mmol) y la reacción se agitó durante 25 minutos. A continuación, la reacción se calentó en el microondas a 115 °C durante 12 minutos. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua/salmuera, seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo 3 - (3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo ($_{28}$) se colocó en diclorometano y un mínimo de tetrahidrofurano y se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 361.4 (M +1) +.

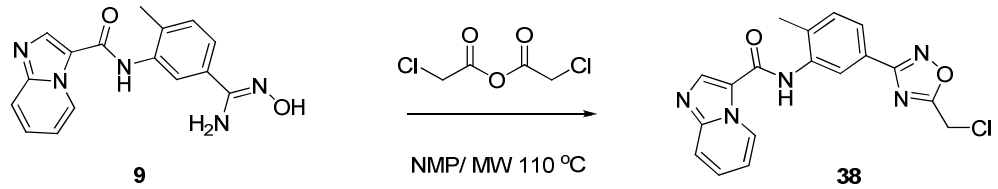
Auna suspensión en agitación de 3- (3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de de terc- butilo (**28**) (1 g, 2.78 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró y el producto crudo se secó al alto vacío para proporcionar clorhidrato de

5 - (azetidin- 3- il) - 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (29). MS m/z 261.4 $(M+1)^+$.

A una suspensión en agitación de hidrocloruro de 5- (azetidin- 3- il) - 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (**29**) (825 mg, 2.78 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió N, N- diisopropiletilamina (1.2 ml, 6.95 mmol) y cloroformiato de metilo (215µL, 2.78 mmol) por goteo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 3 - (3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato (**30**). MS m/z 425.39 (M+1) +.

A una suspenion agitida de 3- (3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**30**) (795 mg, 2.50 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió dihidrato de cloruro estannoso (2.3 g, 9.99 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 3 horas. Luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró parcialmente. El pH se ajustó a pH ligeramente básico con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión blanca resultante se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró para proporcionar 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo(**31**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) , 5,19 (s, 2 H), 4,38 - 4,31 (m, 2 H), 4,27 - 4,20 (m, 1 H), 4,19 a 4,16 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 2,10 (s , 3 H). MS m/z 289,12 (M +1) +.

<u>Síntesis de N- (5- (5 - (clorometil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**38**)</u>

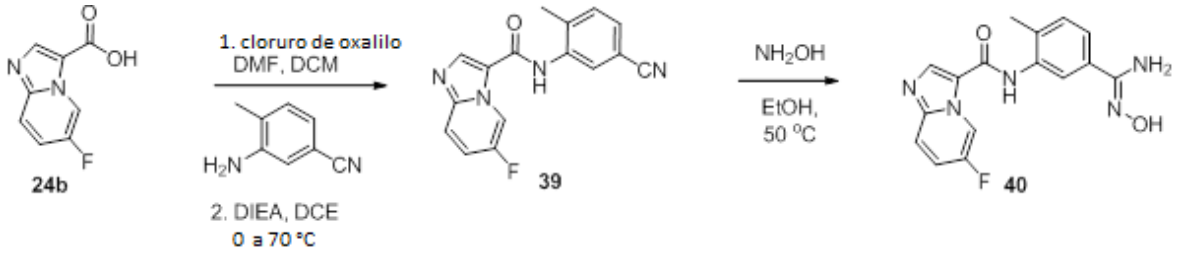


9 **38**

Una mezcla de N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxamida (**9**) (500 mg, 1.62 mmol) y anhídrido 2- cloroacético (553 mg, 3.23 mmol) en NMP anhidro (10 ml) se calentó en el horno de microondas a 110 °C durante 12 minutos. El crudo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua /salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar N- (5 - (5 - (clorometil) -

1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2 - a] piridina- 3- carboxamida (**38**). MS m/z 378.9 (M +1) +.

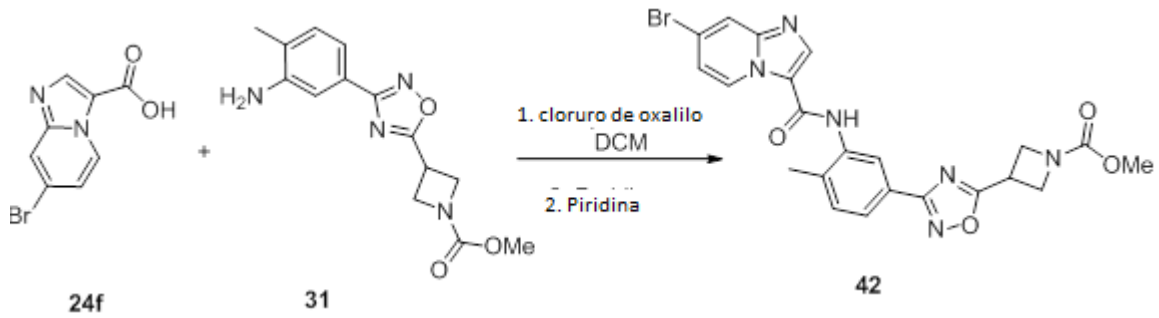
Síntesis de (Z)- 6- fluoro- N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (40)



Se añadió por goteocloruro de oxalilo (10 ml, 110 mmol) a una suspensión en agitación de ácido 6- fluoroimidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxílico (**24b**) (2 g, 11 mmol) y cantidad catalítica de DMF en diclorometano (20 ml). Después de 5 horas, el disolvente se evaporó y el sólido se suspendió en DCE seco (20 mL) y se añadió a una solución en agitación de 3- amino- 4- metilbenzonitrilo (1.45 g, 11 mmol) y DIEA (6 mmol) en DCE (10 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó a 60 °C durante 5 horas. La mezcla se sometió a purificación estándar acuosa y purificación por sílice para proporcionar N- (5- ciano- 2- metilfenil)- 6- fluoroimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**39**) como un sólido. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,14 (s, 1 H), 9,45 (dd, J = 5,2, 2,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1 H), 7,90 a 7,87 (m, 2 H), 7,68- 7,63 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 295,1 $(M+1)^{+\cdot}$

Se añadió NH_2OH (5 ml, 16.1 mmol) en una porción a una suspensión en agitación de N- (5- ciano- 2- metilfenil)- 6- fluoroimidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxamida (**39**) (0.95 g, 3.23 mmol). La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante la noche y luego se enfrió a 0 °C. El producto, (Z)- 6- fluoro- N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (40) se recolectó por filtración. MS m/z328.1 $(M+1)^{+\cdot}$

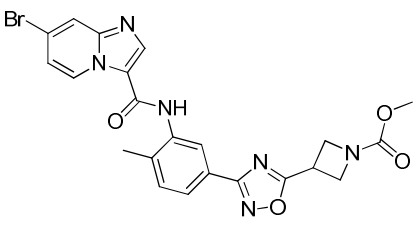
Síntesis 3- (3- (3- (7- bromoimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfen il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (42)

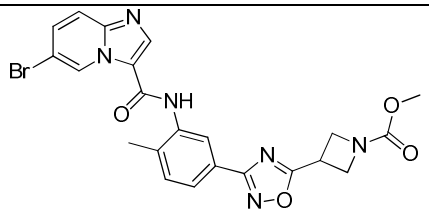


24f 31 42

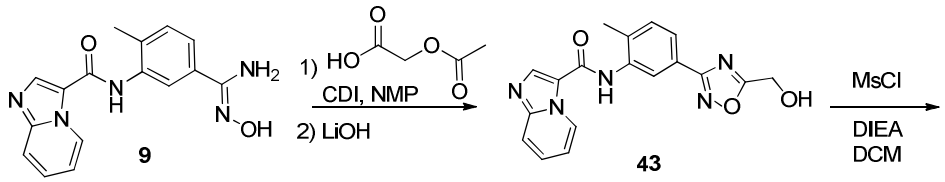
A una suspensión en agitación de ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (24f) (400 mg, 1.67 mmol), en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (325µL, 3.72 mmol). Luego, se agregó una gota de DMF anhidro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió en porciones a una solución en agitación de 3 - (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il)- 1- azetidina carboxilato de metilo (**31**) (429 mg, 1.49 mmol) en piridina anhidra (1 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 30 minutos. Luego la reacción se inactivó con agua. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 3- (3- (3- (7- bromoimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamido)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato demetilo (**42**). MS m/z 511.1 $(M+1)^{+\cdot}$

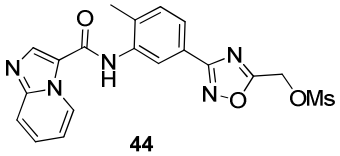
Los siguientes compuestos se prepararon según el protocolo descrito para 3- (3- (3- (7- bromoimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**42**).

Numero del Intermedio	**Estructura**	**Datos Fisicos**
42g		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.16- 4.42 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS

		*m/z*511.0, 513.0 $(M+1)^+$.
42j		MS *m/z* 511.0, 513.0 $(M+1)^+$.

Síntesis de metanosulfonato de(3 - (3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) metilo (**44**)



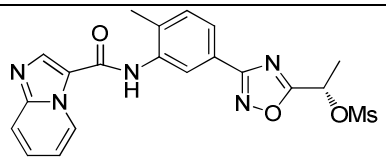
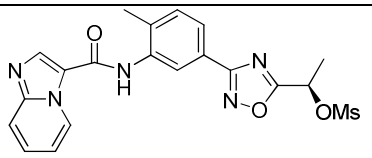
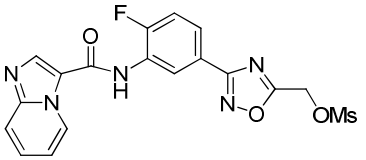
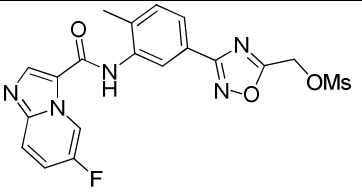


Se añadió carbonil diimidazol (CDI) (324 mg, 2.0 mmol) a una solución en agitación de ácido 2- acetoxiacetico (236 mg, 2.0 mmol) en NMP. Después de 20 minutos, N- (5- (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (9) (310 mg, 1,0 mmol) se añadió en una porción y la solución resultante se agitó durante 1 hora antes de ser calentado a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se sometió a purificación acuosa estándar hasta proporcionar un residuo que se hidrolizó por hidróxido monohidrato de litio (252 mg, 6.0 mmol) en THF/MeOH/H_2O (3:2:1). Después de la eliminación de todos los disolventes Se añadió 2M $NaHCO_3$ (10 ml). El precipitado se filtró y se secó al aire para proporcionar N- (5 - (5 - (hidroximetil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3 - carboxamida (43). ^1H RMN (400MHz, d6- DMSO) delta 10,02 (s, 1H), 9,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 350,1 $(M+1)^{+.}$

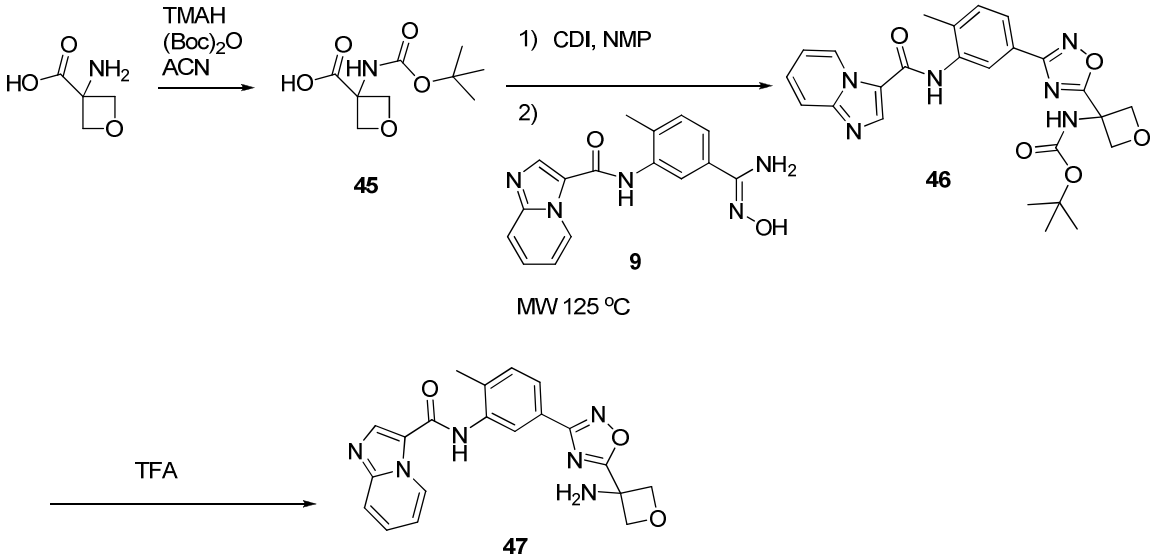
A una solución de N- (5- (5 - (hidroximetil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**43**) (210 mg, mmol 0.6) y DIEA (0.32 ml, 1.8 mmol) en DCM (5 ml) se añadió MsCl (138 mg, 1.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

10 minutos y luego sometió apurificación acuosa estándar. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar metanosulfonato de (3- (3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metilo (44) (180 mg, 70% de rendimiento). MS m/z 428.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Los siguientes compuestos se prepararon según el protocolo descrito para metanosulfonato de (3 - (3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metilo (44).

Número intermedio	**Estructura**	**Datos físicos**
44 a		MS m/z 442.1 $(M+1)^{+\cdot}$
44b	 (Crudo utilizado sin aislamiento)	MS m/z 442.1 $(M+1)^{+\cdot}$
44c	 (Crudo utilizado sin aislamiento)	MS m/z 432.1 $(M+1)^{+\cdot}$
44d		MS m/z 446.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de N- (5- (5- (3- aminooxetan- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (47)



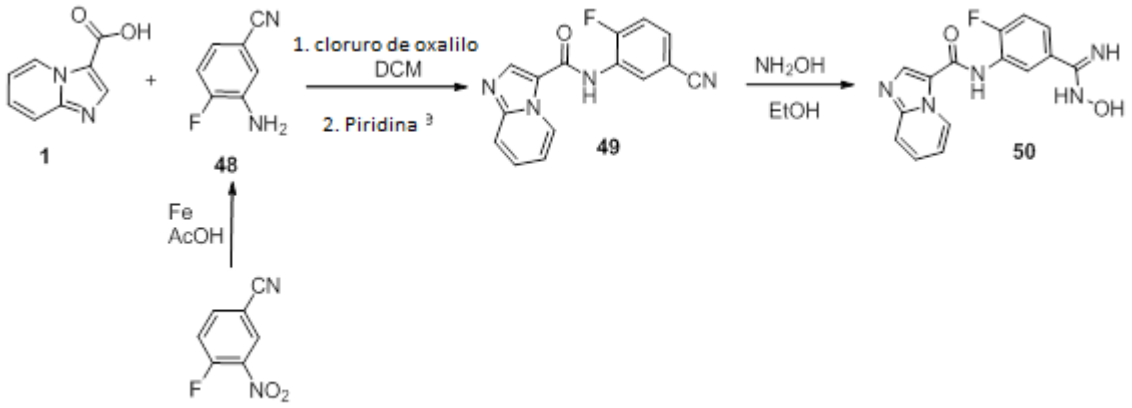
Una mezcla de ácido 3- aminooxetano- 3- carboxílico (117.0 mg, 1.0 mmol) y $NMe_4OH \cdot 5H_2O$ (TMAH) (181.0 mg, 1.0 mmol) en CH_3CN (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó $(Boc)_2O$ (327.3 mg, 1.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con éter (20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 2 por adición de ácido cítrico (sólido) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 3- ((terc- butoxicarbonil) amino) oxetano- 3- carboxílicocrudo (**45**) que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 218.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Se añadió carbonil diimidazol (CDI) (162.2 mg, 1.0 mmol) a una solución en agitación de ácido 3 - ((terc- butoxicarbonil)amino) oxetano- 3- carboxílico (45) (217.1 mg, 1.0 mmol)) en NMP (1.0 ml). Después de 20 minutos, se añadió N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (9) (150.0 mg, 0.5 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 1 hora antes de ser calentada a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se sometió a purificación acuosa estándar hasta proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar (3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)oxetan- 3- il)carbamate de terc- butilo (46) (159 mg, 65% de rendimiento). MS m/z 491.2 (M +1) $^{+\cdot}$

Se disolvió (3- (3- (3- (Imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)oxetan- 3- il)carbamato(46) (29.5 mg, 0.06 mmol) en TFA (0,5 ml) y se agitó a

temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se eliminó TFA al vacío para proporcionar N- (5- (5- (3- aminooxetan- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamidacrudo (**47**) como una sal de TFA que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 391.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de N- (2- fluoro- 5- (N'- hidroxicarbamimidoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (50)



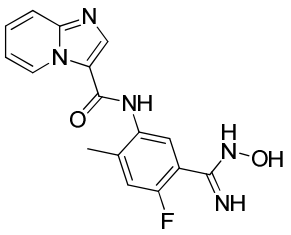
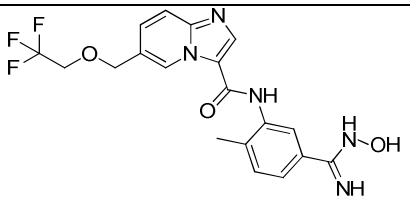
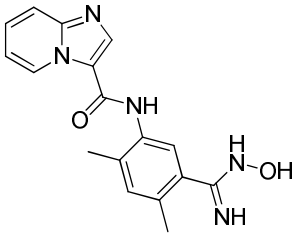
Una mezcla de 4- fluoro- 3- nitrobenzonitrilo (5.0 g, 30.1 mmol) y polvo Fe (5.05 g, 90.3 mmol) en AcOH (100 ml) se calentó a 80 °C durante 1 hora bajo N_2. Luego se eliminó el disolvente al vacío y agua (200 ml) se añadió al residuo. La solución se ajustó a pH 6 por adición de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3- amino- 4- fluorobenzonitrilo (48), que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 137.0 $(M+1)^{+\cdot}$

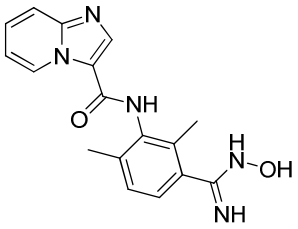
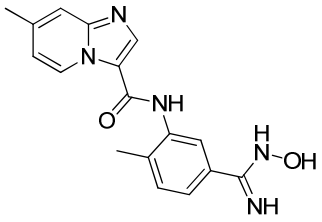
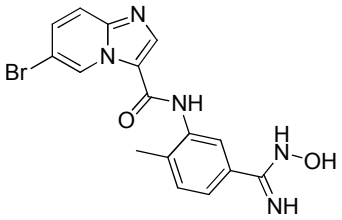
A una suspensión en agitación de imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (1) (3.0 g, 18.5 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió por goteo cloruro de oxalilo (4.84 ml, 55.5 mmol). Luego se añadió tres gotas de DMF anhidro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió a una solución en agitación de 3- amino- 4- fluorobenzonitrilo (**48**) (2.5 g, 18.5 mmol) en piridina anhidra (50 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos y se apagó con agua (200 mL) con agitación durante otros 10 minutos. A continuación, el precipitado se filtró y se secó al aire para proporcionar ácido N- (5- ciano- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**49**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 9,43 (td, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H),

8,63 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,78- 7,84 (m, 2H), 7.54- 7.63 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 1,2, 6,8, 1H). MS m/z 281,1 $(M+1)^{+\cdot}$

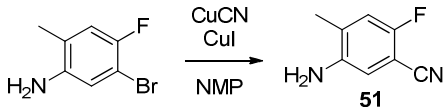
Se añadió NH_2OH (10 ml, 32.1 mmol) en una porción a una suspensión en agitación de N- (5- ciano- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina 12,85- 3- carboxamida (49) (3.6 g, mmol) en EtOH (100 mL). La suspensión resultante se calentó a 70 °C durante 3 horas y después el disolvente se eliminó para proporcionar ácido N- (2- fluoro- 5- (N'- hidroxicarbamimidoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**50**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,45 (td, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (td, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 1H), 7,19 (dt, J = 1,2, 6,8 , 1H), 5,88 (s, 2H). MS m/z 314,1 $(M+1)^{+\cdot}$

Los siguientes compuestos se prepararon según el protocolo descrito para N- (2- fluoro- 5- (N'- hidroxicarbamimidoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**50**).

Numero del Intermedio	**Estructura**	**Datos Fisicos**
50a		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.44 (td, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (td, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 1.2, 6.8, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS *m/z* 328.1 $(M+1)^+$.
50b		MS *m/z* 422.1 $(M+1)^+$.
50c		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 9.44 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.49- 7.52 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14- 7.18 (m,

		2H), 5.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS *m/z* 324.1 $(M+1)^+$.
50d		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS *m/z* 324.1 $(M+1)^+$.
50e		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS *m/z* 324.1 $(M+1)^+$.
50f		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.63 (m, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS *m/z* 388.0, 390.0 $(M+1)^+$.

Síntesis de 5- amino- 2- fluoro- 4- metilbenzonitrilo (51)

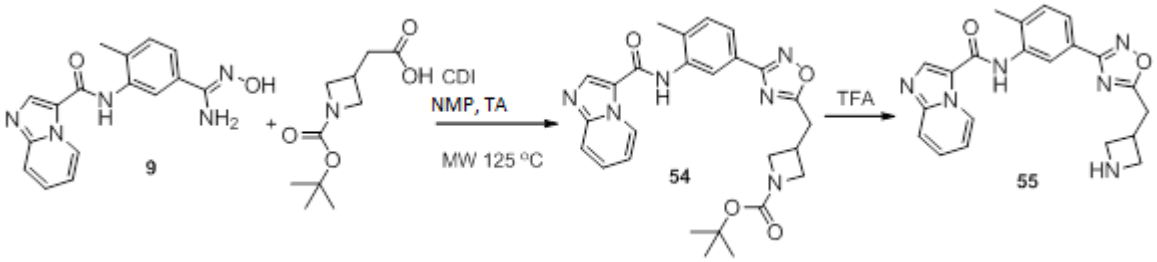


51

Una mezcla de- 5- bromo- 4- fluoro 2- metilanilina (2.04 g, 10.0 mmol), CuCN (889 mg, 10.0 mmol) y CuI (1.9 g, 10.0 mmol) en NMP se purgó con N_2 durante 5 minutos y luego se

selló y se calentó a 195 °C durante 30 minutos bajo condiciones de microondas. La mezcla se sometió a purificación acuoso estándar para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 5- amino- 2- fluoro- 4- metilbenzonitrilo (**51**) (540 mg, 36% de rendimiento). MS m/z 151.0 $(M+1)^{+\cdot}$

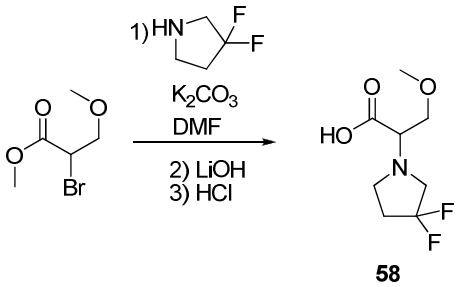
Síntesis de N- (5- (5- (azetidin- 3- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**55**)



Se añadió carbonildiimidazol (CDI) (52.0 mg, 0.32 mmol) a una solución en agitación de ácido 2 - (1 - (terc- butoxicarbonil) azetidin- 3- il) acético (69.0 mg, 0.32 mmol) en NMP (1.0 ml) . Después de 20 minutos, se añadió N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (9) (49.5 mg, 0.16 mmol) en una porción y la solución resultante se agitó durante 30 minutos antes de ser calentada a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción Se añadió por goteo a agua (20 ml) con agitación. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar 3- ((3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (54). MS m/z 489.2 $(M+1)^{+\cdot}$

3- ((3- (3- (Imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metil)azetidina- 1- carboxilato(**54**) (29.3 mg, 0.06 mmol) se disolvió en TFA (0.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se eliminó TFA al vacío para proporcionar N- (5- (5- (azetidin- 3- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamidacrudo (**55**) que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 389.2 (M +1) $^{+\cdot}$

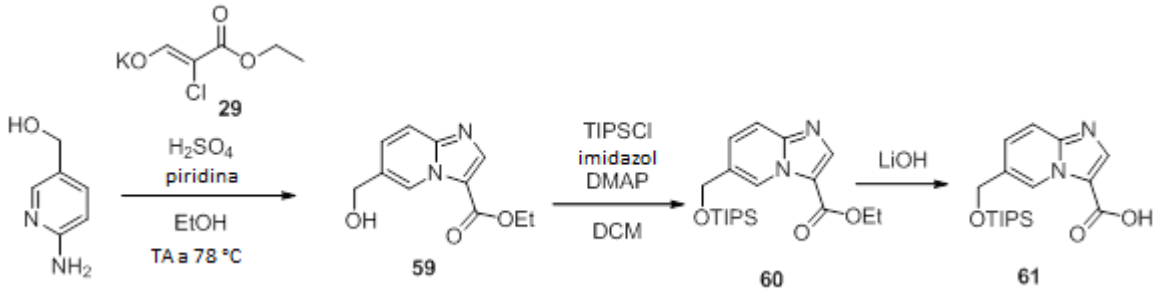
Síntesis de l ácido 2 - (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)- 3- metoxipropanoico (**58**)



58

Una mezcla de 2- bromo- 3- metoxipropanoato de metilo (132.0 mg, 0.66 mmol), 3,3-difluoropirrolidina (70.6 mg, 0.66 mmol) y K_2CO_3 (91.2 mg, 0.66 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se sometió a purificación acuoso estándar para proporcionar un residuo que se disolvió en THF/MeOH/H_2O (3:2:1, 5 ml). LiOH (6N, 3,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se acidificó a pH 5 por adición de HCl 6N. Todos los disolventes se eliminaron alvacío para proporcionar ácido 2 - (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)- 3- metoxipropanoico (**58**) que se utilizó sin purificación. MS m/z 210.1 $(M+1)^{+\cdot}$

<u>Síntesis de l ácido 6 - (((triisopropilsililo) oxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**61**)</u>



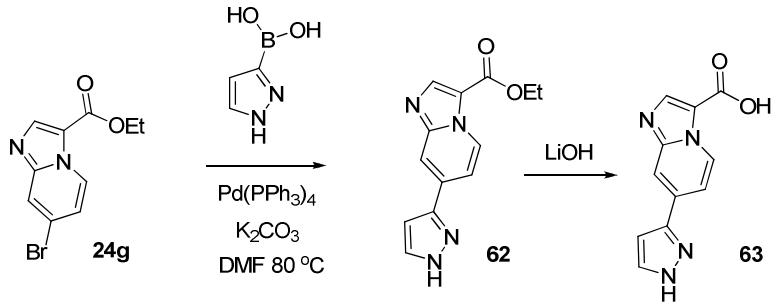
A una suspensión en agitación de (6- aminopiridin- 3- il) metanol (1.24 mg, 10.0 mmol) y 2-cloro- 3- hidroxiacrilato de etilo, sal de potasio (29) (3.76 g, 20.0mmol) en EtOH (10 mL) a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico concentrado (10.0 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió piridina (0.92 g, 12.0 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró. El residuo se colocó en agua y la solución se ajustó a pH 8 con bicarbonato de sodio saturado. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo de 6 - (hidroximetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (59) se purificó

mediante cromatografía en sílice. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 5,57 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0, 2H), 4,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z 221,1 $(M+1)^{+\cdot}$

A una suspensión de 6 - (hidroximetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**59**) (497.0 mg, 2.26 mmol), DMAP (12.2 mg, 0.1 mmoles) y 1H- imidazol (154.0 mg, 2.26 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió TIPSCl (523.0 mg, 2.71 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 6 - (((triisopropilsililo) oxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (**60**). MS m/z 377.2 (M +1)+.

Se disolvió 6 - (((triisopropilsililo) oxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (60) obtenido anteriormente en THF/MeOH/H_2O (3:2:1, 5 ml). 6N LiOH (2.27 ml, 13.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Todos los disolventes se eliminaron y se añadió HCl 6N hasta pH 5- 6. Se añadió EtOAc (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar ácido 6 - (((triisopropilsililo) oxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (61). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,20 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 18H). MS m/z 349,2 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de l ácido 7 - (1H- pirazol- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**63**)

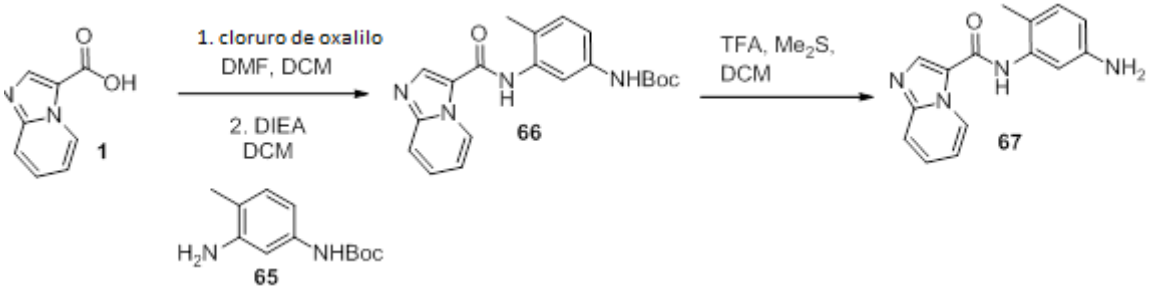


A una solución de 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo 24g (202 mg, 0.75 mmol) en DMF (2 ml) se añadió ácido (1H- pirazol- 3- il) borónico (101 mg, 0.903 mmol), 1.8 M K_2CO_3 (1.3 ml, 2.26 mmol) y Pd (PPh_3) 4 (87 mg, 0.075 mmol). La reacción fue evacuada y vuelta a llenar con nitrógeno dos veces y luego se calentó a 160 °C durante 10 minutos en un horno de microondas. Después de la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, la mezcla se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 7

- (1H- pirazol- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (62). MS (m/z) 257.1 (M +1) +.

A una solución en agitación de 7 - (1H- pirazol- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**62**) (103 mg, 0.4 mmol) en THF:MeOH:H_2O (3: 2:1, 1.6 ml) se añadió 6N LiOH (0.035 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El pH se ajustó entre 4- 5 con HCl 3N. La mezcla resultante se concentró para proporcionar ácido 7 - (1H- pirazol- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**63**). MS (m/z) 229.2 (M+1) +.

Síntesis de N- (5- amino- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (67)

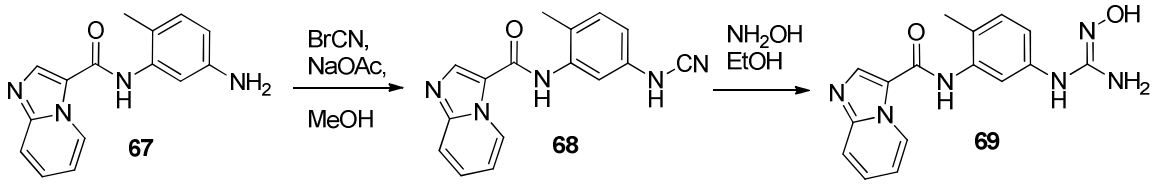


Se añadió por goteocloruro de oxalilo (10 mL) a una solución en agitación de ácido imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (1) (3 g, 18.5 mmol) en diclorometano seco (100 ml) y unas pocas gotas de DMF. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de ser evaporada a sequedad y se añadió diclorometano fresco alcloruro de ácido resultante para hacer una suspensión. En un matraz separado,se disolvió3- amino- 4- metilfenilcarbamato de terc- butilo (65) (4.5 g, 20.3 mmol) y DIEA (10 ml) en diclorometano (100 ml) y se añadió lentamente la solución de cloruro del ácido anterior. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió NH_4Cl saturado a la solución de reacción y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Después de la evaporación, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice utilizando hexano y acetato de etilo para proporcionar 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenilcarbamato de terc- butilo (**66**) como un sólido ligeramente amarillo.

Se añadió TFA (50 ml) a una suspensión en agitación de 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenilcarbamato de terc- butilo (**66**) en Me_2S (5 ml) y diclorometano (10 ml). Después de 2 horas se evaporó la solución y se repartió con diclorometano y $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa se extrajo varias veces con diclorometano y las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. N- (5- amino- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (67) se aisló y se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,44 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 2 H), 6,98 - 6,94 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H). MS m/z 267.1 (M +1) +.

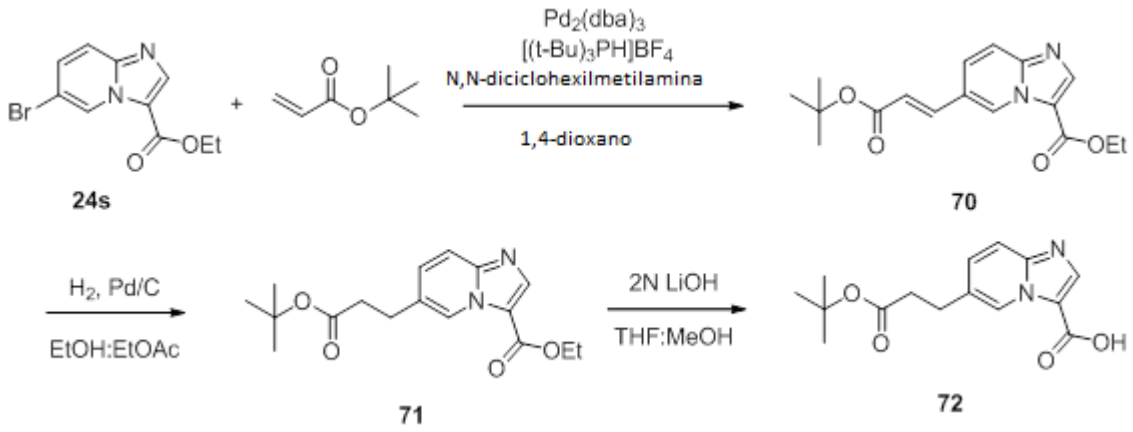
Síntesis de (E)- N- (5 - (2- hidroxiguanidino)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**69**)



A N- (5- amino- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**67**) (4.53 g, 15 mmol) en MeOH (100 ml)Se añadió KOAc (4.41 g, 45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se enfrió a0 °C antes de añadirpor goteo una solución de BrCN (1.62 g, 15 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y al residuo se añadió agua (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua (2 x 20 ml), después se secó al aire para proporcionar N- (5- cianamido- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3 - carboxamida (**68**) como un sólido blanco.

A una suspensión de N- (5- cianamido- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**68**) 3.52 g (12.1mmol) en 200 ml de EtOH Se añadió NH_2OH 0.75 ml (50 por peso en agua, 12.1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH (10 mL) y se secó al aire para proporcionar N- (5 - (2- hidroxiguanidino)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**69**) como un sólido blanco, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,44 (s, 1H), 9,46 (dd, J = 6,8, 0,8 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,76 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,52 a 7,43 (m, 2 H), 7,18 a 7,06 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H). MS m/z 325,1 (M +1) +.

Síntesis de l ácido 6 - (3 - (terc- butoxi)- 3- oxopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**72**)



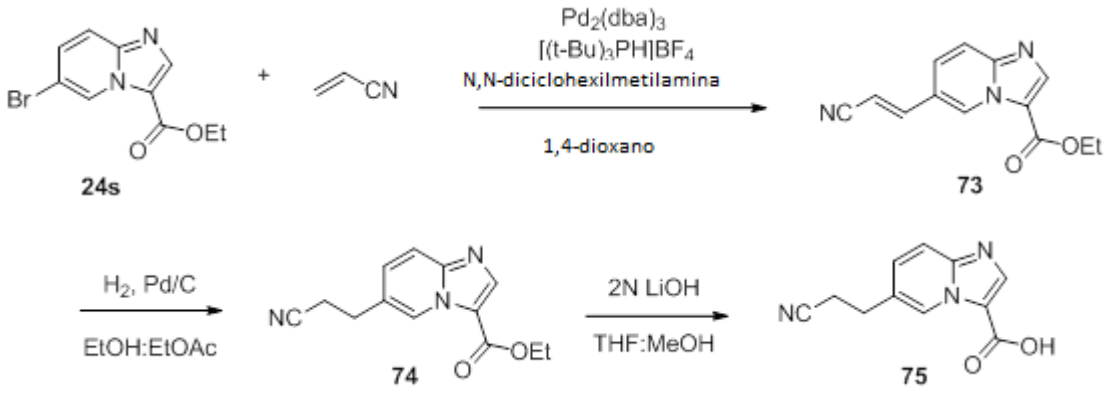
Una mezcla en agitación de 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24s**) (500 mg, 1.86 mmol), acrilato de terc- butilo (408 uL, 2.79 mmol) de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (51 mg, 0.056 mmol), [(t- Bu) $_3$PH] BF_4 (27 mg, 0.093 mmol) y N, N- diciclohexilmetilamina (738 uL, 3.48 mmol) en 1,4- dioxano anhidro (5 ml) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6 - (3 - (terc- butoxi)- 3- oxoprop- 1- en- 1- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3 –carboxilato de etilo (70). MS m/z 317.14 (M +1) +.

Una mezcla en agitación de 6- (3 - (terc- butoxi)- 3- oxoprop- 1- en- 1- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**70**) (460 mg, 1,80 mmol) y 10% por peso de Pd/C (húmedo) en etanol: acetato de etilo (1:1, 10 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se concentró. 6- (3- terc- butoxi- 3- oxopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (**71**) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 319.16 (M +1) +.

Una mezcla en agitación de 6- (3- terc- butoxi- 3- oxopropil) imidazo [1,2- a] piridina en- 3- carboxilato de etilo (**71**) (400 mg, 1.26 mmol) y LiOH 2N (1 ml) de THF : MeOH (4:1, 4 ml) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 3- 5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente. El sólido resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El ácido 6- (3 - (terc- butoxi)- 3- oxopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico crudo (**72**) se secó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,11 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,72 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1 H), 2,91 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,60 (t, J

= 7,2, 2 H), 1,33 (s, 9 H). MS m/z 291,13 (M +1) +.

Síntesis de l ácido 6 - (2- cianoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**75**)

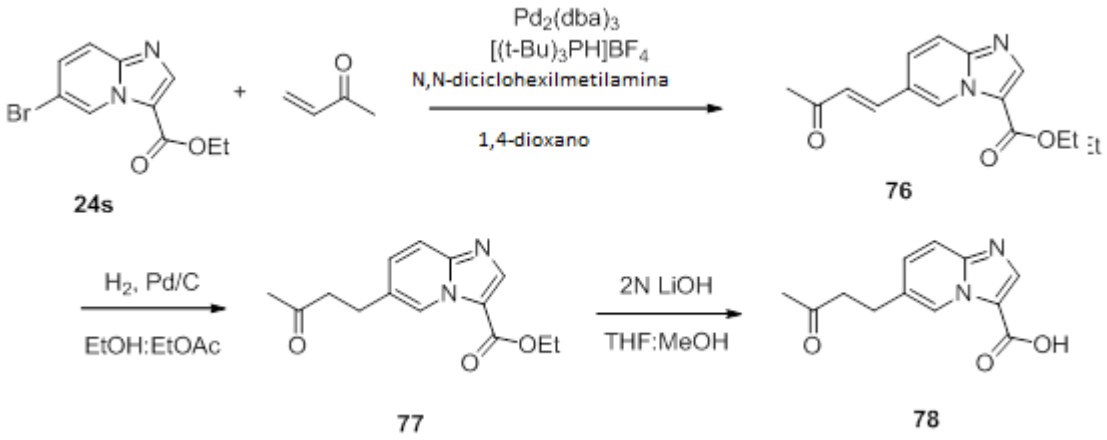


Una mezcla en agitación de 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24s**) (250 mg, 0.929 mmol), acrilonitrilo (92 uL, 1,39 mmol) de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (26 mg, 0.0279 mmol), [(t- Bu)$_3$PH] BF_4 (13 mg, 0.0465 mmol) y N, N- diciclohexilmetilamina (217 uL, 1.02 mmol) en 1,4- dioxano anhidro (4 ml) se calentó a 95 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y 6- (2- cianovinil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato crudo (**73**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 242.09 (M+1)+.

Una mezcla en agitación de 6- (2- cianovinil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (73) (115 mg, mmol 0.451) y 10% por peso de Pd/C (húmedo) en etanol: acetato de etilo (1:1, 5 mL) se hidrogenó durante la noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó. 6- (2- cianoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (74) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 244.10 (M+1) +.

Una mezcla en agitación de 6- (2- cianoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (74) (100 mg, 0.411 mmol) y LiOH 2N (0.2 ml) en THF: MeOH (4:1 , 3 ml) se calentó a 50 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 3- 5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se reduce parcialmente. El sólido resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El ácido 6- (2- cianoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico crudo (**75**) se secó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 416.07 (M+1) +.

Síntesis de l ácido 6 - (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**78**)

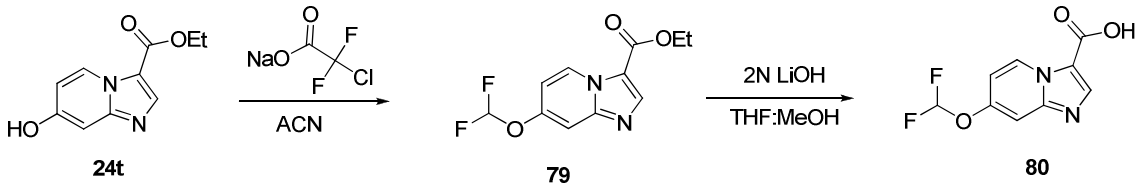


Una mezcla en agitación de 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24s**) (250 mg, 0.929 mmol), metil vinil cetona (151 uL, 1.86 mmol) de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (26 mg, 0.0279 mmol), [(t- Bu) $_3$PH] BF_4 (13 mg, 0.0465 mmol) y N, N- diciclohexilmetilamina (217 uL, 1.02 mmol) en 1,4- dioxano anhidro (4 ml) se calentó a 95°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y 6- (3- oxobut- 1- enil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato crudo (**76**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 259.10 (M +1) +.

Una mezcla en agitación de 6- (3- oxobut- 1- enil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**76**) (200 mg, 0.774 mmol) y 10% por peso de Pd /C (húmedo) en etanol: acetato de etilo (1:1, 8 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se concentró. 6- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato crudo (**77**) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 261.12 (M +1)+.

Una mezcla en agitación de 6- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**77**) (190 mg, 0.730 mmol) y LiOH 2N (0.2 ml) en THF: MeOH (4:1 , 3 ml) se calentó a 50 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 3- 5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente. El sólido resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El ácido 6- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico crudo (**78**) se secó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 233.08 (M +1) +.

Síntesis de l ácido 6 - (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**80**)

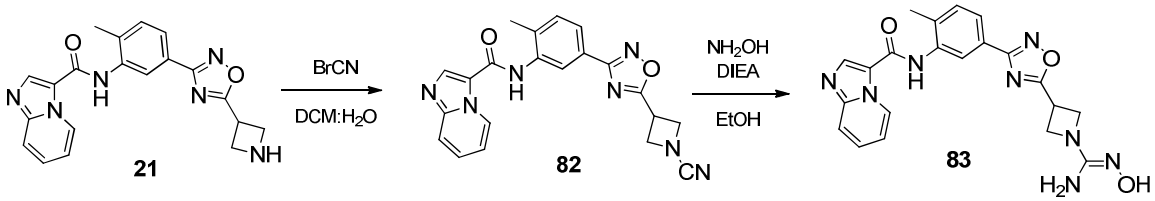


24t **79** **80**

Una mezcla de clorodifluoroacetate de 7- hidroxiimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24t**) (500 mg, 2.43 mmol) y sodio (444 mg, 2.91 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 mL) se calentó en el microondas a 125 ºC durante 12 minutos. El disolvente se concentró y el producto crudo de 7 - (difluorometoxi) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**79**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 257.07 (M+1)+.

Una mezcla en agitación de 7 - (difluorometoxi) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**79**) (150 mg, 0.585 mmol) y LiOH 2N (1 ml) en THF: MeOH (4:1, 5 ml) se calentó a 60 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 4- 5 con HCl 1N. El disolvente se reduce parcialmente y el producto crudo se purificóo mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar ácido 6 - (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**80**). MS m/z 229.03 (M +1) +.

Síntesis de N- (5- (5- (1- (N'- hidroxicarbamimidoil)azetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**83**)



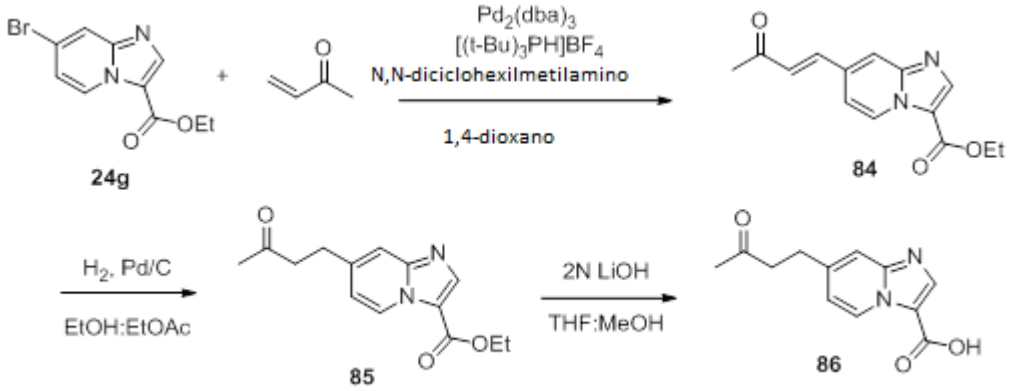
21 **82** **83**

A una mezcla en agitación de hidrocloruro de N- (5- (5 - (azetidin- 3- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (21) (200 mg, 0.487 mmol), carbonato de potasio (202 mg, 1.46 mmol) y bromuro de cianógeno (103 mg, 0.974 mmol) en diclorometano: agua (1:1, 15 ml) se calentó a 45 °C por 1.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con DCM três veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los extractos orgánicos combinados se concentraron. El sólido resultante se lavó con hexanos para proporcionar (**82**). MS m/z 400.14 (M+1)+.

Una mezcla en agitación N- (5- (5- (1- cianoazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida(**82**) (50 mg, 0.125 mmol), hidroxilamina HCl

(13 mg, 0.188 mmol) y DIEA (44 uL, 0.250 mmol) en etanol se calentó a 78 °C durante 2 horas. El disolvente se concentró y se secó en alto vacío.N- (5- (5- (1- (N'- hidroxicarbamimidoil)azetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamidacrudo (**83**) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 433.17 (M+1)+.

Síntesis de l ácido 7 - (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**86**)



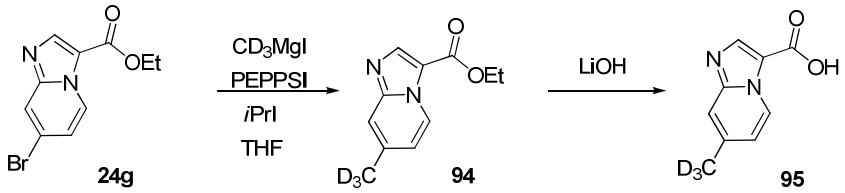
Una mezcla en agitación de 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24 g**) (500 mg, 1.86 mmol), metil vinil cetona (301 uL, 3.72 mmol) de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (51 mg, 0.056 mmol), [(t- Bu) $_3$PH] BF_4 (27 mg, 0.093 mmol) y N, N- diciclohexilmetilamina (433 uL, 2.04 mmol) en 1,4- dioxano anhidro (10 ml) se calentó durante la noche a 95 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El disolvente se concentró y 7- (3- oxobut- 1- enil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**84**) se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 259.10 (M+1)+.

Una mezcla en agitación de 7- (3- oxobut- 1- enil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**84**) (92 mg, 0.356 mmol) y 10% por peso de Pd/C (húmedo) en etanol: acetato de etilo (1:1, 8 ml) se hidrogenó durante una noche. La reacción se filtró sobre celite y el disolvente se concentró. 7- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (**85**) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 261.12 (M +1)+.

Una mezcla en agitación de 7- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**85**) (90 mg, 0.346 mmol) y LiOH 2N (0.5 ml) en THF: MeOH (4:1 , 3 ml) se calentó a 60 °C durante 45 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 3- 5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se concentró parcialmente y el producto crudo se purificó

mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar ácido 7 - (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (86). MS m/z 233.08 (M+1)+.

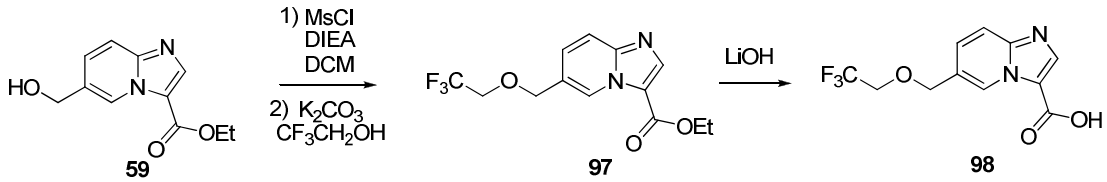
Síntesis de 7- metil- d_3- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**95**)



A una solución en agitación de 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24 g**) (500 mg, 1.86 mmol), PEPPSI (63.2mg, 0.093 mmol) y 2- yodopropano (928 uL, 9.3 mmol) en THF anhidro (3 ml) a 0 °C bajo una corriente de nitrógeno, se añadió yoduro de metil- d_3- magnesio (5.6 ml, 5.57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, la reacción se apagó con NH_4Cl. El producto crudo se extrajo con éter, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó sobre gel de sílice usando MeOH al 10% en diclorometano para proporcionar 7- metil- d_3- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (94).^{1}H NMR (400 MHz,*d_6- DMSO)*δ 8,85 (dd, J = 0,4, 7,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z 208,1 (M +1) +.

A una suspensión en agitación de 7- metil- d_3- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**94**) (142 mg, 0.69 mmol) en THF: MeOH: H_2O (3:2:1, 3 ml) se añadió LiOH 6N (0.34 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se neutralizaron con bisulfatomonohidratode sodio y se concentró para proporcionar ácido 7- metil- d_3- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**95**), que se usó inmediatamente sin purificación .MS (m/z) 180.1 (M1)+.

Síntesis de l ácido 6 - ((2,2,2- trifluoroetoxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**98**)

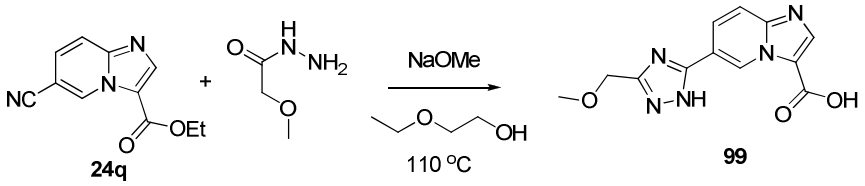


A una solución de 6 - (hidroximetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**59**) (460 mg, 2.2 mmol) y DIEA (0.78 ml, 4.4 mmol) en DCM (5 ml) se añadió MsCl (303 mg, 2.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego sometidos a

purificación acuosa estándar para proporcionar un residuo. El producto crudo se disolvió en 2,2,2- trifluoroetanol (2 ml) y se añadió y K_2CO_3 (608 mg, 4.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas.Una vez completa, la mezcla de reacción se diluyó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6 - ((2,2,2- trifluoroetoxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato deetilo (97). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z303,1 $(M+1)^{+\cdot}$

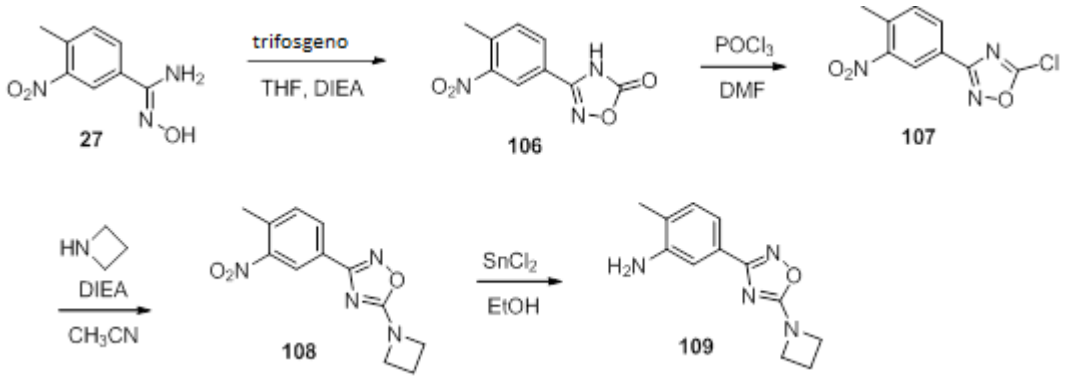
Una solución de 6 - ((2,2,2- trifluoroetoxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina 3- 3- carboxilato de etilo (**97**) (280 mg, 0.92 mmol) en THF/MeOH/H_2O (3: 2:1, 5 ml) se trató con 6N LiOH (0.92 ml, 5.52 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Todos los disolventes se eliminaron y se añadió HCl 6N para ajustar el pH 5- 6. Después, la mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar ácido 6 - ((2,2,2- trifluoroetoxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**98**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,34 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,18 (q, J = 9,6 Hz, 2H). MS m/z 275,1 $(M+1)^{+\cdot}$

<u>Síntesis de l ácido 6 - (3 - (metoximetil)- 1H- 1 ,2,4- triazol- 5- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**99**)</u>



A una solución de 6- cianoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (24q) (265 mg, 1.23 mmol) y 2- metoxiacetohidrazida (193 mg, 1.85 mmol) en 2- etoxietanol (5 ml) se añadió NaOMe (0.5 M en MeOH, 3,7 ml). La mezcla se calentó a 110 °C en un vial sellado durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC para proporcionar ácido 6 - (3 - (metoximetil)- 1H- 1 ,2,4- triazol- 5- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (99). MS m/z 274.1 $(M+1)^{+\cdot}$

<u>Síntesis de 5 - (5 - (azetidin- 1- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilanilina (**109**)</u>



A una solución de (Z)- N'- hidroxi- 4- metil- 3- nitrobenzimidamida (**27**) (30 g, 153.71 mmol, 1.00 equivalentes) y DIEA (39.7 g, 307.18 mmol, 2.00 equivalentes) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió por goteo a una solución de trifosgeno (18.2 g) en tetrahidrofurano (50 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante una hora adicional. La solución resultante se vertió en 500 ml de agua y se extrajo con 3 x 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar de 3 - (4- metil- 3 - nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5 (4H)- ona como un sólido amarillo pálido(106).MS m/z 222.1 $(M+1)^{+\cdot}$

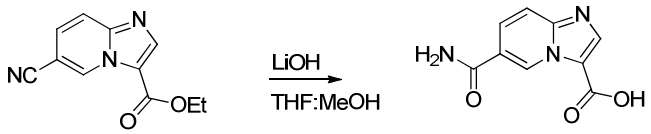
A una solución de 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5 (4H)- ona (106) (12 g, 54.26 mmol) en $POCl_3$ (120 ml) se añadió N, N- dimetilformamida (12 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 72 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10:1) para proporcionar 5- cloro- 3- (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (**107**) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (dd, J = 1,5, 8,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,5, 7,8 Hz, 1H) 7,56, (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H). MS m/z 240,7 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución de 5- cloro- 3- (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (107) (3.6 g, 15.02 mmol, 1.00 equiv) en CH_3CN (40 ml) se añadió trietilamina (3.03 g, 29.94 mmol) y clorhidrato de azetidina (1.68 g, 17.96 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura

ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 5 - (azetidin- 1- il) - 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (108) como un sólido blanco. MS m/z 261.1 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución en agitación de 5 - (azetidin- 1- il) - 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (108) (1.4 g, 5.38 mmol) en etanol (25 ml) se añadió $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (6.07 g, 26.90 mmol). La solución resultante se agitó durante 20 minutos a reflujo luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se vertió en hidróxido de sodio saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (PE/EA = 10:1) para proporcionar 5 - (5 - (azetidin- 1- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilanilina (109) (0.8 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 3,69 (brs, 2H), 2,47 - 2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS m/z 231,1 $(M+1)^{+\cdot}$

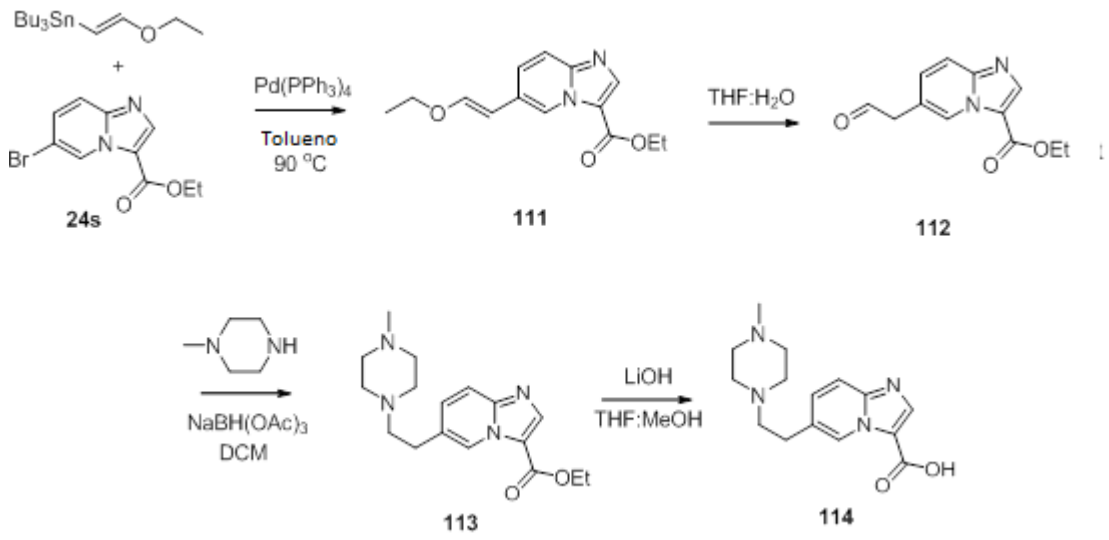
Síntesis de l ácido 6- carbamoilimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**110**)



24q **110**

A una solución en agitación de 6- cianoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24q**) (500 mg, 2.32 mmol) en THF: MeOH (4:1, 5 ml) se añadió LiOH 2N (4 mL). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h después se acidificó con ácido cítrico al 10%. El disolvente se concentró parcialmente y el sólido resultante se recolectó mediante filtración al vacío y se lavó con agua en exceso. El producto se purificó a partir del sólido crudo para proporcionar ácido 6- carbamoilimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**110**).^{1}H NMR (400 MHz,*d_6DMSO)*δ 9,80 (s, 1H), 8,33 a 8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H). MS m/z 205.05 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de l ácido 6 - (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) etil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (114)



A una mezcla en agitación de 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**24s**) (1 g, 3.72 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (215 mg, 0.19 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) bajo argón se añadió tributilo [2- etoxietenil]estannano (1.7 g, 4.65 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado de microondas durante la noche a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6 - (2- etoxivinil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de (E)- etilo (**111**). MS m/z 261.3 $(M+1)^{+\cdot}$

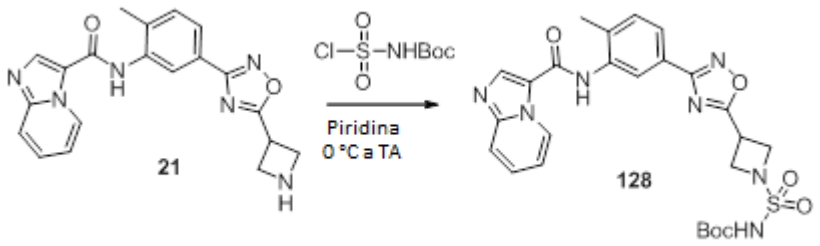
Una solución en agitación de 6 - (2- etoxivinil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (111) (240 mg, 1.15 mmol) en THF: H_2O (1:1, 4 ml) se calentó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró y 6 - (2- oxoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (**112**) se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 233.3 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución en agitación de 6- (2- oxoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo crudo (112) (214 mg, 0.92 mmol) en DCM (5 mL) y 1- metilpiperazina (231µL, 2.30 mmol) a temperatura ambiente Se añadió una porción de triacetoxiborohidruro de sodio (586 mg, 2.77 mmol). La reacción se agito a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se concentró. El crudo se adsorbió en bicarbonato de sodio al 10% y acetato de etilo. La capa organica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se concentró y el

producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6- (2- (4- metilpiperazin- 1- il)etil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxilato de metilo (**113**) MS m/z 304.4 $(M+1)^{+\cdot}$

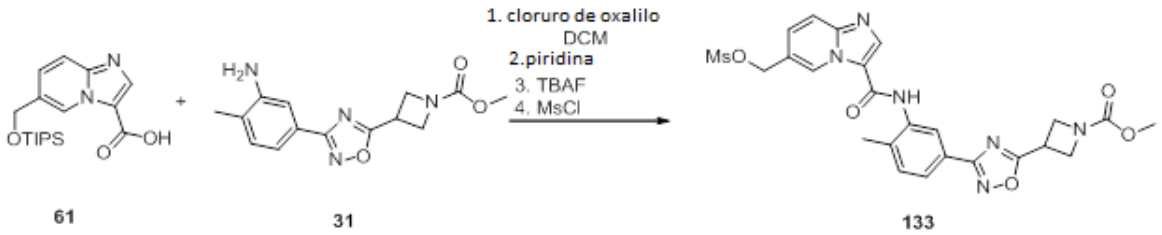
A una solución en agitación de 6 - (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) etil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de metilo (113) (215 mg, 0.68 mmol) en THF: MeOH (4:1, 4 ml) se añadió LiOH 2N (3 mL).La reacción se calentó a 60 °C durante 45 minutos. El pH se ajustó entre 4- 5 con HCl 1N y se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 6- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) etil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**114**).^{1}H NMR (400 MHz,*d_6- DMSO)*δ 9,25 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,19 (m, 8H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 2,81 (s, 3H). MS m/z 316.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidin- 1- ilsulfonilcarbamato de*terc- butilo (128)*



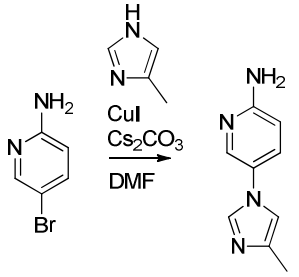
A una solución en agitación de N- (5- (5 - (azetidin- 3- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**21**) (50 mg, 0.133 mmol) en piridina anhidra (1.5 ml) a 0 °C se añadió clorosulfonilcarbamato de terc- butilo (35 mg, 0.160 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se apagó con agua y el disolvente se concentró. El producto crudo de 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidin- 1- ilsulfonilcarbamato deterc- butilo (**128**) se purificó mediante HPLC preparativa. ^{1}H NMR (400 MHz,*d_6- DMSO)*δ 11,27 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 9,55 - 9,53 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,90 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 a 7,34 (m, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 1,38 (s, 9H). MS m/z 554,17 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis 3- (3- (4- metil- 3- (6- (((metilsulfonil)oxi)metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**133**)



A una suspensión en agitación de ácido 6 - (((triisopropilsilil) oxi) metil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (61) (70 mg, 0.20 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a temperatura ambienteSe añadió por goteo cloruro de oxalilo (0.05 ml, 2.22 mmol). Luego, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió a una solución en agitación de 3 - (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (31) (51.1 mg, 0.18 mmol) en piridina anhidra (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción y la extracción con EtOAc proporcionó un residuo después de la eliminación de disolventes orgánicos. Para el residuo anterior, se añadió THF (0.5 ml) y TBAF (1M en THF, 0.30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. THF se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo crudo que se disolvió en DCM (1 ml) y seguido por adición de DIEA (52 mg, 0.40 mmol) y MsCl (46 mg, 0.4 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (6- (((metilsulfonil)oxi)metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**133**) que se utilizó sin purificación adicional. MS m/z 541.1 (M+1)+.

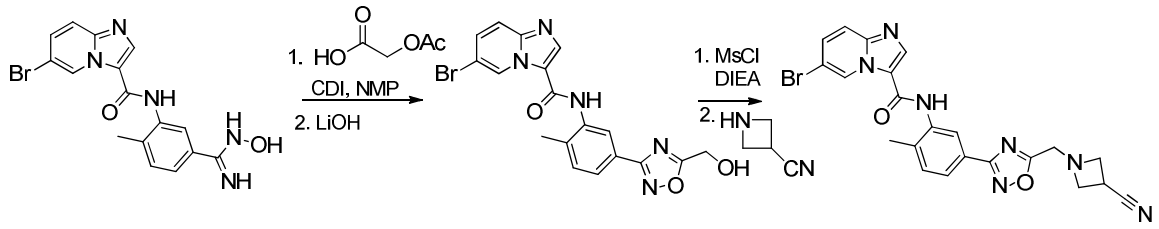
Síntesis de 5- (4- metil- 1H- imidazol- 1- il) piridin- 2- amina (**134**)



134

A un tubo de microondas con una barra de agitación magnética se cargó CuI (382 mg, 2.0 mmoles), Cs_2CO_3 (6.5 g, 20.0 mmol), 4- metil- 1H- imidazol (1.15 g, 14.0 mmol), 5- bromopiridin- 2- amina (1.75 g, 10.0 mmol) y DMF (10 ml) bajo N_2. El sistema se selló y luego se evacuó dos veces y se llenó nuevamente con N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, y luego se calentó a 120 °C durante 48 h. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 30 mL de acetato de etilo, se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 5 - (4- metil- 1H- imidazol- 1- il) piridin- 2- amina (134). ^{1}H NMR (400 MHz,*d_6- DMSO)*δ 8,09 (m, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,14 (d, J = 1,2 Hz, 3H). MS m/z 175,1 (M +1) +.

Síntesis de 6- bromo- N- (5- (5- ((3- cyanoazetidin- 1- il)metil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**143**)



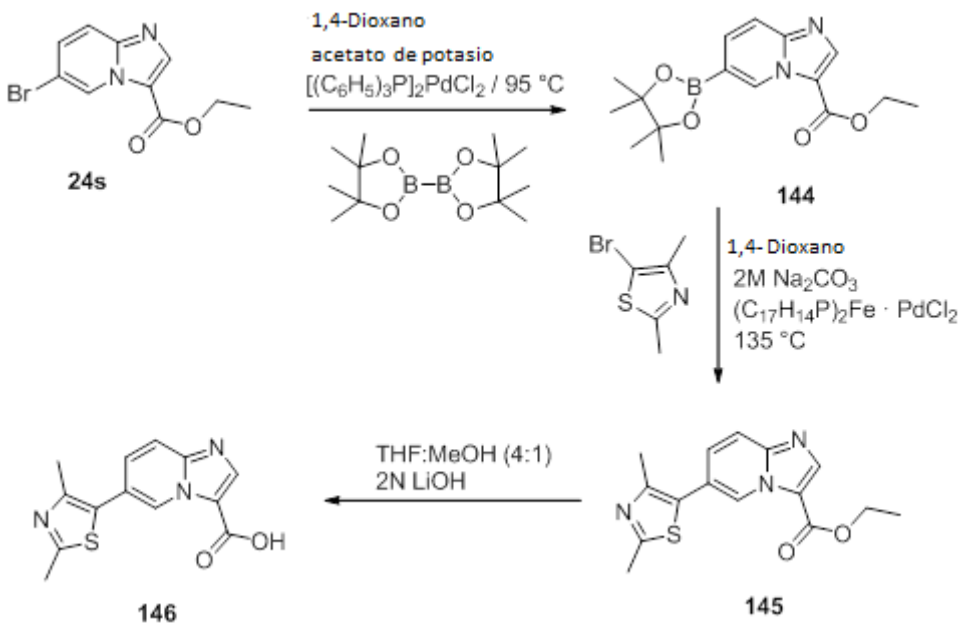
50f **142** **143**

Se añadió carbonildiimidazol (CDI) (2.3 g, 14.24 mmol) a una solución en agitación de ácido 2- acetoxiacetico (1.68 g, 14.24 mmol) en NMP (10 ml). Después de 30 minutos, 6- bromo- N- (5 - (N- hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**50f**) (1.38 g, 3.56 mmol) se añadió en una porción y la solución resultante se agitó durante 30 minutos antes de ser calentada a 125 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución de reacción se sometió a purificación acuosa estándar hasta proporcionar un residuo que se hidrolizó

pormonohidrato de hidróxido de litio (897 mg, 21.36 mmol) en THF/MeOH/H_2O (3:2:1). Después de la eliminación de todos los disolventes se añadió 2M $NaHCO_3$ (10 mL). El precipitado se filtró y se secó al aire para proporcionar 6-bromo-N-(5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxamida (**142**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6-DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 427,9, 429,9 $(M+1)^{+\cdot}$

A una solución de 6- bromo- N- (5- (5- (hidroximetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**142**) (200 mg, mmol 0.47) y DIEA (0.25 ml, 1.41 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió MsCl (108.1 mg, 0.94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se disolvió en DMF (2 ml). Luego se añadió azetidina- 3- carbonitrilo (116 mg, 1,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 6- bromo- N- (5- (5- ((3- cianoazetidin- 1- il)metil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**143**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,62 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 9,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H) 7,51, (d, J = 8,4 Hz , 1H), 4,06 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,51- 3,60 (m, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 492,0, 494,0 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis de l ácido 6 - (2,4- dimetiltiazol- 5- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**146**)



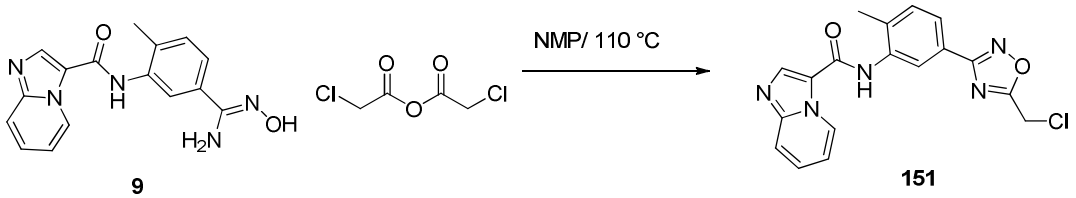
Una mezcla de 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (24s) (500 mg, 1.86 mmol), bis (pinacolato) diboro (472 mg, 1.86 mmol), dicloro- bis (trifenilfosfina) paladio (65 mg, 0.093 mmol) y acetato de potasio (456 mg, 4.65 mmol) en dioxano anhidro (8 ml) se calentó a 95 °C durante 4 horas. La reacción se torno negra. La reacción se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se concentró. El aceite se colocó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con mezcla de agua/salmuera, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 317 (M+1)+.

Una mezcla de 5- bromo- 2 ,4- dimetiltiazol (171 mg, 0.89 mmol), 6 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il) imidazo [1, 2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**144)** (250 mg, 1.07 mmol), [1,1 '- bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II) (39 mg, 0.05 mmol) y una solución de carbonato sódico 2M (300 uL) en dioxano anhidro (4 ml) se calentó en el horno de microondas a 135 °C durante 25 minutos. La reacción se filtró a través de celite. El producto crudose colocó en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua/salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 302.09 (M+1) +.

Una mezcla de 6- (2,4- dimetiltiazol- 5- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (**145**) (190 mg, 0.630 mmol) y LiOH 2N (1 ml) en THF: MeOH (4:1, 4 ml) se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 4- 5 con ácido cítrico al 10%. El disolvente se redujo parcialmente y el sólido resultante se recolectó por

filtración al vacío para proporcionar ácido 6 - (2,4- dimetiltiazol- 5- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (146). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). MS m/z 274,06 (M +1) +.

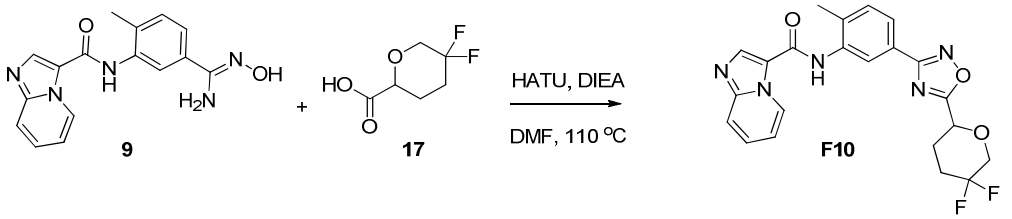
Síntesis de N- (5- (5 - (clorometil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**151**)



Una mezcla de N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida 9 (500 mg, 1.62 mmol) y 2- cloroacético anhídrido (553 mg, 3.23 mmol) en 1- metil- 2- pirrolidinonaanhidro (10 ml) se calentó en el horno de microondas a 110 °C durante 12 minutos. El crudo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una mezcla de agua/salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en sílice. MS m/z 368.08 (M+1) +.

Síntesis de los compuestos finales

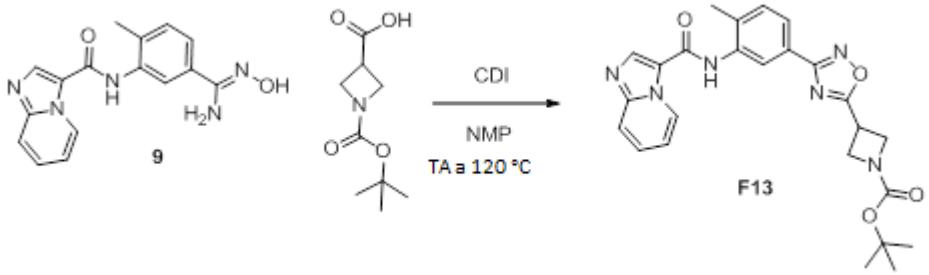
Síntesis de N- (5- (5- (5,5- difluorotetrahidro- 2H- piran- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**F10**)



Se añadió HATU (0.134 g, 0.355 mmol) en una porción a una solución en agitación de ácido 5,5- difluorotetrahidro- 2H- piran- 2- carboxílico (**17**) (53 mg, 0.31 mmol) y DIEA (60 µL, 0.355 mmol) en DMF seca (3 ml). Después de 10 minutos, N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**9**) (0.1 g, 0.323 mmol) se añadió en una porción y continuó en agitación durante otros 30 minutos, luego se calentó a 110 °C durante 30 minutos. La reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa paraproporcionarN- (5- (5- (5,5- difluorotetrahidro- 2H- piran- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2-

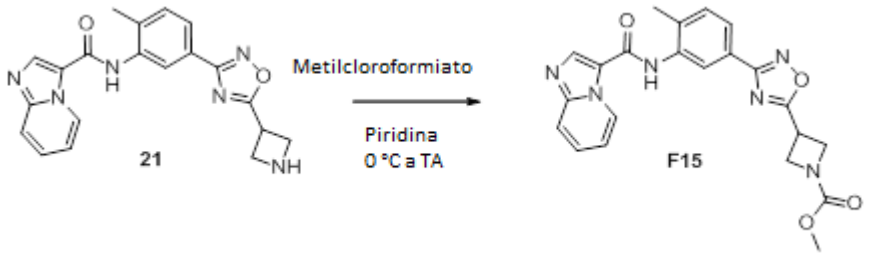
metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida(F10) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, d4- MeOH) δ 9,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 - 7,95 (m, 3H), 7,52 - 7,50 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 - 2,21 (m, 4H). MS m/z 440.1 $(M+1)^{+\cdot}$

Síntesis 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilatode terc- butilo (F13)



A una solución en agitación de ácdio Boc- azetidina- 3- carboxílico (162 mg, 0.8 mmol) en NMP anhidro (4 ml) se añadió CDI (131 mg, 0.8 mmol). La reacción se agitó durante 2 minutos. N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (9) (250 mg, 0.8 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos, luego se calentó a través de microondas a 120 °C durante 15 minutos. El crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (F13) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.17 (s 1H), 9,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (dt , J = 12, 2,0 Hz, 2H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 4,06 - 4,38 (m, 5H) 2,37 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). MS m/z 476,2 $(M+1)^{+\cdot}$

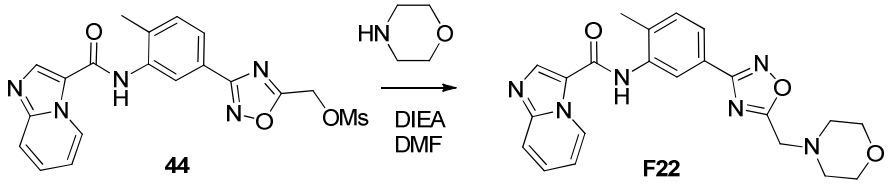
Síntesis de 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F15**)



A una solución en agitación de N- (5 - (5 - (azetidin- 3- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2-

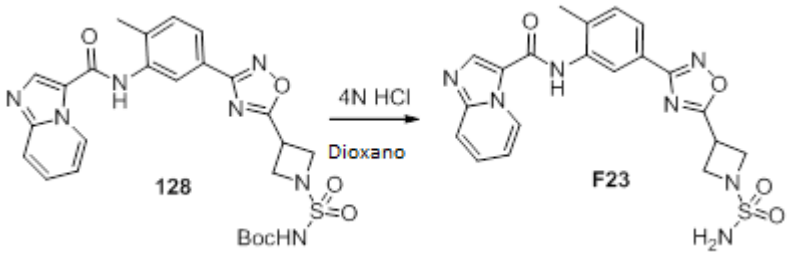
metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**21**) (25 mg, 0.0667 mmol) en piridina anhidra (1 ml) se añadió metilcloroformato (5 µL, 0.667 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El pH se ajustó a neutro con ácido cítrico al 10%. El crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F15**) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.18 (s 1H), 9,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7.82- 7.91 (m, 2H) , 7,69 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 4,15- 4,44 (m, 5H) 3,59 (s , 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 433,3 $(M+1)^{+.}$

Síntesis de N- (2- metil- 5- (5 - (morfolinometil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**F22**)



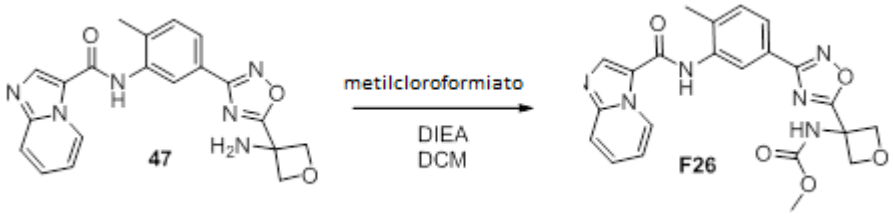
Una solución de metanosulfonato (3 - (3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il)metilo(44) (21.4 mg , 0.05 mmol), DIEA (13.0 mg, 0.1 mmol) y morfolina (13.0 mg, 0.15 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 80 °C durante 4 horas. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido N- (2- metil- 5- (5 - (morfolinometil) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**F22**). ^{1}H RMN (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,48 (s, 3H). MS m/z 419,2 (M +1) +. Nota: si se utiliza sal de HCl de morfolina (0.15 mmol), se necesita $AgNO_3$ (0.15 mmol) para evitar la sustitución del grupo OM por Cl.

Síntesis de N- (2- metil- 5- (5- (1- sulfamoilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)fenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**F23**)



A una solución en agitación 3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidin- 1- ilsulfonilcarbamato de terc- butilo (**128**) (25 mg, 0.0452 mmol) en CH_3CN (0.5 ml) se añadió HCl (4N en dioxano, 1 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se concentró y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N- (2- metil- 5- (5- (1- sulfamoilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)fenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**F23**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 a 7,84 (m , 2H), 7,66 a 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).MS m/z 454.59 (M +1) +.

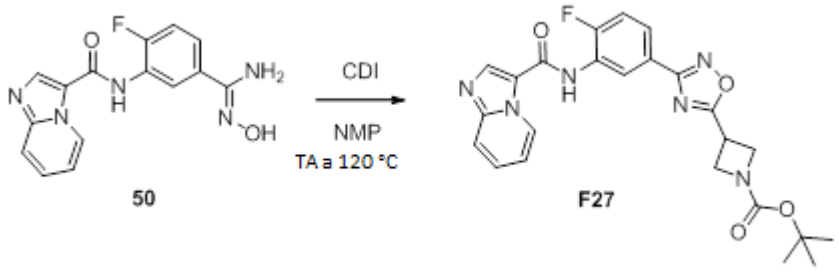
Síntesis de of (3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)oxetan- 3- il)carbamato (**F26**)



A una solución en agitación deN- (5- (5- (3- aminooxetan- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (47) (8.0 mg, mmol 0.02) y DIEA (5.2 mg, 0.04mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se añadió metilcloroformato (2.3 mg, 0.024 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (3- (3- (3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)oxetan- 3- il)carbamato de metilo (F26). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,46 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz , 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (dt, J = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 5,12 (m, 2H) , 4,91 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z

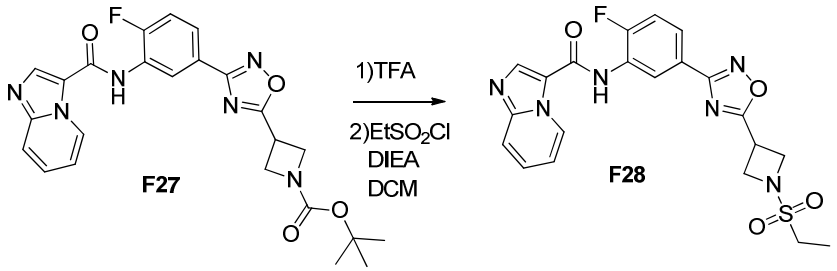
449.1 (M+1) +.

Síntesis de 3- (3- (4- fluoro- 3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato (**F27**)



A una solución en agitación de ácido Boc- azetidina- 3- carboxílico (162 mg, 0.8 mmol) en NMP anhidro (4 ml) se añadió CDI (131 mg, 0.8 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. N- (2- fluoro- 5- (N'- hidroxicarbamimidoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (50) (125 mg, 0.4 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos, luego se calentó a través de microondas a 125 °C durante 15 minutos. El crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 3- (3- (4- fluoro- 3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo (**F27**) como un sólido blanco. MS m/z 479.2 (M+1)+.

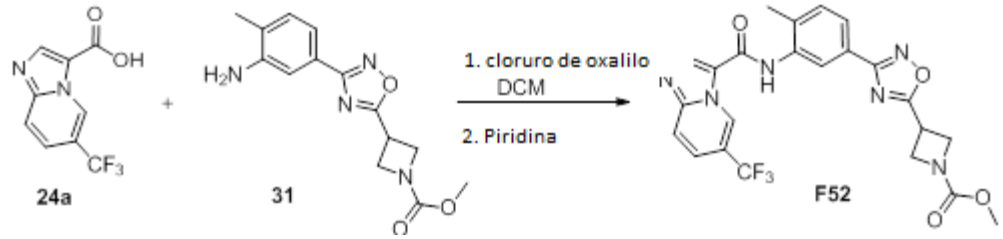
Síntesis de N- (5- (5- (1- (etilsulfonil)azetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- fluorofenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**F28**)



Se disolvió - (3- (4- fluoro- 3- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilatode terc- butilo (F27) (14.4 mg, 0.03 mmol) en TFA (0.5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego TFA se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (1 ml) y DIEA (13.0 mg, 0.10 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (5.8 mg, 0.045 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa para

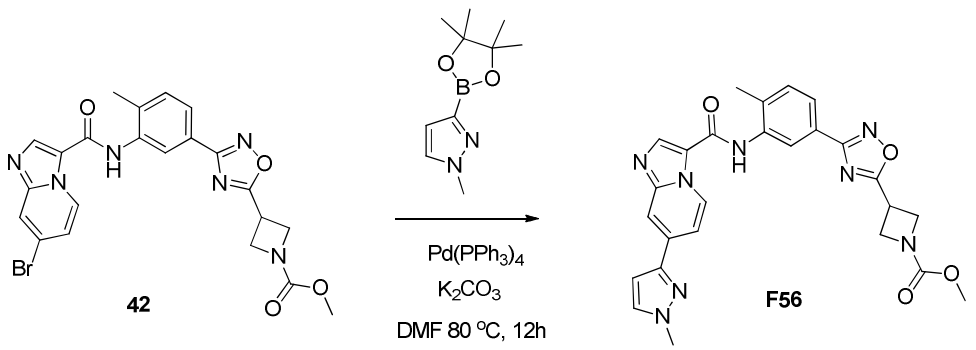
proporcionar N- (5- (5- (1- (etilsulfonil)azetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- fluorofenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (**F28**).[1]HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,50 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,09 (dd, J = 2, 7,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m , 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 10,4 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 0,8, 6,8 Hz, 1H) , 4,34 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,00 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS m/z 471,1 (M +1) +.

Síntesisde 3- (3- (4- metil- 3- (6- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F52**)



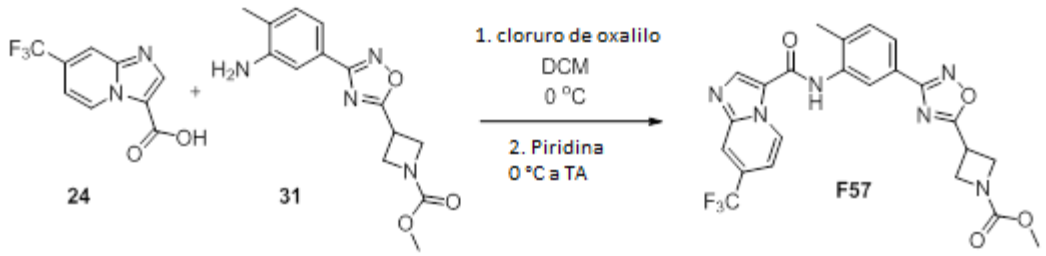
A una suspensión en agitación de ácido 6 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina en- 3- carboxílico (**24a**) (50 mg, 0.217 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) 0°C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (19µL, 0.228 mmol). Luego se añadió una gota de DMF anhidro y la mezcla de reación se agito a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El disolvente se concentró y el solido crudo se añadió por porciones a una solución de 3- (3- (3- amino- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (47 mg, 0.163 mmol) en piridina anhidra (1mL) a 0 °C.La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 10 minutos y se extinguió con agua. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3- (3- (4**- metil**- 3- (6- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F52**).[1]H NMR (400 MHz,*d_6- DMSO)*δ 10,27 (s, 1H), 9,90 - 9,85 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 a 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,37 a 4,19 (m, 5H), 3,59 (s, 3H) , 2,37 (s, 3H). MS m/z 501,43 (M +1) +.

Síntesis de 3- (3- (4- metil- 3- (7- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)**fenil)-** 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F56)



3- (3- (3- (7- bromoimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (42) (40 mg, 0.078 mmol), 1- metil- 3- (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (19.6 mg, 0.094 mmol) y Pd (PPh_3)$_4$ (9 mg, 0.0078 mmol) se añadieron a un matraz equipado con una barra agitadora. El matraz fue evacuado y vuelto a llenar varias veces con nitrógeno. Se añadió DMF (1 ml) y 1.8 M K_2CO_3(0.094 mmoles) con una jeringa. El matraz se selló y se calentó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se filtró y se purificó directamente mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (7- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F56**). MS m/z 513.2 (M+1)+.

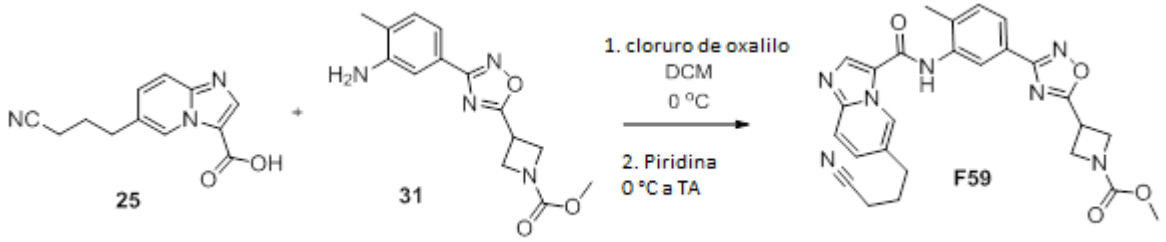
Síntesis 3- (3- (4- metil- 3- (7- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F57**)



A una suspensión en agitación de ácido 7 - (trifluorometil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24**) (89 mg, 0.387 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) a 0°C bajo argón, se añadió por goteocloruro de oxalilo (34 uL, 0,407 mmol). A continuación, se añadió una gota de DMF anhidra y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 horas. El disolvente se concentró y el sólido crudo se añadió a una solución en agitación de 3 - (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (19 mg, 0.0645 mmol) en piridina anhidra (1.5 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo

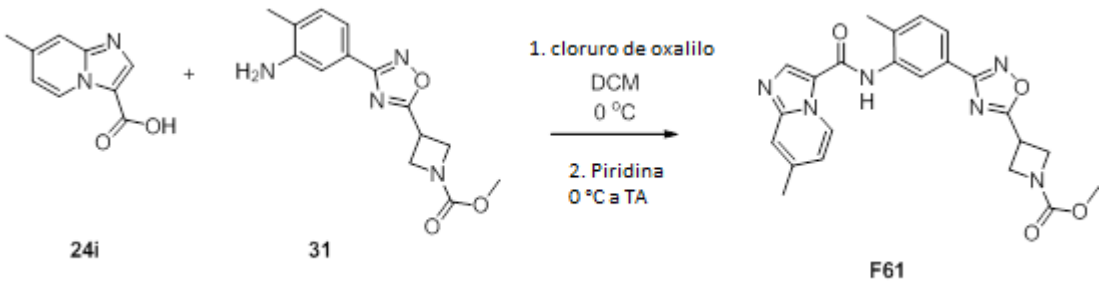
argón durante 20 minutos. El producto crudo se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3- (3- (3- amino- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F57**).[1]H NMR(400MHz, d_6- DMSO) δ 10,25 (s, 1H), 9,64 - 9,61 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H) , 4,31 a 4,25 (m, 1H), 4,22 a 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 501.43 (M+1)+.

Síntesis 3- (3- (3- (6- (3- cianopropil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F59)



A una suspensión en agitación de ácido 6- (3- cianopropil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**25**) (50 mg, 0.218 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0°C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (20µL, 0.240 mmol). Luego, se añadió una gota de DMFanhidro y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido crudo se secó al vacío. A una mezcla de cloruro de ácido y 3 - (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (31 mg, 0.109 mmol) enfriada a °C bajo argón, se añadió piridina anhidra (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. El disolvente se concentró. El producto crudo3- (3- (3- (6- (3- cyanopropil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F59) se purificó mediante cromatografía en sílice. [1]H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 9,38 - 9,36 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m , 2H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,81 - 2,77 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 2H). MS m/z 500.52 (M +1) +.

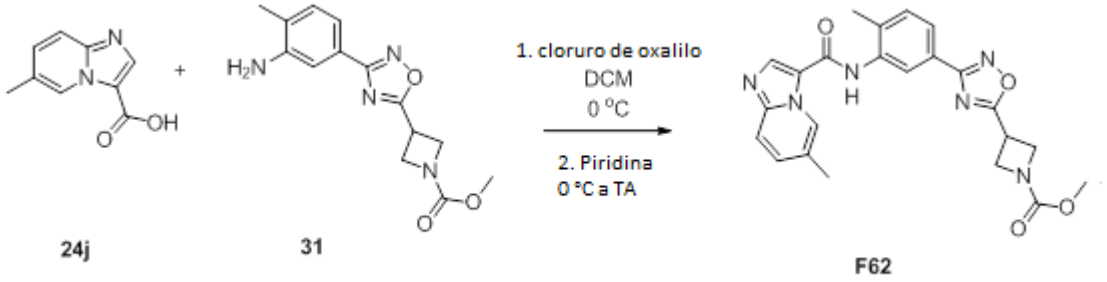
Síntesis 3- (3- (4- metil- 3- (7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F61)



24i 31 F61

A una suspensión en agitación de ácido 7- metilimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (24i) (100 mg, 0.568 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a 0 °C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (53 uL, 0.624 mmol). Luego, se añadió una gota de anhidro de N, N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación de cloruro de ácido y 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4-oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (82 mg, 0.283 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F61**). ^{1}H RMN (400MHz, d6- DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,39 a 4,33 (m , 2H), 4,31 a 4,24 (m, 1H), 4,22 a 4,16 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). MS m/z 447,17 (M +1) +.

<u>Síntesis de 3- (3- (4- metil- 3- (6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4-oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F62**)</u>

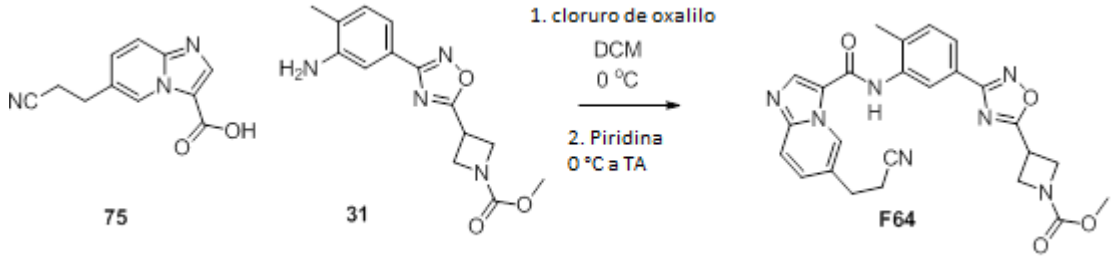


24j 31 F62

A una suspensión en agitación del ácido 6- metilimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24J**) (35 mg, 0.196 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (17 uL, 0.206 mmol). Luego, se añadió una gota de anhidro de N, N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se

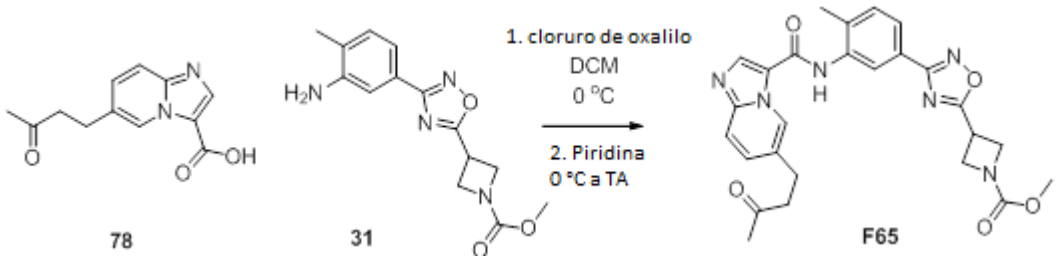
concentró. Una mezcla en agitación de cloruro de ácido y 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (28 mg, 0.098 mmol) en piridina anhidra (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F62**). ^{1}H RMN (400MHz, d6- DMSO) δ 10,15 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0 , 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m , 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS m/z 447,17 (M+1) +.

Síntesis de 3- (3- (3- (6- (2- cianoetil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F**64**)



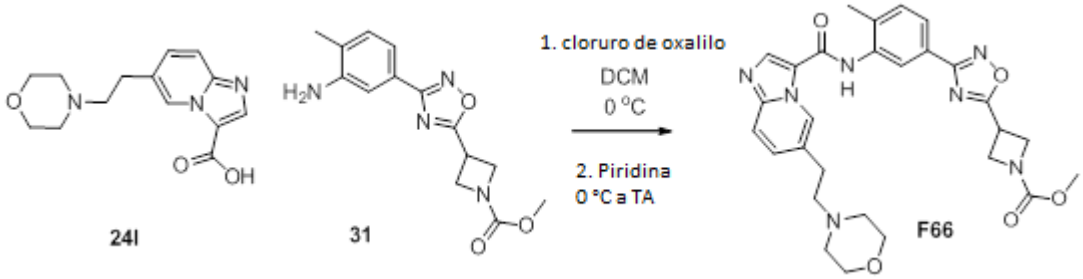
A una suspensión en agitación de ácido 6- (2- cianoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (75) (50 mg, 0.232 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (22 uL, 0,256 mmol). Luego, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y elsólido crudo se secó bajo vacío. 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (33 mg, 0.116 mmol) y piridina anhidra (2 mL) Se añadieron al cloruro de ácido . La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- (6- (2- cianoetil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F64). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,08 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,0 , 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m , 2H), 4,31 a 4,24 (m, 1H), 4,21 a 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 486,18 (M+1)+.

Síntesis de 3- (3- (4- metil- 3- (6- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F65**)



A una suspensión en agitación de ácido 6- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (78) (50 mg, 0,215 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (20 uL, 0.237 mmol). A continuación, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido crudo se secó al vacío. A continuación, se añadió 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (27 mg, 0.0796 mmol) y piridina anhidra (1 ml) al cloruro de ácido . La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (6- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F65). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,0 , 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m , 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,85 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS m/z 503.2 (M+1) +.

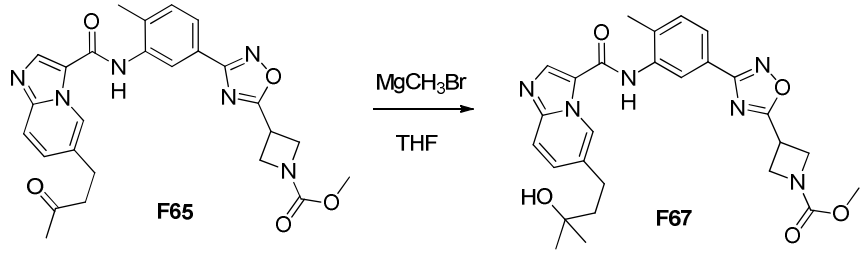
Síntesis de 3- (3- (4**-** metil- 3- (6- (2- morfolinoetil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F66**)



A una suspensión en agitación de ácido 6- (2- morfolinoetil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**24l**) (50 mg, 0.182 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C bajo argón, se

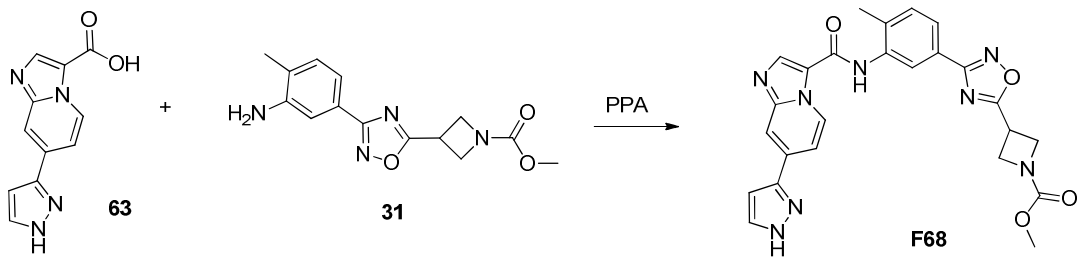
añadió por goteo cloruro de oxalilo (17 uL, 0.200 mmol). A continuación, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación de cloruro de ácido y 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (31) (26 mg, 0.0908 mmol) en piridina anhidra (1.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- amino- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F66**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,07 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 4,39 - 4,36 (m, 2H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 3,14 - 3,10 (m, 4H), 2,38 (s, 3H). MS m/z 546.24 (M+1) +.

Síntesis de 3- (3- (3- (6- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F67**)



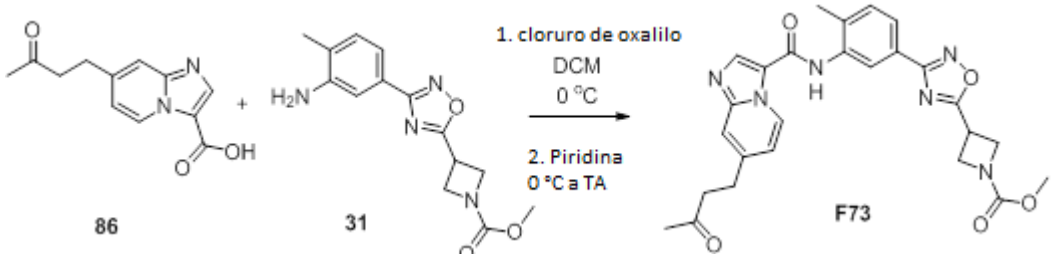
A una solución en agitación 3- (3- (4- metil- 3- (6- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F65) (10 mg, 0.0199 mmol) en THF anhidro (1 ml) a - 78 °C bajo una corriente de argón, se añadió bromuro de metilmagnesio (27 uL, 0,080 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se enfrió a 0 °C y se apagó con HCl 1N. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- (6- (3- hydroxy- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F67**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,6 , 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 a 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 a 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,22 a 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,76 a 2,72 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71 a 1,67 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). MS m/z 519,23 (M +1) +.

Síntesis de (metil3- (3- (3- (7- (1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato (F**68**)



A una solución en agitación de ácido 7 - (1H- pirazol- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**63**) (31.7 mg, 0.14 mmol), y (3 - (3- amino - 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) metilcarbamato de metilo (**31**) (52 mg, 0.18 mmol) en acetato de etilo (0.41 ml) se añadió anhídrido propilfosfónico (50% por peso en acetato de etilo 0.41 ml) . La reacción se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla resultante se diluyó en acetato de etilo y se lavó con 1N Na_2CO_3. Después de la purificación acuosa, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- (7- (1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F68). MS (m/z) 499.1 (M+1) +.

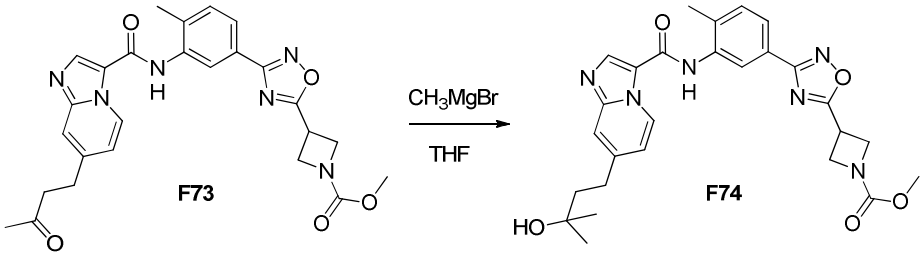
Síntesis3- (3- (4- meti**l**- 3- (7- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F73**)



A una suspensión en agitación de ácido 7- (3- oxobutil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (**86**) (40 mg, 0.172 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C bajo argón, se añadió por goteo cloruro de oxalilo (16 uL, 0.189 mmol). A continuación, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró y el sólido crudo se secó al vacío. Se añadió 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (31) (25 mg, 0.086 mmol) y piridina anhidra (1 ml) al cloruro ácido . La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase

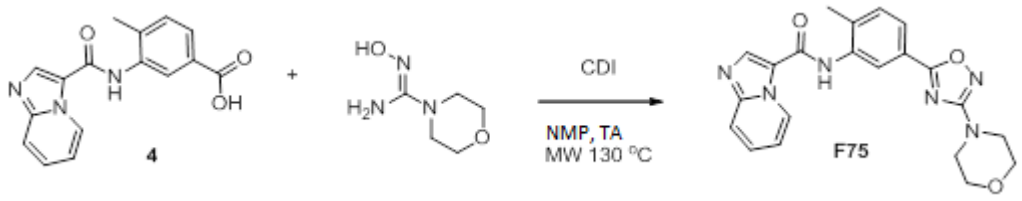
inversa para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (7- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F73**). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,44 - 9,41 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,21 - 4,17 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,98 - 2,91 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS m/z 503.2 (M +1) +.

Síntesis de 3- (3- (3- (7- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F74**)



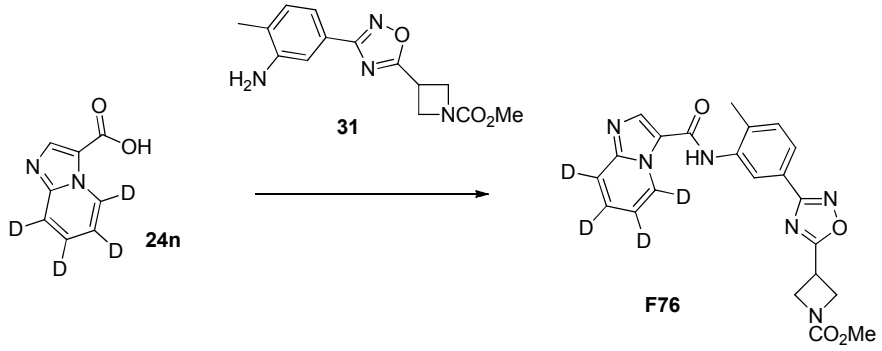
A una solución en agitación de3- (3- (4- metil- 3- (7- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F194**) (10 mg, 0.0199 mmol) en THF anhidro (1 ml) a - 78 °C bajo una corriente de argón, se añadió bromuro de metilmagnesio (27 uL, 0.080 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se apagó a 0 °C con HCl 1N. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 3- (3- (3- (6- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F74). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,11 (s, 1H), 9,41 - 9,38 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz , 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 a 7,17 (m, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74 - 1,69 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). MS m/z 519.23 (M +1) +.

Síntesis de N- (2- metil- 5- (3- morfolino- 1 ,2,4- oxadiazol- 5- il) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**F75**)



Una suspensión en agitación de ácido 3 - (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida)- 4- metilbenzoico (4) (41 mg, 0.138 mmol) en NMP anhidro (1 ml) se calentó en el horno de microondas a 105 °C durante 2 minutos para disolver todo el sólido. A continuación, se añadió 1,1 '- carbonildiimidazol (22 mg, 0.138 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió N'- hidroximorfolina- 4- carboximidamida (20 mg, 0.138 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se calentó en horno de microondas a 130 °C durante 15 minutos. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar N- (2- metil- 5- (3- morfolino- 1 ,2,4- oxadiazol- 5- il) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (F75). ^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,52 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m , 2H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,41 - 3,38 (m, 4H), 2,39 (s, 3H). MS m/z 405.16 (M+1)+.

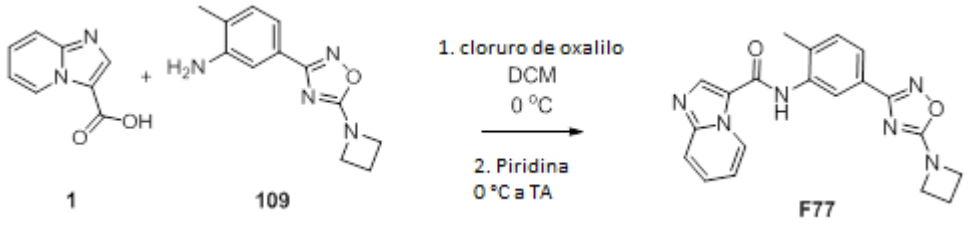
Síntesis de 3- (3- (4- metil- 3- (5,6,7,8- (D_4)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato demetilo (**F76**)



Se añadió cloruro de oxalilo (6 ml, 69 mmol) por goteo a una suspensión en agitación de ácido 5,6,7,8- deutero- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (24n) (1.91 g, mmol 11.5) y DMF (0.1 ml). La mezcla se agitó durante la noche y los volátiles se evaporaron. Se añadió 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (31) (3.23 g, 11.2 mmol) en piridina seca (50 ml) al cloruro ácido sólido a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas antes de calentar (50 °C) durante 5 horas. El disolvente se evaporó y elresiduo se agitó en NH_4Cl saturado y EtOAc. Se formó un precipitado y se filtró y se lavó con agua, y EtOAc para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (5,6,7,8- (D_4)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F76**) como un sólido gris. ^{1}H RMN (400MHz, d_4- MeOH) 8,70 (s, 1H),

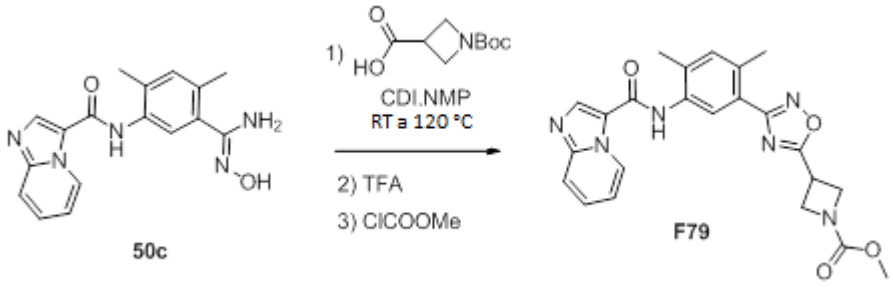
8,16 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,44 (m, 2H), 4,32 - 4,29 (m, 2H), 4,24 - 4,19 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). MS m/z 438,1 (M +1)+.

Síntesis de N- (5- (5 - (azetidin- 1- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**F77**)



A una suspensión en agitación del ácido imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (1) (71 mg, 0.39 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió por goteo cloruro de oxalilo (173 uL, 1.98 mmol). A continuación, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación de cloruro ácido y 5- (azetidin- 1- il) - 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (109) (85 mg, 0,29 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para proporcionar N- (5 - (5 - (azetidin- 1- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (F77).^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 10,10 (s, 1H), 9,51 a 9,48 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 374,15 (M +1) +.

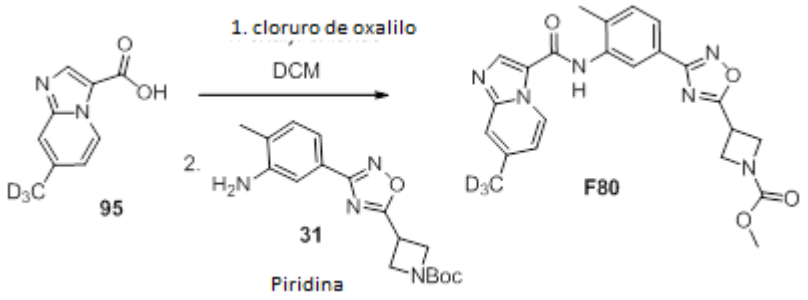
Síntesis de 3- (3- (5- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 2,4- dimetilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F79**)



A una solución en agitación de ácido Boc- azetidina- 3- carboxílico (20 mg, 0.1 mmol) en

NMP anhidro (1 ml) se añadió CDI (16.3 mg, 0.1 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos. Luego se agregó N- (5 - (N 'hidroxicarbamimidoil) - 2,4- dimetilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**50c**) (15 mg, 0.05 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se calentó en el microondas a 125 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción Se añadió por goteo a agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc.Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo que se disolvió en 0.5 ml de TFA y se agitó durante 10 minutos. Luego se eliminó TFA al vacío y el residuo se disolvió en DCM (1 ml) seguido por la adición de TEA (15 mg, 0.15mmol) y cloroformiato de metilo (6 mg, 0.06 mmol). El disolvente se eliminó y el residuo fue purificado mediante HPLC para proporcionar 3- (3- (5- (imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 2,4- dimetilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F79). MS m/z 447.1 $(M+1)^{+.}$

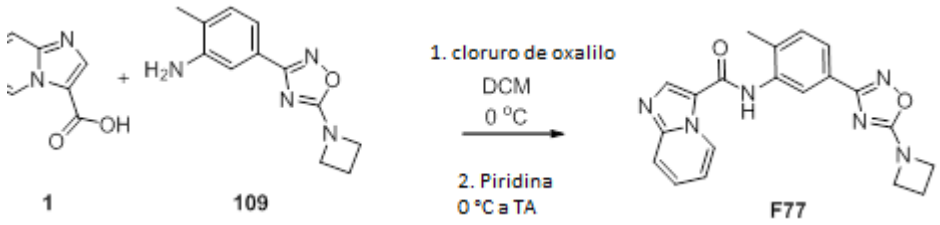
Síntesis de 3- (3- (4- **l**- metil3- (7- metil- d3- imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F80**)



A una suspensión en agitación de ácido 7- metil- d_3- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (95) (71 mg, 0.39 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió por goteo cloruro de oxalilo (173 uL , 1.98 mmoles). A continuación, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación de cloruro ácido y 3- (3 - (3- amino- 4- metilfenil) - 1,2,4- oxadiazol- 5- il) azetidina- 1- carboxilato de metilo (**31**) (85 mg, 0.29 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para proporcionar 3- (3- (4- metil- 3- (7- metil- d_3- imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F80). 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,71 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

4,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). MS m/z 450,1 (M +1) +.

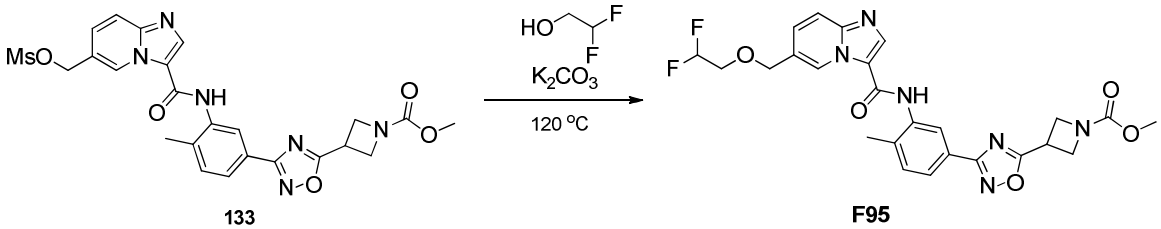
Síntesis de N- (5- (5 - (azetidin- 1- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (**F77**)



1 109 F77

A una suspensión en agitación del ácido imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (1) (71 mg, 0.39 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) se añadió por goteo cloruro de oxalilo (173 uL, 1,98 mmol). A continuación, se añadió una gota de anhidro de N, N- dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se concentró. Una mezcla en agitación de cloruro de ácido y 5- (azetidin- 1- il) - 3 - (4- metil- 3- nitrofenil) - 1,2,4- oxadiazol (**109**) (85 mg, 0.29 mmol) en piridina anhidra (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice utilizando MeOH al 10% en diclorometano para proporcionar N- (5 - (5 - (azetidin- 1- il) - 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (F77).^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2)δ 10,10 (s, 1H), 9,51 - 9,48 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 a 7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H). MS m/z 374,15 (M+1)+.

Síntesis de 3- (3- (3- (6- ((2,2- difluoroetoxi)metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F95**)

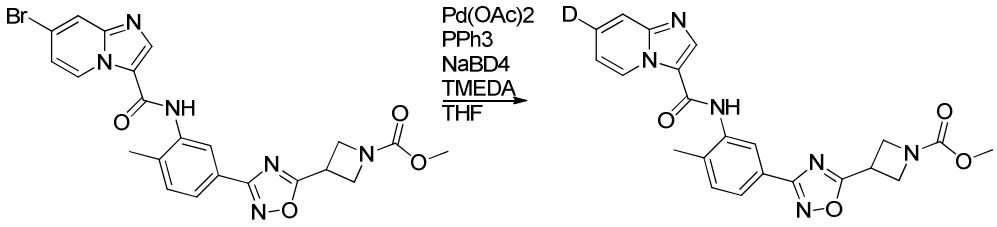


133 F95

3- (3- (4- metil- 3- (6- (((metilsulfonil)oxi)metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)fenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (133) (15.0 mg, 0.028 mmol) y K_2CO_3 (8.3 mg, 0.06 mmol) en 2,2- difluoroetanol (0.5 ml) se calentó a 120 °C

durante 5 minutos. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 3- (3- (3- (6- ((2,2- difluoroetoxi)metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F95**). MS m/z 527.1 (M+1)+.

Síntesis de 3- (3- (3- (7- deuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F97**)



42g **F97**

Método A:

Una mezcla de 3- (3- (3- (7- bromoimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (42g) (0.185 g, 0.36 mmol) en THF anhidro (5 ml) se desgasificó burbujeando argón durante unos minutos. Luego se introdujeron en secuencia Pd $(OAc)_2$ (7.9 mg, 0.036 mmol, PPh_3 (38.0 mg, 0.144 mmol), TMEDA (83.4 mg, 0.72 mmol) y finalmente $NaBD_4$ (60.6 mg, 1.44 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C bajo argón durante 2 horas. El residuo se recolectó en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3- (3- (3- (7- deuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**F97**).^{1}H NMR (400 MHz,CD_4OD) δ 9,53 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m , 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS m/z 434,1 (M+1)+.

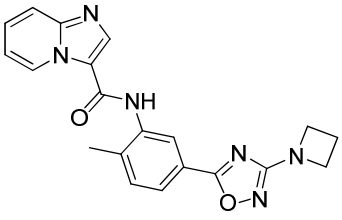
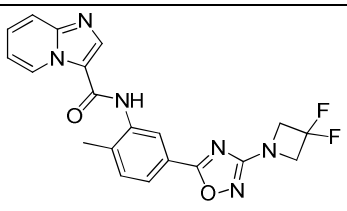
Método B:

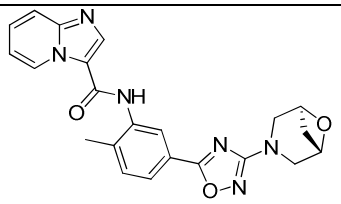
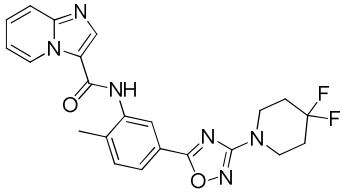
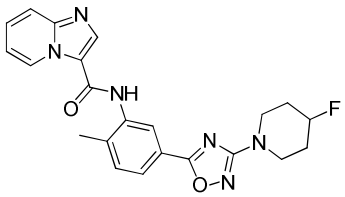
3- (3- (3- (7- bromoimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (**42g**) (0,20 g, 0.39 mmol) se trató con MeOD (1 ml), se agitó durante 10 minutos y se concentró. A continuación, el residuo se añadió a MeOD

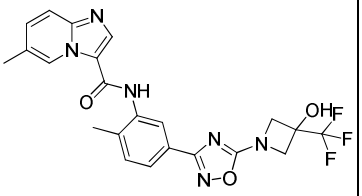
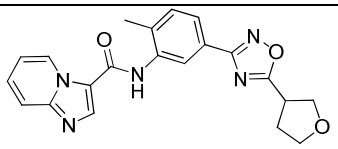
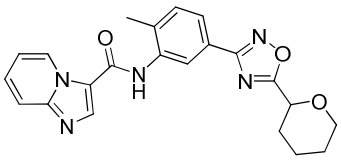
(5 ml) y seguido por la adición de Pd al 5% sobre alúmina (150 mg). La mezcla de reacción se cargó con globo D_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la reacción se completó, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar un crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 3- (3- (3- (7- deuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida)- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo (F97). ^{1}H RMN (400MHz, CD_4OD) δ 9,53 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). MS m/z 434,1 (M +1) +.

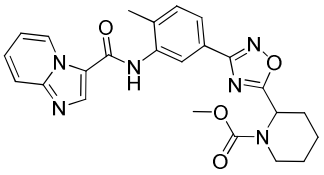
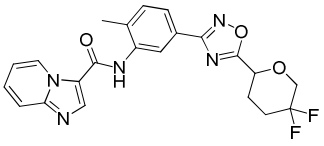
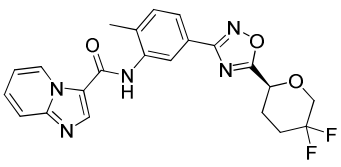
Compuestos representativos de Fórmula (I) y Fórmula (II) con valores IC_{50} en el rango de 1 nM a 100 nM, y preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se presentan en la Tabla 1.

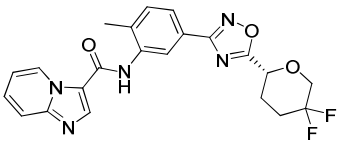
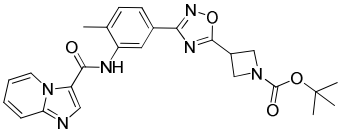
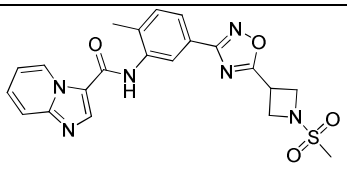
Tabla 1

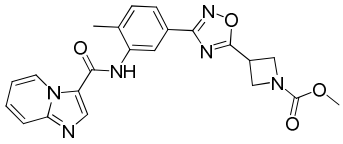
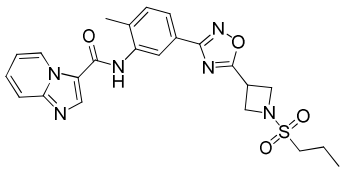
Compuesto No.	**Estructura**	**Datos Fisicos**	**c- kit (Mo7e) µM**
F1		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.50 – 9.48 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 4H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.39 (, 3H). MS *m/z* 374.1 $(M+1)^+$.	0.049
F2		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.67 –	0.013

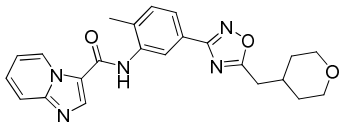
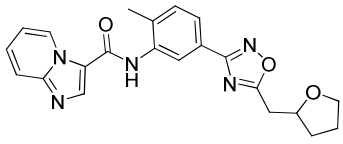
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		7.63 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (, m, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). MS *m/z* 410.1 $(M+1)^+$.	
F3		MS *m/z* 417.4 $(M+1)^+$.	0.09
F4		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.51 –9.49 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87 –7.85 (m, 2H), 7.67 –7.64 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30 –7.28 (m, 1H), 3.60 –3.58 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.12 –2.06 (m, 4H). MS *m/z* 438.16 $(M+1)^+$.	0.035
F5		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.52 –9.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.90 –7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.71 –7.68 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 4.96 –4.85 (m, 1H), 3.61 –3.57 (m, 2H), 3.45 –3.41 (m,	0.034

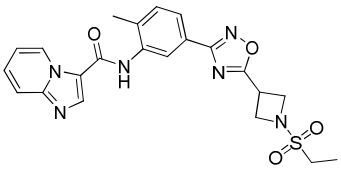
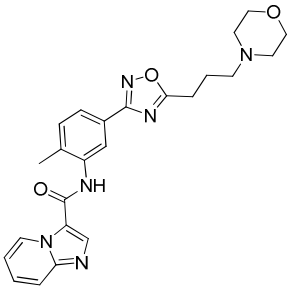
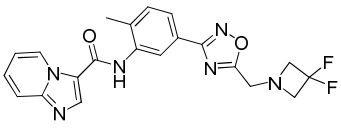
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 –1.93 (m, 2H), 1.81 –1.74 (m, 2H). MS *m/z* 420.17 $(M+1)^+$.	
F6		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 –7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.54 –4.51 (m, 2H), 4.33 –4.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 472.15 $(M+1)^+$.	0.026
F7		MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.078
F8		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$- MeOH) δ 9.73 – 9.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 12.4, 2.8, Hz, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 – 1.86 (m, 4H), 1.72 – 1.55 (m, 2H).	0.042

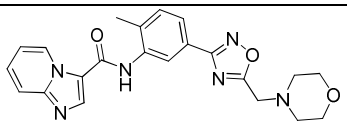
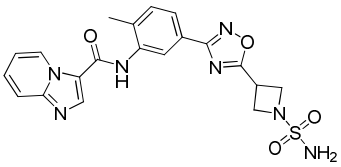
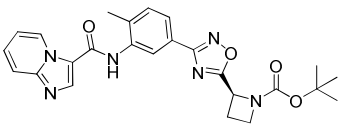
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.	
F9		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$- MeOH) δ 9.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 – 8.13 (m, 1H), 8.04 – 8.03 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 – 3.06 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.61 – 1.40 (m, 4H). MS *m/z* 461.1 $(M+1)^+$.	0.035
F10		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$- MeOH) δ 9.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS *m/z* 440.1 $(M+1)^+$.	0.023
F11		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$- MeOH) δ 9.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd,	0.023

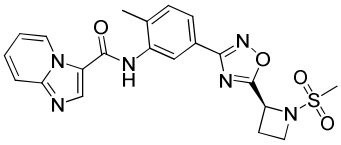
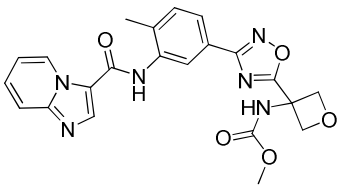
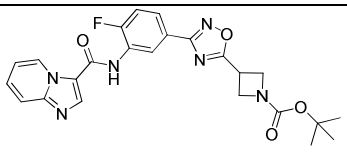
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS *m/z* 440.1 $(M+1)^+$.	
F12		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$- MeOH) δ 9.73 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS *m/z* 440.1 $(M+1)^+$.	0.032
F13		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.17 (s 1H), 9.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 12, 2.0 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.0, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.06- 4.38 (m, 5H) 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS *m/z* 476.2 (M+1).	0.623
F14		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.52 – 9.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz,	0.042

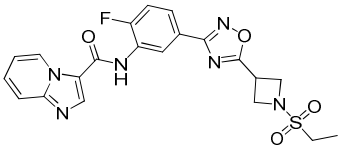
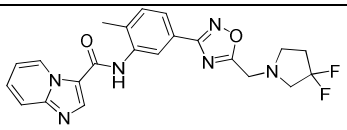
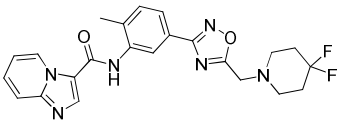
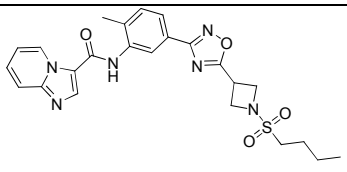
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1H), 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 3H), 4.22 – 4.19 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 453.4 $(M+1)^+$.	
F15		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.18 (s 1H), 9.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82- 7.91 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.15-4.44 (m, 5H) 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) MS *m/z* 433.3 (M+1).	0.02
F16		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.43 (d, *J*=7.0, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (dd, *J* = 7.5 Hz, 15.2, 2H), 0.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).	0.035

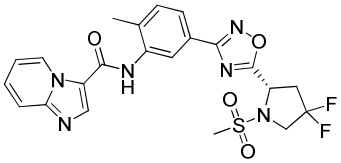
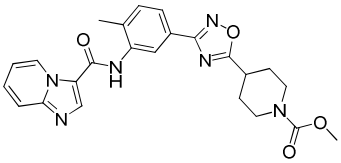
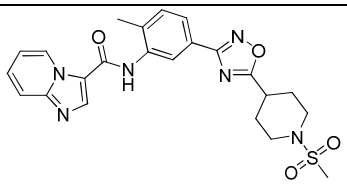
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 481.5 $(M+1)^+$.	
F17		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01- 2.11 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.41 – 1.25 (m, 2H). MS *m/z* 418.4 $(M+1)^+$.	0.027
F18		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.51 (m, 1H), 3.09- 3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.02- 2.14 (m, 1H), 1.81- 1.91 (m, 2H), 1.61- 1.78 (m, 2H). MS *m/z* 404.4 $(M+1)^+$.	0.064

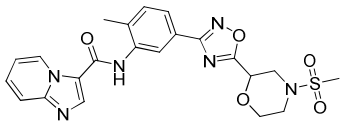
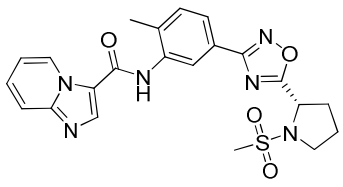
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F19		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.05 (s, 1 H), 9.47 – 9.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 – 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76- 7.91 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 3H), 4.25 – 4.20 (m, 2H), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* 467.5 $(M+1)^+$.	0.033
F20		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.91- 4.01 (m, 2H), 3.53- 3.65 (m, 5H), 3.47 (s, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 2H). MS *m/z* 446.5 $(M+1)^+$.	0.095
F21		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (m, 1H),	0.044

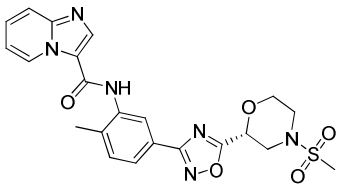
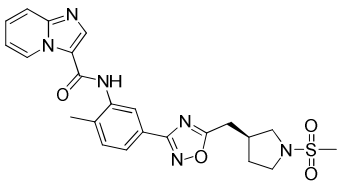
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H). MS *m/z* 425.1 $(M+1)^+$.	
F22		MS *m/z* 419.2 $(M+1)^+$.	0.073
F23		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 454.5 $(M+1)^+$.	0.088
F24		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).	0.08

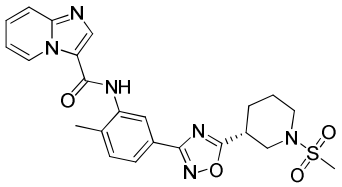
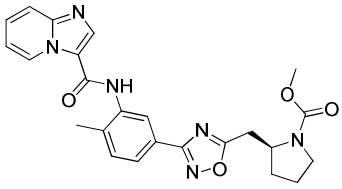
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 475.5 $(M+1)^+$.	
F25		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.51 – 9.49 (m,1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 5.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.38 (s 3H). MS *m/z* 453.5 $(M+1)^+$.	0.046
F26		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz 1H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 449.0 $(M+1)^+$.	0.103
F27		MS *m/z* 479.2 $(M+1)^+$.	0.997

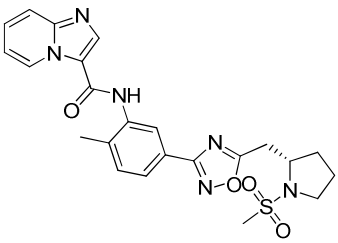
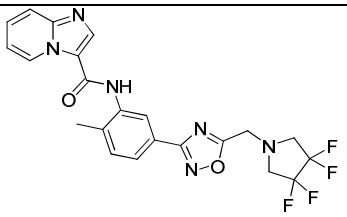
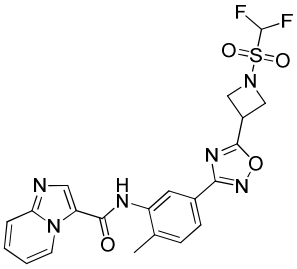
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F28		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.09 (dd, *J* = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.00 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z* 471.2 $(M+1)^+$.	0.12
F29		MS *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.	0.016
F30		^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 9.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 8H). MS *m/z* 453.2 $(M+1)^+$.	0.02
F31		MS *m/z* 495.2 $(M+1)^+$.	0.054

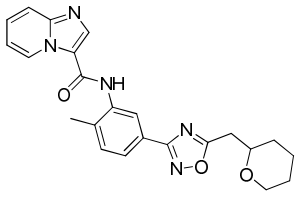
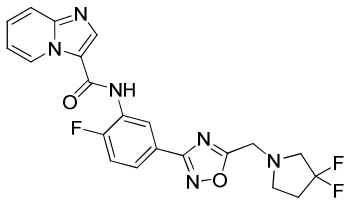
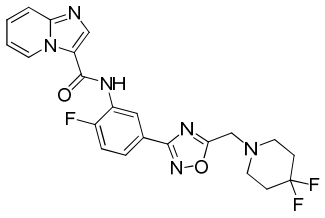
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F32		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.16 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.5, 13.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.61- 5.74 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.7, 23.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.7, 23.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10- 3.21 (m 1H), 2.81- 2.87 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 503.4 $(M+1)^+$.	0.055
F33		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H),3.05 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.70 (dd, *J* = 11.3, 20.4 Hz, 2H). MS *m/z* 461.5 $(M+1)^+$.	0.084
F34		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.12 (s, 1H), 9.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83	0.095

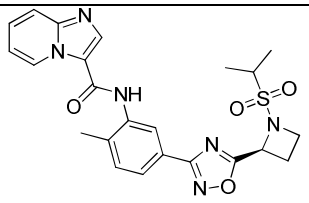
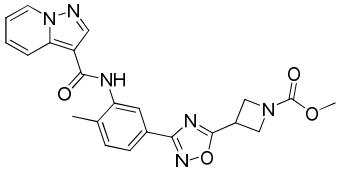
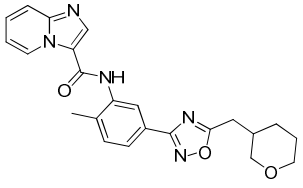
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 2.85- 3.15 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.87 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H). MS *m/z* 481.5 $(M+1)^+$.	
F35		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.16 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.73 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 3H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 483.5 $(M+1)^+$.	0.066
F36		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.16 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 3.9, 8.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.01- 3.21 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 1.87 (m, 4H).	0.093

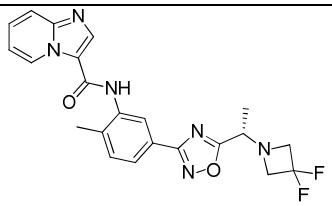
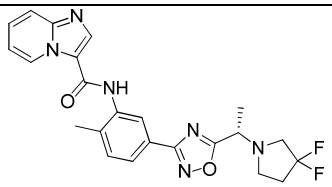
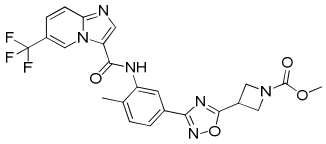
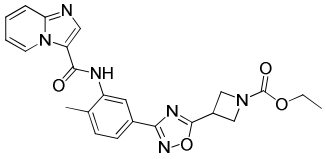
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 467.51 $(M+1)^+$.	
F37		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.15 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 3.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 483.51 $(M+1)^+$.	0.06
F38		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.21 (s, 1H), 9.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.51- 3.54 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.11- 3.19 (m, 2H), 3.00- 3.08 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70- 2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11- 2.21 (m, 1H), 1.62- 1.74 (m, 1H).	0.09

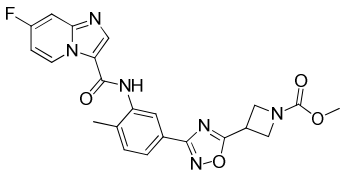
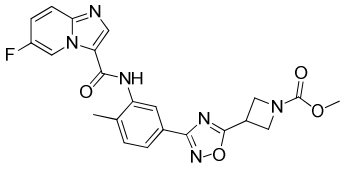
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	
F39		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.52 (dd, *J* = 3.5, 4.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.9, 6.9 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.18- 3.29 (m, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H). MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	0.049
F40		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.94- 2.04 (m, 1H), 1.72 – 1.88 (m, 3H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.094

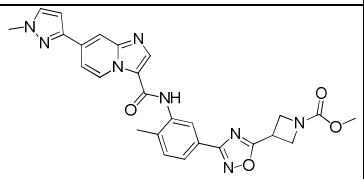
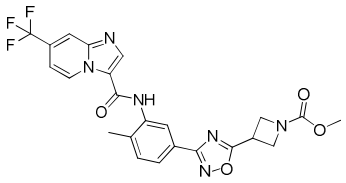
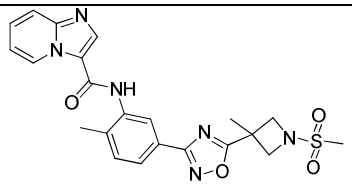
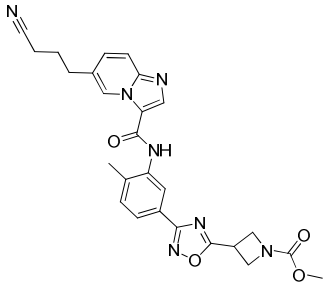
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F41		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.34 – 3.21 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.94- 2.04 (m, 1H), 1.72 – 1.88 (m, 3H). MS m/z 481.54 $(M+1)^+$.	0.092
F42		MS m/z 475.2 $(M+1)^+$.	0.013
F43		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 52 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.47 (m, 3H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 489.2 $(M+1)^+$.	0.024

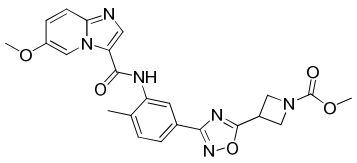
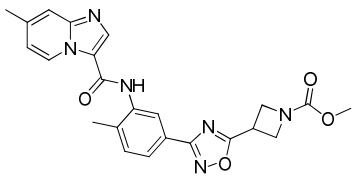
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F44		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ10.03 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.11- 7.15 (m, 1H), 3.07- 3.37 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 1.68- 1.80 (m, 3H), 1.23- 1.59 (m, 6H) MS *m/z* 418.46 $(M+1)^+$.	0.017
F45		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ9.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.08 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.11(t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H). MS *m/z* 443.1 $(M+1)^+$.	0.09
F46		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ9.49 (m, 1H), 9.07 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 2.02 (m, 4H).	0.073

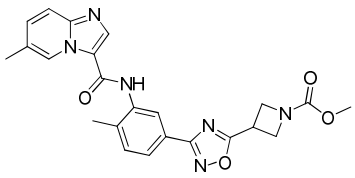
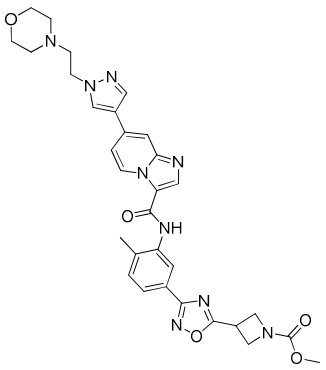
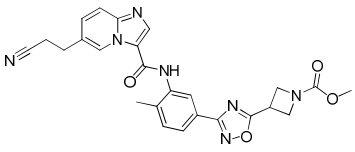
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 457.1 $(M+1)^+$.	
F47		MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	0.047
F48		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ8.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.53 (s,1H), 8.36 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.41 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS *m/z* 433.2 $(M+1)^+$.	0.08
F49		^{1}H NMR (400MHz, *d_6*- DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.54 – 9.50 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 1.1, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 3.73 (dt, *J* = 3.6, 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 3.0, 10.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 9.3, 11.1 Hz, 1H), 2.93 (qd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H),	0.04

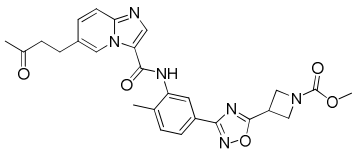
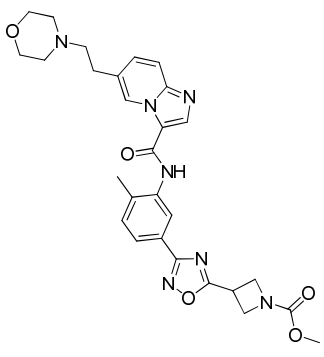
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 1H). MS *m/z* 418.46 $(M+1)^+$.	
F50		MS *m/z* 439.0 $(M+1)^+$.	0.077
F51		MS *m/z* 453.2 $(M+1)^+$.	0.043
F52		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ10.27 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.9, 9.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.39- 4.10 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	0.218
F53		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.4, 11.7 Hz, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.51 (d, *J*	0.093

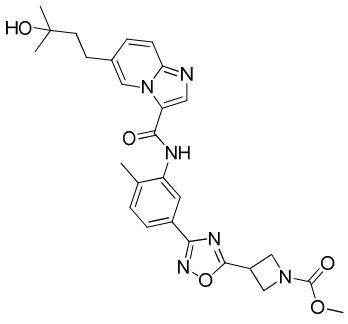
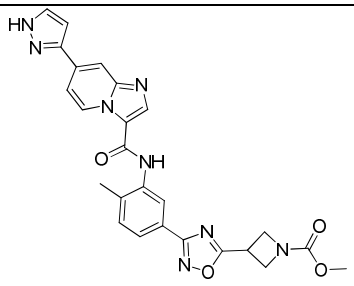
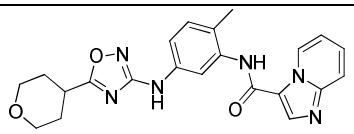
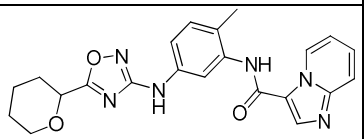
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		= 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.9, 1H), 4.37 (s,3H), 4.27 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H) . MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	
F54		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.49 (dd, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 3.4, 8.9, 9.6 Hz, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34– 4.24 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 19.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H) MS *m/z* 451.1 $(M+1)^+$.	0.037
F55		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.48 – 9.46 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	0.054

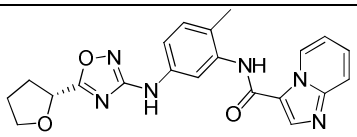
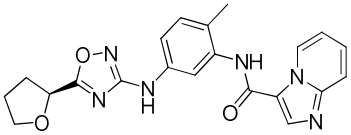
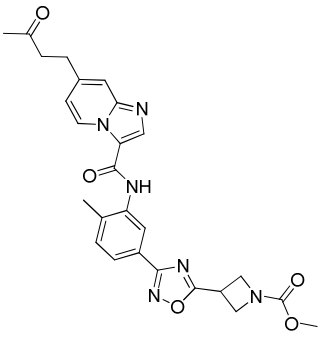
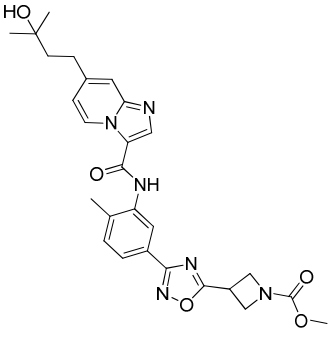
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 451.42 $(M+1)^+$.	
F56		MS *m/z* 513.2 $(M+1)^+$.	0.006
F57		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.64 – 9.61 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.33 – 8.30 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	0.13
F58		MS *m/z* 467.1 $(M+1)^+$.	0.089
F59		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.38 – 9.36 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H),	0.033

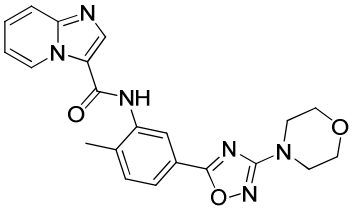
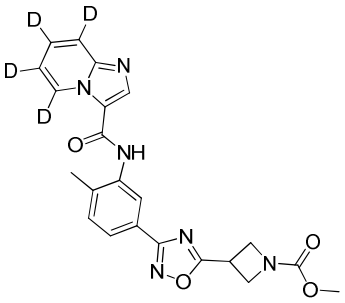
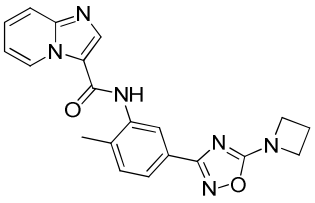
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		3.59 (s, 3H), 2.81 – 2.77 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m 2H). MS *m/z* 500.52 $(M+1)^+$.	
F60		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.32- 4.25 (m, 1 H), 4.20 (bs, 2 H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.1 $(M+1)^+$.	0.028
F61		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).	0.026

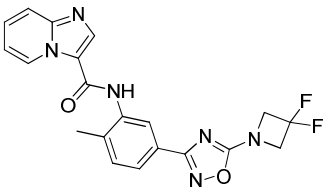
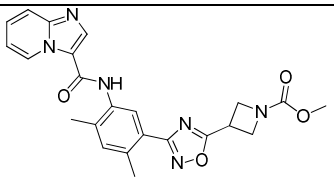
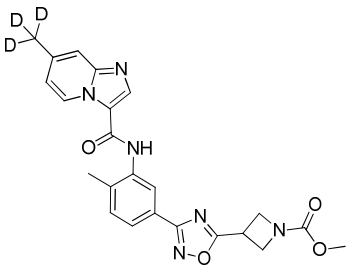
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 447.17 $(M+1)^+$.	
F62		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 447.17 $(M+1)^+$.	0.036
F63		MS *m/z* 612.2 $(M+1)^+$.	0.013
F64		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24	0.064

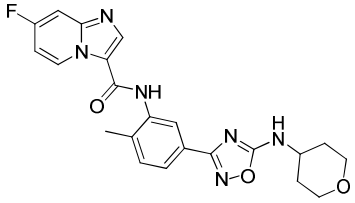
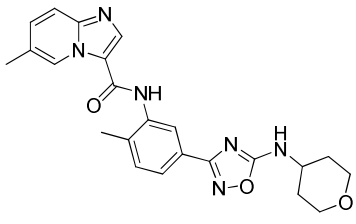
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z*486.18 $(M+1)^+$.	
F65		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS *m/z*503.2 $(M+1)^+$.	0.033
F66		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 4.39 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 3.14 – 3.10 (m, 4H), 2.38	0.05

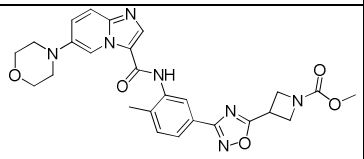
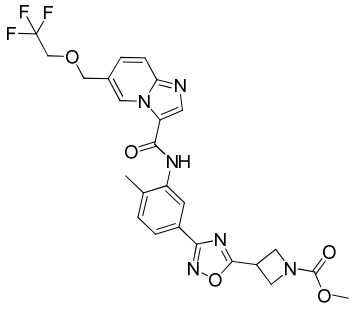
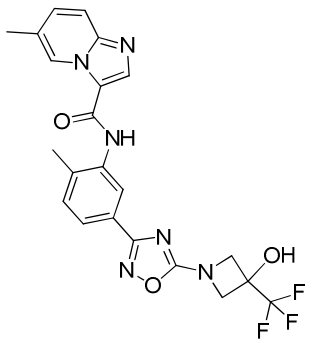
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(s, 3H). MS *m/z* 546.24 $(M+1)^+$.	
F67		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 – 2.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). MS *m/z* 519.23 $(M+1)^+$.	0.029
F68		MS *m/z* 499.1 $(M+1)^+$.	0.013
F69		MS *m/z*419.1 $(M+1)^+$.	0.039
F70		MS *m/z*419.1 $(M+1)^+$.	0.006

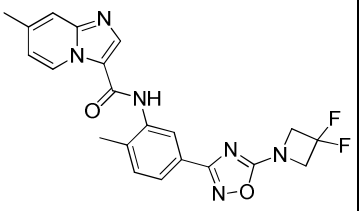
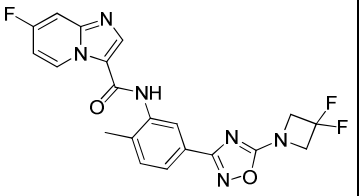
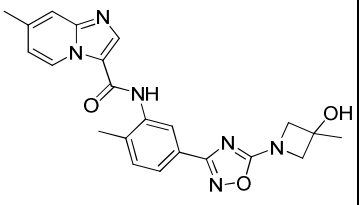
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F71		MS *m/z*405.2 $(M+1)^+$.	0.011
F72		MS *m/z*405.2 $(M+1)^+$.	0.006
F73		^{1}H NMR (400MHz, *d*- DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.44 – 9.41 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.98 – 2.91 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS *m/z* 503.2 $(M+1)^+$.	0.03
F74		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.41 – 9.38 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.82 – 2.77	0.051

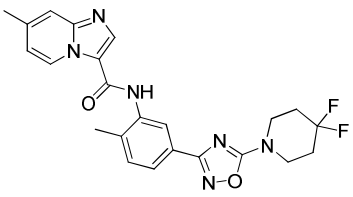
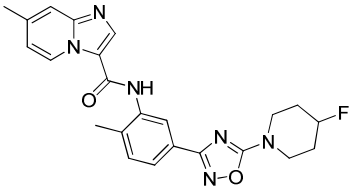
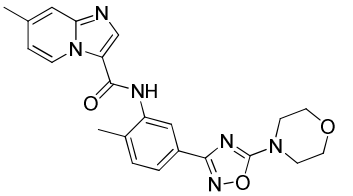
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.74 – 1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). MS *m/z* 519.23 $(M+1)^+$.	
F75		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 – 9.48 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.41 – 3.38 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). MS *m/z* 405.16 $(M+1)^+$.	0.061
F76		^{1}H NMR (400MHz, d_4- MeOH) □□□□□□□□s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 4.32 – 4.29 (m, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS *m/z*438.1 $(M+1)^+$.	0.051
F77		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd,	0.132

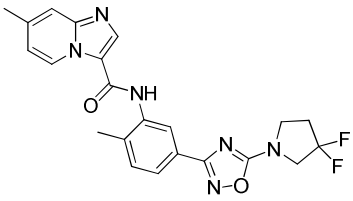
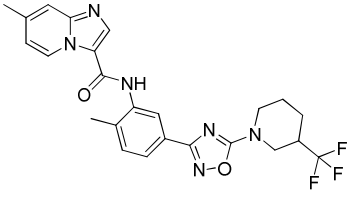
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 374.15 $(M+1)^+$.	
F78		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.52 – 9.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 410.13 $(M+1)^+$.	0.055
F79		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.037
F80		^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* =1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39	0.044

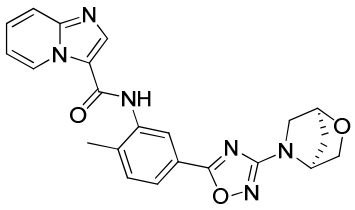
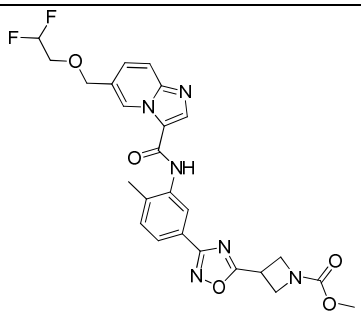
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS *m/z* 450.1 $(M+1)^+$.	
F81		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.51 – 9.47 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 – 8.53 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H). MS *m/z* 436.17 $(M+1)^+$.	0.084
F82		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.60 –7.57 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 –3.84 (m, 2H), 3.79 –3.72 (m, 1H), 3.43 –3.37 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.93 –1.89 (m, 2H), 1.58 –1.48 (m, 2H).	0.055

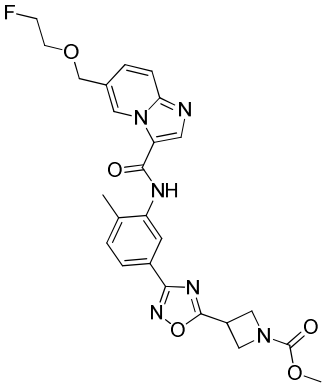
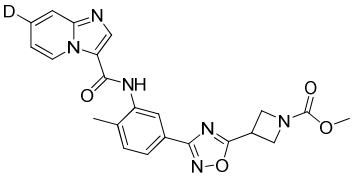
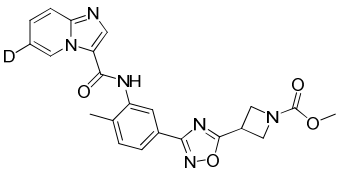
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 432.19 $(M+1)^+$.	
F83		MS *m/z* 518.2 $(M+1)^+$.	0.04
F84		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.52 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83- 7.87 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 1.6, 9.6Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.22- 4.32 (m, 1H), 4.12- 4.21 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 545.1 $(M+1)^+$.	0.038
F85		^{1}H NMR (400MHz, *d6*- DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 –7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.54 –4.51 (m, 2H), 4.33 –4.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 472.15 $(M+1)^+$.	0.026

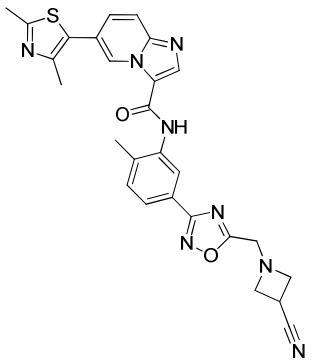
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F86		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.43 –9.42 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 –7.73 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 –7.27 (m, 1H), 4.78 –4.71 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 424.15 $(M+1)^+$.	0.093
F87		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.49 –9.46 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.71 –7.67 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 –7.22 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 428.12 $(M+1)^+$.	0.091
F88		^{1}H NMR (400MHz, d_6- DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 –4.07 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).	0.062

Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 418.18 $(M+1)^+$.	
F89		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 3.77 –3.74 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 –2.10 (m, 4H). MS *m/z* 452.18 $(M+1)^+$.	0.031
F90		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.02 –4.86 (m, 1H), 3.72 –3.62 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.06 –1.94 (m, 2H), 1.87 –1.81 (m, 2H). MS *m/z* 434.19 $(M+1)^+$.	0.033
F91		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.93 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H),	0.064

Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		7.57 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.73 –3.71 (m, 4H), 3.61 –3.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS *m/z* 418.18 $(M+1)^+$.	
F92		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.93 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.05 –3.99 (m, 2H), 3.85 –3.81 (m, 2H), 2.64 –2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS *m/z* 438.16 $(M+1)^+$.	0.021
F93		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.17 –4.13 (m, 1H), 4.01 –3.96 (m, 1H), 3.30 –3.21 (m, 2H), 2.82 –2.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 –1.97 (m, 1H), 1.84 –1.81 (m,	0.048

Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1H), 1.64 – 1.56 (m, 2H). MS *m/z* 484.18 $(M+1)^+$.	
F94		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.53 –9.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 –7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 1H), 7.72 –7.69 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.34 –7.32 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.77 –3.74 (m, 2H), 3.48 –3.46 (m, 1H), 3.29 –3.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96 –1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.86 (m, 1H). MS *m/z* 416.16 $(M+1)^+$.	0.092
F95		MS *m/z* 527.1 $(M+1)^+$.	0.019

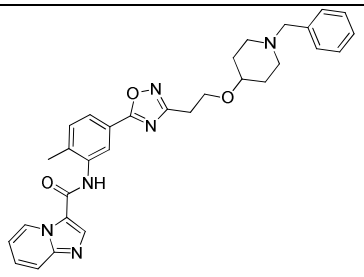
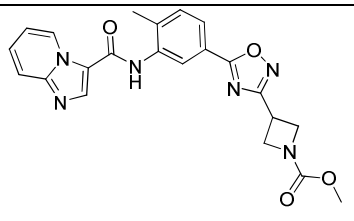
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F96		MS *m/z* 509.1 $(M+1)^+$.	0.026
F97		^{1}H NMR (400MHz, *d4*- MeOD) δ 9.53 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) MS *m/z* 434.1 $(M+1)^+$.	0.044
F98		^{1}H NMR (400MHz, *d4*- MeOD) δ 9.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) MS *m/z* 434.1 $(M+1)^+$.	0.043

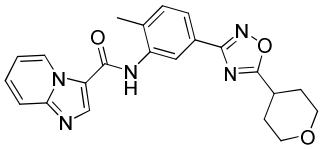
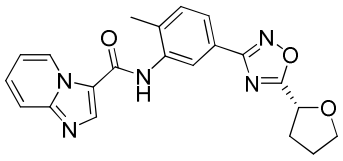
Compuesto No.	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F99		MS *m/z* 525.1 $(M+1)^+$.	0.049

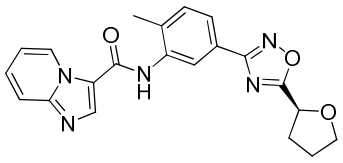
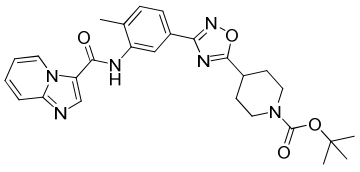
*** FBS al 20%, de lo contrario SFB al 1%**

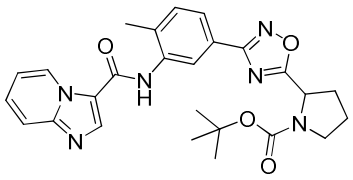
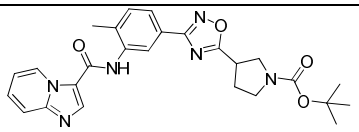
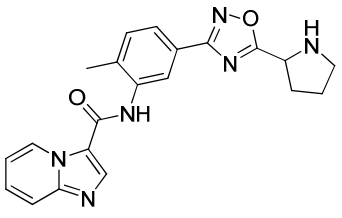
Compuestos representativos de Fórmula (I) y Fórmula (II) con valores CI_{50} de C- kit de inhibiciónsuperiores a 100 nM y preparados siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, se presentan en la Tabla 2.

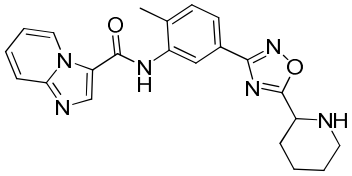
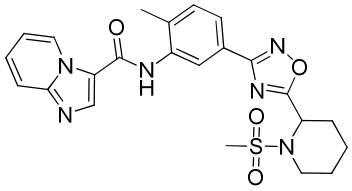
Tabla 2

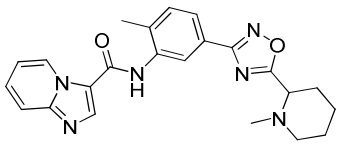
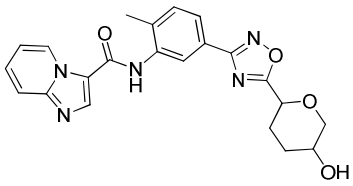
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F100		MS *m/z* 537.2 $(M+1)^+$.	0.198
F101		MS *m/z* 433.2 $(M+1)^+$.	0.332

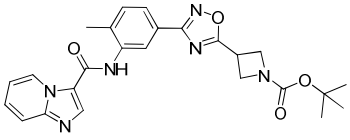
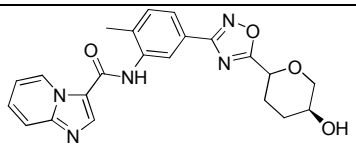
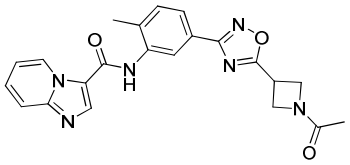
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F102		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 – 8.14 (m, 1 H), 7.98 – 7.92 (m, 3H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 4.03 (ddd, J = 12, 4, 4, Hz, 2 H), 3.61 (ddd, J = 12, 12, 4 Hz, 2 H), 3.40 – 3.30 (m, 1 H), 2.46 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 2 H), 2.02 – 1.96 (m, 2 H), MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.	0.286
F103		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1 H), 8.07 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 11.6, 1 H), 3.70 (ddd, J = 11.6, 3.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 1 H), 1.82 – 1.63 (m, 2 H), MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.229*

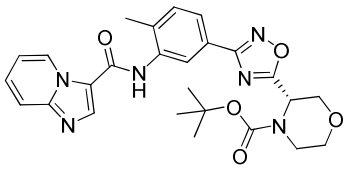
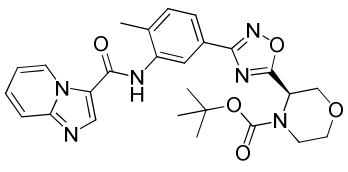
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F104		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1 H), 8.07 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 11.6, 1 H), 3.70 (ddd, J = 11.6, 3.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 1 H), 1.82 – 1.63 (m, 2 H), MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.224*
F105		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.73 – 9.68 (m, 1 H), 8.73 – 8.70 (m, 1 H), 8.16 – 8.14 (m, 1 H), 7.97 – 7.87 (m, 3 H), 7.51 – 7.39 (m, 2 H), 4.12 – 4.07 (m, 1 H), 3.54 – 3.50 (m, 2 H), 3.23 – 3.20 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.20 – 2.04 (m, 2 H), 1.86 – 1.79 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H). MS *m/z* 503.1 $(M+1)^+$.	0.505

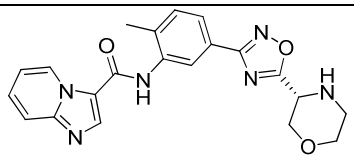
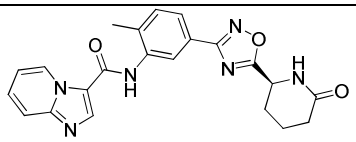
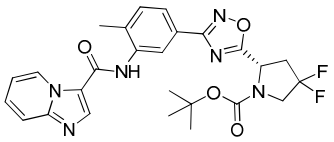
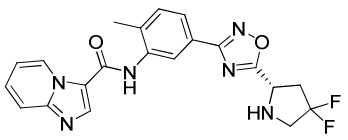
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F106		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.73 – 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.15 – 8.13 (m, 1 H), 8.06 – 8.00 (m, 2 H), 7.95 – 7.91 (m, 1 H), 7.58 – 7.48 (m, 2 H), 5.12 (dd, J = 8.0, 4.0, Hz, 1 H), 3.69 – 3.63 (m, 1 H), 3.56 – 3.50 (m, 1 H), 2.51 – 2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.18 – 2.03 (m, 3 H), 1.28 (s, 9 H). MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.935
F107		MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.912
F108		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.73 – 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.15 – 8.13 (m, 1 H), 8.06 – 8.00 (m, 2 H), 7.95 – 7.91 (m, 1 H), 7.58 – 7.48 (m, 2 H), 5.12 (dd, J = 8.0, 4.0, Hz, 1 H), 3.63 – 3.60 (m, 1 H), 3.48 – 3.45 (m, 1 H), 2.49 – 2.35 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.10 – 2.05 (m, 3 H).	0.648*

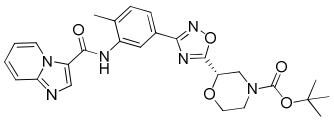
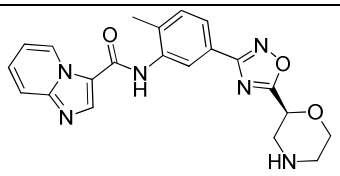
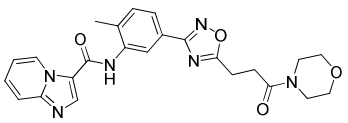
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	
F109		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.79 – 8.70 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 3 H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.01 – 1.95 (m, 2 H), 1.75 – 1.68 (m, 2 H), 1.50 – 1.30 (m, 2 H). MS *m/z* 403.2 $(M+1)^+$.	0.215
F110		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.14 – 8.13 (m, 1 H), 8.04 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0, 1 H), 5.54 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.83 – 3.80 (m, 1 H), 3.65 – 3.55 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.04 – 1.94 (m, 2 H), 1.80 – 1.71 (m, 2 H), 1.61 – 1.40 (m, 4 H). MS *m/z* 481.2 $(M+1)^+$.	0.227*

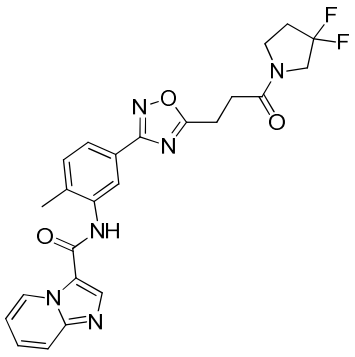
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F111		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.14 – 8.13 (m, 1 H), 8.04 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0, 1 H), 5.01 – 4.98 (m, 1 H), 3.75 – 3.72 (m, 1 H), 3.37 – 3.30 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.46 – 2.38 (m, 2 H), 2.21 – 216 (m, 1 H), 2.07 – 1.90 (m, 2 H), 1.82 – 1.74 (m, 1 H). MS *m/z* 417.2 $(M+1)^+$.	0.243
F112		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_4$-MeOH) δ 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.14 – 8.13 (m, 1 H), 8.04 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0, 1 H), 4.79 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.10 – 4.05 (m, 1 H), 3.75 – 3.70 (m, 1 H), 3.38 – 3.31 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 – 2.19 (m, 2 H), 2.04 – 1.95 (m, 1 H), 1.70	0.227

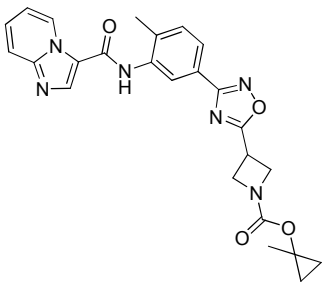
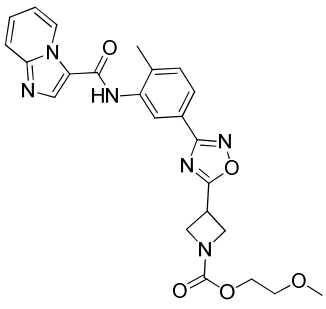
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		– 1.60 (m, 1 H). MS *m/z* 420.1 $(M+1)^+$.	
F113		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.17 (s 1H), 9.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 12, 2.0 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.0, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (t,d, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.06- 4.38 (m,5H) 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) MS *m/z* 476.2 (M+1).	0.623
F114			0.183
F115		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.14 (s, 1 H), 9.51 – 9.49 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6, Hz, 1 H), 7.86 – 7.84 (m, 2 H), 7.66 – 7.61 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 – 7.25 (m, 1 H), 4.60 – 4.56 (m, 1 H), 4.43 – 4.40 (m, 1 H), 4.31 – 4.25 (m, 2 H), 4.12 – 4.10 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H).	0.464

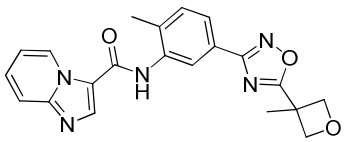
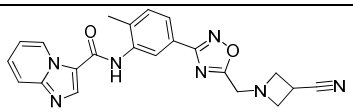
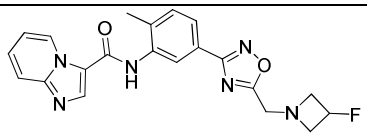
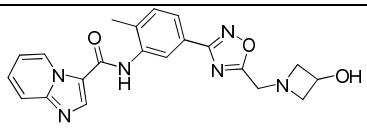
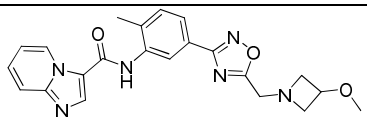
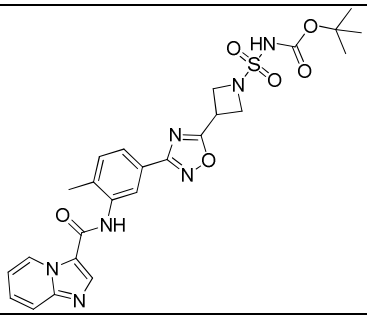
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	
F116		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.52 – 9.49 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 – 7.85 (m, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.69 – 7.64 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 – 7.27 (m, 1 H), 5.44 – 5.41 (m, 1 H), 4.35 – 4.32 (m, 2 H), 3.87 – 3.82 (m, 2 H), 3.74 – 3.70 (m, 1 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.792
F117		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.52 – 9.48 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 – 7.85 (m, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.68 – 7.64 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.32 – 7.28 (m, 1 H), 5.44 – 5.41 (m, 1 H), 4.35 – 4.31 (m, 2 H), 3.87 – 3.83 (m, 2 H), 3.74 –	0.629

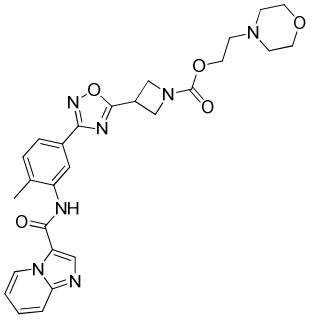
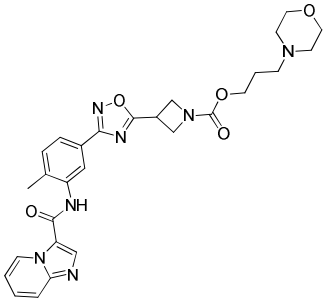
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		3.70 (m, 1 H), 3.53 – 3.47 (m, 1), 2.37 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	
F118		MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	0.936
F119		MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	0.434
F120		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.51–9.48 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.87 – 7.82 (m, 2 H), 7.67 – 7.63 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H), 5.48 – 5.43 (m, 1 H), 3.96 – 3.90 (m, 3 H), 3.18 – 3.06 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.30 (s, 9 H). MS *m/z* 525.40 $(M+1)^+$.	0.311
F121		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.11 (s, 1 H), 9.49 – 9.47 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.85 – 7.82 (m, 2 H), 7.61 – 7.57	0.205

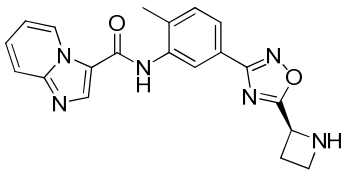
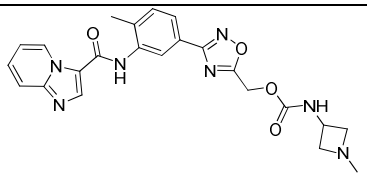
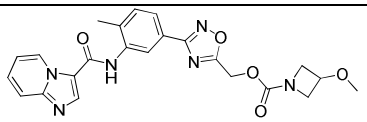
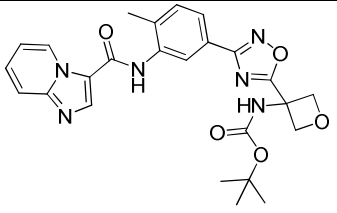
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 – 7.22 (m, 1 H), 4.97 – 4.93 (m, 1 H), 3.40 – 3.34 (m, 2 H), 2.94 – 2.68 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 425.40 $(M+1)^+$.	
F122		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.52 – (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.88 – 7.83 (m, 2 H), 7.68 – 7.63 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 – 7.27 (m, 1 H), 5.08 – 5.05 (m, 1 H), 3.94 – 3.89 (m, 2 H), 3.71 – 3.60 (m, 3 H), 3.26 – 3.19 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.296
F123		MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	0.527
F124		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),	0.426

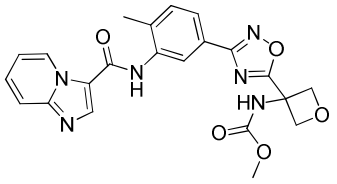
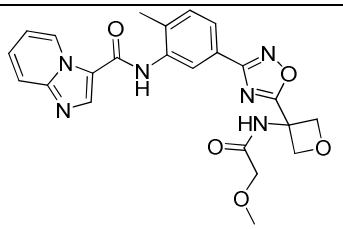
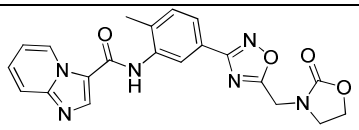
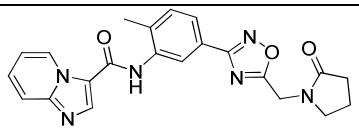
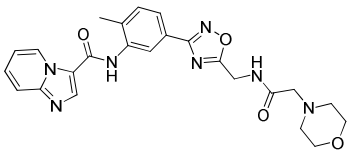
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	
F125		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H), 1H), 7.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 2H), 3.25 - 3.63 (m, 4H), 3.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).	0.426

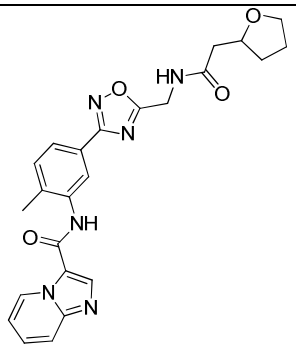
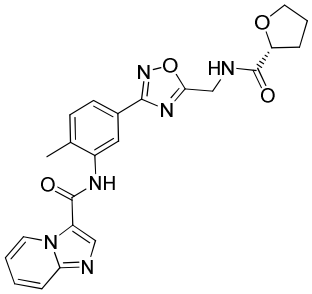
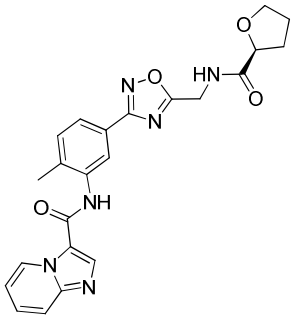
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 481.47 $(M+1)^+$.	
F126		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$- DMSO) δ 10.16 (s 1H), 9.52 (dt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),7.84 - 7.89 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 8.0, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t,d, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.11-4.34 (m,5H) , 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.76 – 0.81 (m, 2H), 0.57 – 0.62 (m, 2H). MS *m/z* 473.50 (M+1).	0.891
F127		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=6.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76- 7.91 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (d, *J*=6.9, 1H), 4.32 – 4.23 (m,2H), 4.14 – 4.08 (m, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.37 (s, 4H). MS *m/z* 477.48 $(M+1)^+$.	0.517

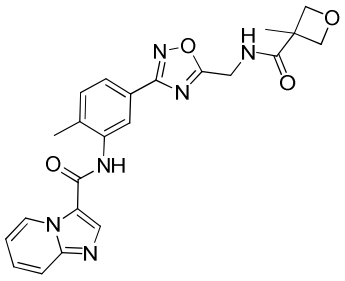
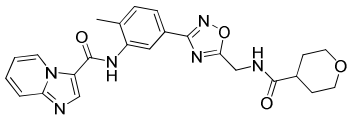
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F128		^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.52 (dd, *J*= 7.5, 1.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (dd, *J*= 6.3, 1.6 Hz 1H), 7.31 (m,1H), 4.12 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 3.98 (d, *J*= 10.7 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.5 (s, 3H). MS *m/z* 390.2 $(M+1)^+$.	0.14
F129		MS *m/z* 414.1 $(M+1)^+$.	0.31
F130		MS *m/z* 407.1 $(M+1)^+$.	0.127
F131		MS *m/z* 405.2 $(M+1)^+$.	0.738
F132		MS *m/z* 419.1 $(M+1)^+$.	0.283
F133		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 11.27 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 9.55 – 9.51 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 – 7.89 (m, 1 H),	0.138

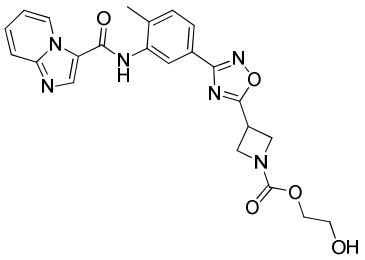
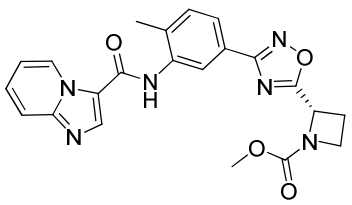
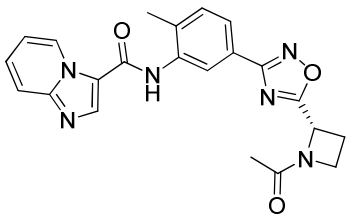
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		7.85 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.75 – 7.71 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 – 7.34 (m, 1 H), 4.37 – 4.32 (m, 5 H), 2.38 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H). MS *m/z* 554.59 $(M+1)^+$.	
F134		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=6.9, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.2, 1H), 7.23 (s, 1H),), 4.24 – 4.18 (m, 1 H), 4.16 – 4.12 (m, 2 H), 4.05 – 4.01 (m, 2 H),3.31- 3.38 (m, 12H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 532.56 $(M+1)^+$.	0.892
F135		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.12 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=7.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.6, 1H),), 7.93 – 7.83 (m, 2H),7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=8.1, 1H), 7.24 (t, *J*=6.9, 1H), , 4.24 – 4.18 (m, 1 H), 4.16 – 4.12 (m, 2 H),	0.75

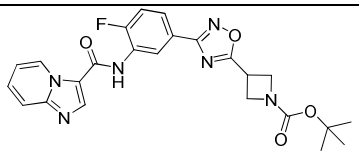
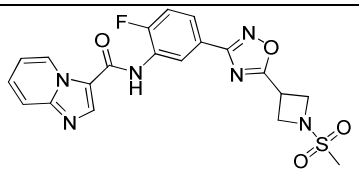
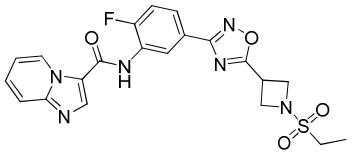
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		4.05 – 4.01 (m, 2 H),3.31- 3.38 (m, 14H), 2.37(s, 3H) 1.98 – 1.88 (m, 2H). MS *m/z* 546.59 $(M+1)^+$.	
F136		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ10.48 (s, 1H), 9.57 (d, *J*=7.0, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=9.0, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=8.1, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.96 – 5.80 (m,1H), 4.19 – 4.02 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). MS *m/z* 375.40 $(M+1)^+$.	0.543
F137		MS *m/z* 462.2 $(M+1)^+$.	0.792
F138		MS *m/z* 463.1 $(M+1)^+$.	0.27
F139		MS *m/z* 491.2 $(M+1)^+$.	0.139

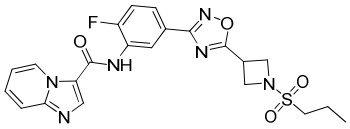
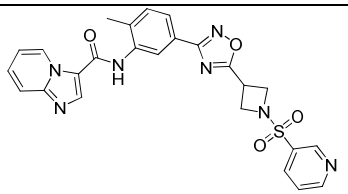
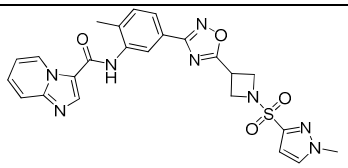
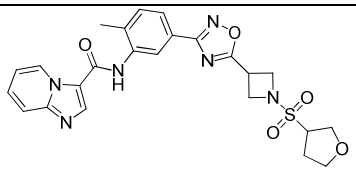
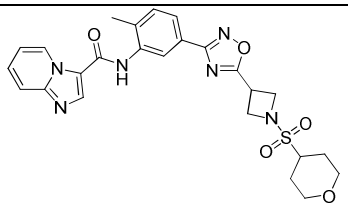
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F140		^{1}H NMR (400MHz, *CDCl$_3$*) δ 9.46 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz 1H),7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 449.0 $(M+1)^+$.	0.103
F141		MS *m/z* 463.1 $(M+1)^+$.	0.7
F142		MS *m/z* 419.41 $(M+1)^+$.	0.578
F143		MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	0.314
F144		^{1}H NMR (400MHz, *d$_6$*-DMSO) δ10.05 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=6.9, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=8.2, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.77 (d, *J*=5.7, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.4- 3.98 (m,10H), 2.37 (s,3H)	0.963

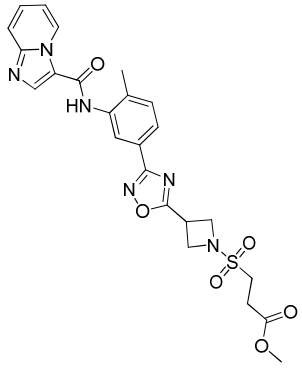
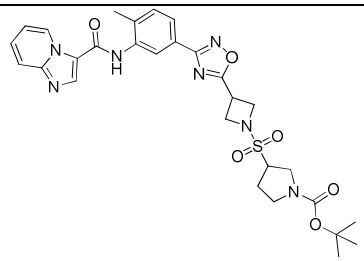
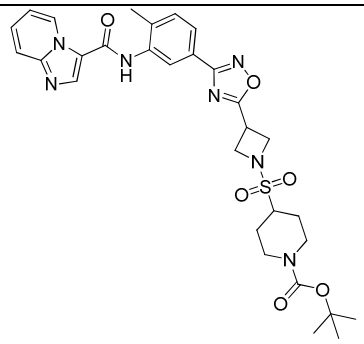
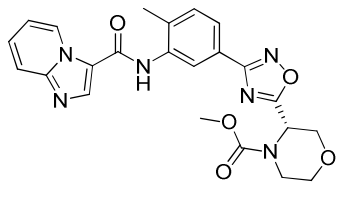
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 476.50 $(M+1)^+$.	
F145		MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.447
F146		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 4.62 (d, *J*=5.9,2H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.76 (m, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.187
F147		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 4.62 (d, *J*=5.9,2H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.80	0.232

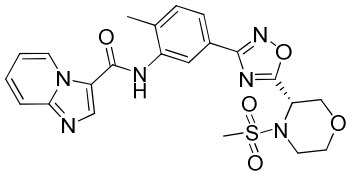
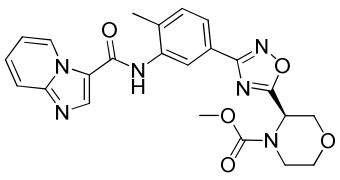
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.76 (m, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	
F148		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.14 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=7.0, 1H), 8.81 (t, *J*=5.7, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=1.7, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (t, *J*=6.9, 1H), 4.75 (d, *J*=5.9, 2H), 4.66 (d, *J*=5.9, 2H), 4.27- 4.34 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.15
F149		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.61 (d, *J*=5.7, 2H), 3.85 (t, *J*=5.7,2H), 3.32 (t, *J*=5.7, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.60- 1.71 (m, 4H).MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.684

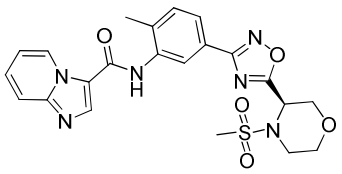
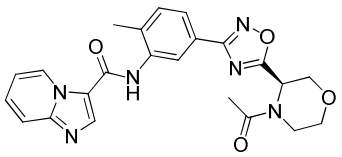
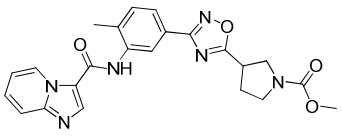
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F150		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.10 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.63 (d,*J*=5.7, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). MS *m/z* 463.46 (M+1)$^+$.	0.718
F151		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.18 (s, 1 H), 9.53 – 9.50 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.69 – 7.65 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 – 7.28 (m, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.79 – 2.68 (m, 1 H), 2.56 – 2.53 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H). MS *m/z* 433.43 (M+1)$^+$.	0.357
F152		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.17 (s, 1 H), 9.52 – 9.50 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.10 – 8.08 (m, 1 H), 7.88 – 7.83 (m, 2 H), 7.68 – 7.64 (m,	0.738

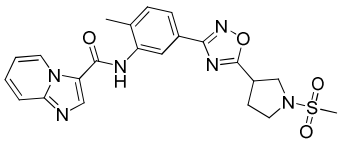
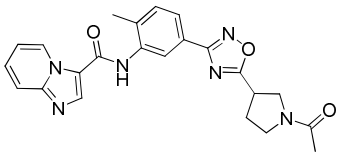
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1 H), 7.51 (d , J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 – 7.27 (m, 1 H), 5.52 – 5.48 (m, 1 H), 4.31 – 4.20 (m, 2 H), 3.97 – 3.93 (m, 1 H), 2.77 – 2.67 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H). MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	
F153		MS *m/z* 479.2 $(M+1)^+$.	0.997
F154		MS *m/z* 457.1 $(M+1)^+$.	0.472
F155		^{1}H NMR (400MHz, *$CDCl_3$*) δ 9.50 (d, J = 2 Hz 1H), 9.09 (dd, J = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z* 471.2 $(M+1)^+$.	0.12

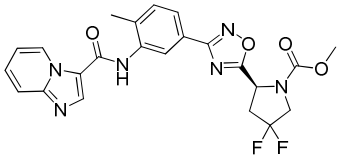
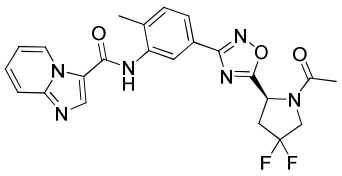
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F156		^{1}H NMR (400MHz, *CDCl$_3$*) δ 9.50 (m, 1H), 9.10 (dd, J = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.22(t, J = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* 485.2 $(M+1)^+$.	0.124
F157		MS *m/z* 516.2 $(M+1)^+$.	0.153
F158		MS *m/z* 519.2 $(M+1)^+$.	0.527
F159		MS *m/z* 509.2 $(M+1)^+$.	0.157
F160		MS *m/z* 523.2 $(M+1)^+$.	0.38

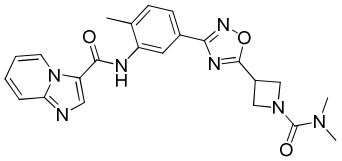
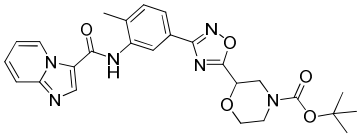
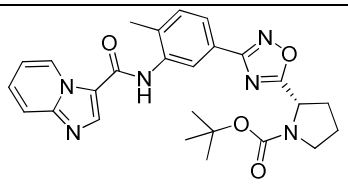
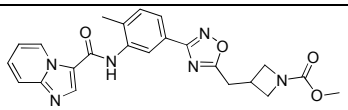
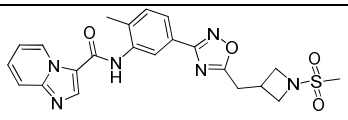
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F161		MS *m/z* 525.2 $(M+1)^+$.	0.145
F162		MS *m/z* 608.3 $(M+1)^+$.	0.249
F163		MS *m/z* 622.4 $(M+1)^+$.	0.185
F164		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.21 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.0, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.7, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=12.0, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.69 (m, 3H), 3.52 (m,	0.269

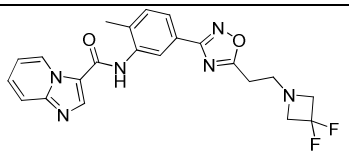
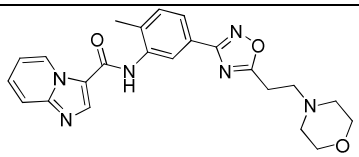
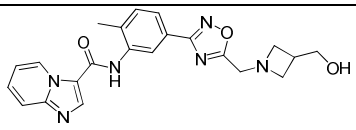
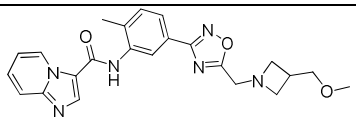
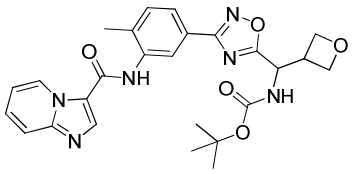
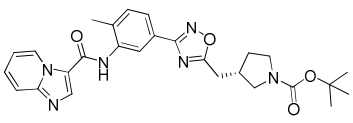
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1H), 3.39 – 3.11 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 464.46 $(M+1)^+$.	
F165		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.17 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.3, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.27 (t, *J*=6.9, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.31 (d, *J*=11.7, 1H), 3.89 (d,*J*=11.9, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 483.51 $(M+1)^+$.	0.362
F166		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.19 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (t, *J*=6.9, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=12.0, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.69 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.39 – 3.11 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.163

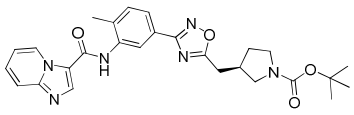
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F167		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.16 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=7.0, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, *J*= 9.3, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.27 (t, *J*=6.9, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.31 (d, *J*=11.7, 1H), 3.89 (d,*J*=11.9, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50 – 3.43(m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 483.51 $(M+1)^+$.	0.102
F168		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.23 (d, *J*=5.8, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.0, 1H), 7.31 (t, *J*=6.9, 1H), 5.61 (s,1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 3H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.358
F169		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7, 1H), 7.90 –	0.132

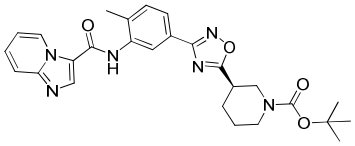
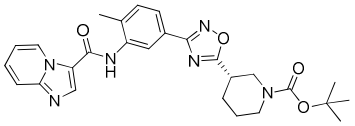
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (t, *J*=6.5, 1H), 3.88- 3.94 (m, 1H),3.74- 3.85 (m, 1H), 3.64- 3.71 (m, 1H), 3.54- 3.63 (m, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	
F170		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ10.14 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=1.7, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (t, *J*=6.9, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.74- 3.85 (m, 1H), 3.51- 3.55 (m, 1H), 3.41- 3.45 (m 2H), 2.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H). MS *m/z* 467.51 $(M+1)^+$.	0.137
F171		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ10.21 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=6.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=1.6, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.4, 24.5, 2H), 7.71 (t, *J*=8.0, 1H), 7.51 (d, *J*=7.9,	0.24

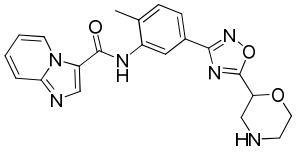
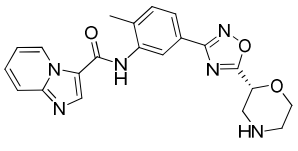
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1H), 7.33 (t, *J*=6.9, 1H), 3.34- 4.02 (m, 6H),2.37 (s, 4H), 1.97 (s, 3H). MS *m/z* 431.46 $(M+1)^+$.	
F172		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=1.6, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H),7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 5.54 (s,1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.61- 3.71 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 483.44 $(M+1)^+$.	0.122
F173		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ10.19 (d, *J*=11.4, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.6, 1H), 5.51- 5.60 (m 1H), 4.20- 4.29 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.71- 2.91 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.01- 2.09 (m, 3H). MS *m/z* 467.44 $(M+1)^+$.	0.212

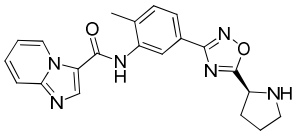
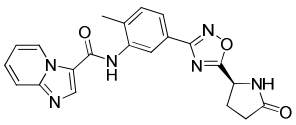
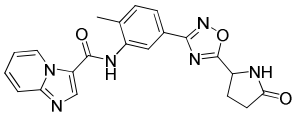
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F174		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.3, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.32 (t, *J*=7.9, 2H), 4.16 (d, *J*=5.6, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 446.47 $(M+1)^+$.	0.831
F175		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (t, *J*=8.1, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.03-5.10 (m, 1H), 3.28 – 3.84 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.728
F176		MS *m/z* 489.54 $(M+1)^+$.	0.452
F177		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.398
F178		MS *m/z* 467.1 $(M+1)^+$.	0.476

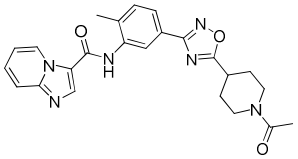
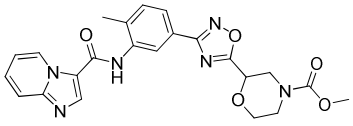
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F179		MS *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.	0.119
F180		MS *m/z* 433.1 $(M+1)^+$.	0.169
F181		MS *m/z* 419.1 $(M+1)^+$.	0.337
F182		MS *m/z* 433.1 $(M+1)^+$.	0.259
F183		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.15 (s, 1 H), 9.51 – 9348 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91 – 7.88 (m, 1 H), 7.87 – 7.84 (m, 1 H), 7.81 – 7.79 (m, 1 H), 7.66 – 7.62 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.32 – 5.27 (m, 1 H), 4.71 – 4.65 (m, 2 H), 4.51 – 4.44 (m, 2 H),3.58 – 3.52 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.454
F184		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.53 – 9.51 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H),	0.496

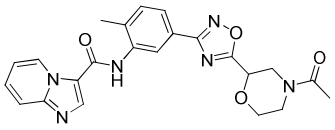
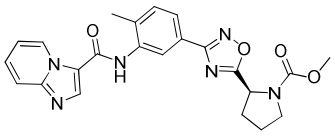
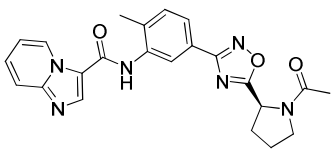
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		8.07 – 8.06 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 – 7.82 (m, 1 H), 7.73 – 7.68 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 – 7.31 (m, 1 H), 3.56 – 3.52 (m, 1 H), 3.40 – 3.34 (m, 1 H), 3.26 – 3.17 (m, 1 H), 3.14 – 3.12 (m, 2 H), 3.04 – 2.98 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.09 – 2.01 (m, 1 H), 1.70 – 1.61 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	
F185		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.53 – 9.51 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.07 – 8.06 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 – 7.82 (m, 1 H), 7.72 – 7.67 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 – 7.30 (m, 1 H), 3.56 – 3.52 (m, 1 H), 3.40 – 3.34 (m,1 H), 3.26 – 3.17 (m, 1 H), 3.14 – 3.12 (m, 2 H), 3.04 – 2.98 (m, 1 H), 2.71 – 2.62 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.08 – 2.02 (m,1 H), 1.70 – 1.61 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H).	0.452

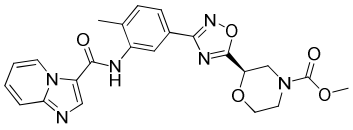
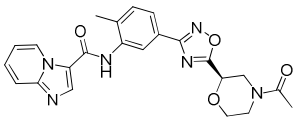
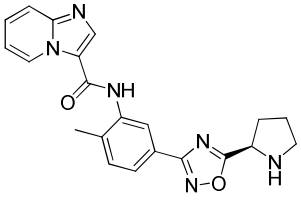
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	
F186		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.53 – 9.51 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.90 – 7.87 (m, 1 H), 7.83 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 – 7.30 (m, 1 H), 3.72 – 3.62 (m, 1 H), 3.29 – 3.21 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.15 – 2.07 (m, 1 H), 1.98 – 1.87 (m, 1 H), 1.79 – 1.75 (m, 1 H), 1.55 – 1.48 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	0.291
F187		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 9.53 – 9.50 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.90 – 7.87 (m, 1 H), 7.83 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 – 7.30 (m, 1 H), 3.67 – 3.46 (m, 1 H), 3.30 – 3.27 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.18 – 2.09 (m, 1 H), 1.98 – 1.87 (m,	0.32

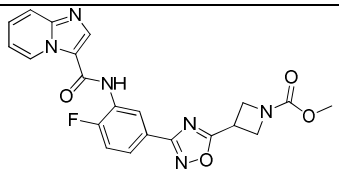
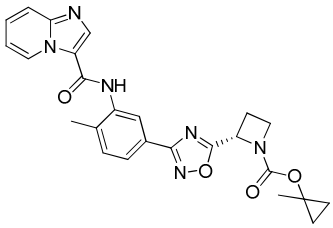
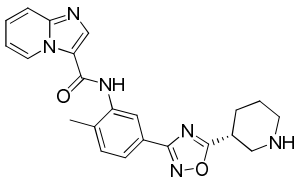
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1 H), 1.79 – 1.75 (m, 1 H), 1.55 – 1.49 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	
F188		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.48 (d, J=7.0, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9, 2H), 7.73 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.1, 1H), 7.25 (d, J=6.9, 1H), 5.33 (t, J=7.0, 1H), 4.10- 4.15 (m, 2H), 3.91- 4.01 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	0.399
F189		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=1.7, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2, 1H), 7.27 (t, *J*=6.9, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=12.9, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 1H), 3.30 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H).	0.824

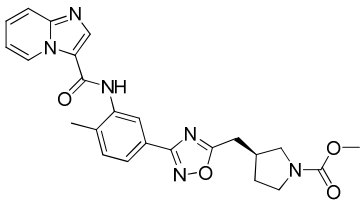
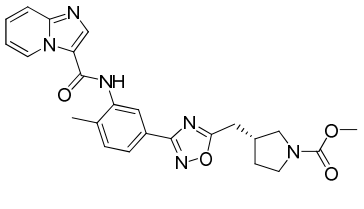
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	
F190		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=6.9, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (t, *J*=9.1, 2H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=7.0, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.01- 2.15 (m, 2H). MS *m/z* 389.42 $(M+1)^+$.	0.476
F191		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.15 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=7.0, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (t, *J*=9.1, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 – 5.03 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21- 2.38 (m, 3H). MS *m/z* 403.41 $(M+1)^+$.	0.465
F192		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.0, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H),7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (s,	0.672

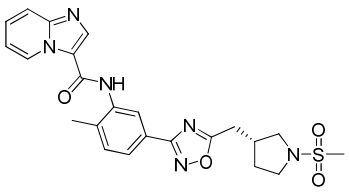
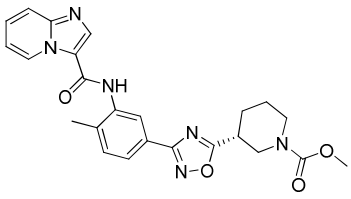
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1H), 5.12 (s, 1H), 2.72 – 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 – 2.20 (m, 2H).MS *m/z* 403.41 $(M+1)^+$.	
F193		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.0, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 3.36- 3.41 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.96 – 2.78 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 1H). MS *m/z* 445.49 $(M+1)^+$.	0.354
F194		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*=7.2, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (t, *J*=7.2, 1H), 5.01- 5.11 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.105

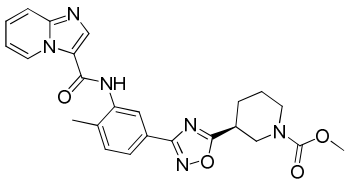
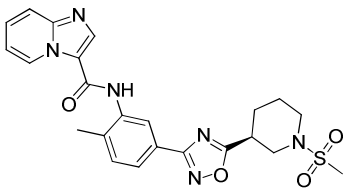
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F195		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.12 (s, 1H), 9.57 – 9.44 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.0, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.19 – 4.96 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.34 – 3.10 (m, 3H), 2.38 (s,3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.566
F196		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (t, *J*=7.6, 2H), 5.31 – 5.15 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (br s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.475
F197		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.14 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H),7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 1.87 (m,	0.46

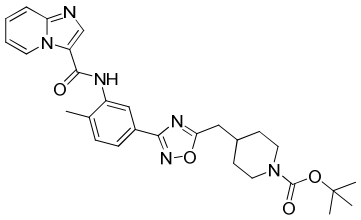
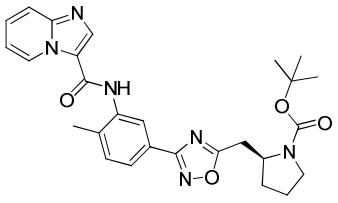
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		6H). MS *m/z* 431.46 $(M+1)^+$.	
F198		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*=7.2, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (t, *J*=7.2, 1H), 5.01- 5.11 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.142
F199		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.12 (s, 1H), 9.57 – 9.44 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.0, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.19 – 4.96 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.34 – 3.10 (m, 3H), 2.38 (s,3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.509
F200		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.46 (d, J=6.9, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (t, J=9.1, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.53	0.395

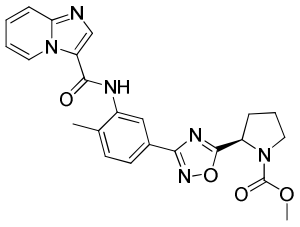
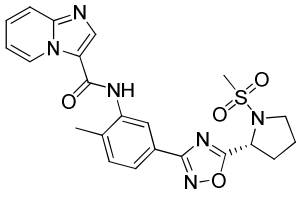
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.25 – 5.10 (m, 1H), 3.49 – 3.30 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 2.01- 2.14 (m, 2H). MS *m/z* 389.42 $(M+1)^+$.	
F201		MS *m/z* 437.2 $(M+1)^+$.	0.443
F202		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 – 7.77 (m, 2H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 5.51- 5.63 (m,1H), 4.03 (s, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.91 – 0.70 (m, 1H), 0.56 (s, 3H). MS *m/z* 473.50 $(M+1)^+$.	0.208
F203		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.11 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=7.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=1.6, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.25 (t, *J*=6.4, 1H), 3.61- 3.74 (m, 1H), 3.51- 3.58 (m, 1H), 3.29-	0.826

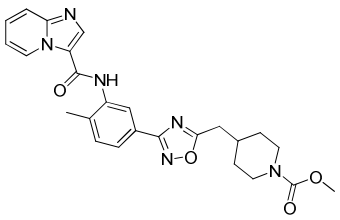
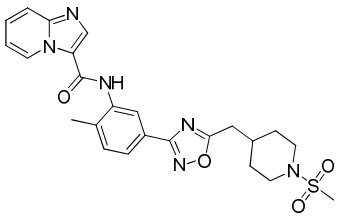
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		3.38 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.81- 1.92 (m, 4H). MS *m/z* 403.45 $(M+1)^+$.	
F204		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.22 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=6.9, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.34 (t, *J*=6.9, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.10- 3.21 (m, 2H), 3.08 (t, *J*=7.2, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.69 (s, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.2
F205		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=6.9, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.34 (t, *J*=6.9, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.10- 3.21 (m, 2H), 3.08	0.284

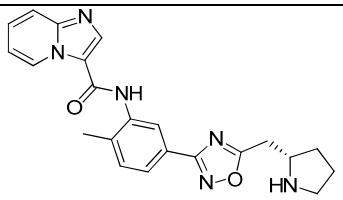
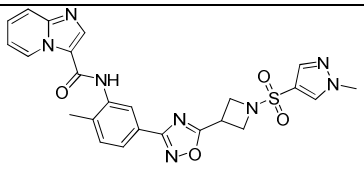
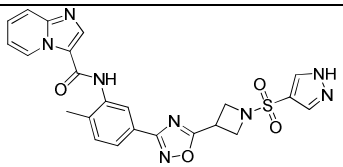
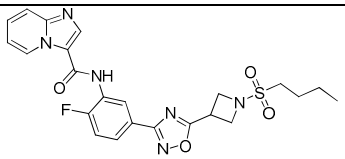
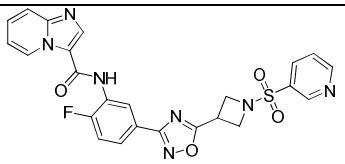
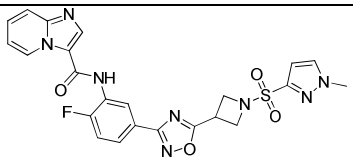
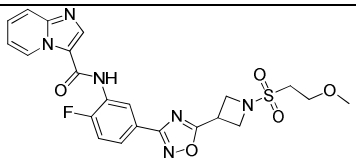
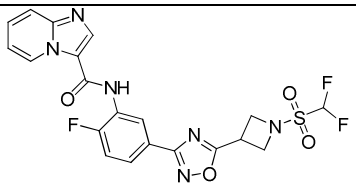
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		(t, *J*=7.2, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.69 (s, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	
F206		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.21 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.0, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.7, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0, 1H), 7.84 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.33 (t, *J*=6.9, 1H), 3.51- 3.54 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.11- 3.19 (m, 2H), 3.00- 3.08 (m, *J*=8.0, 10.0, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11- 2.21 (m, 1H), 1.62- 1.74 (m, 1H). MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	0.169
F207		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.59 (s, 3H),	0.141

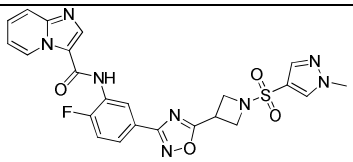
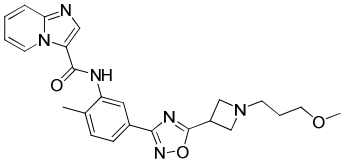
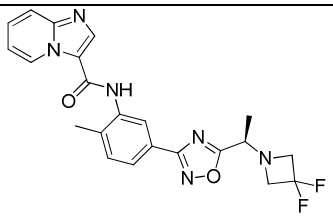
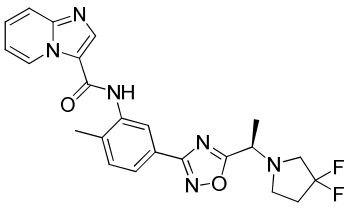
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	
F208		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.134
F209		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.52 (dd, J=3.5, 4.5, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.7, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1, 1H), 7.32 (dd, J=5.9, 6.9, 1H), 3.84 (d, J= 11.7, 1H), 3.49 –	0.148

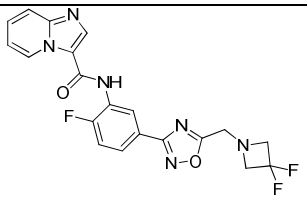
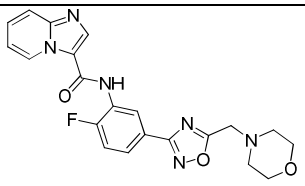
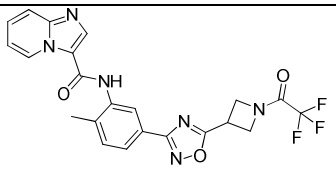
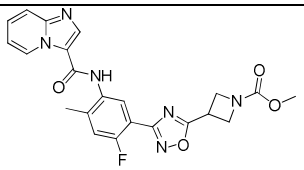
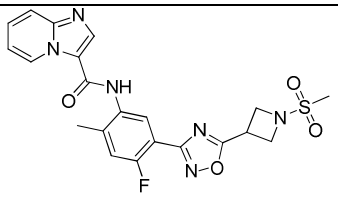
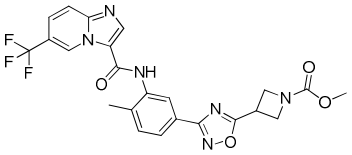
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		3.41 (m, 2H), 3.18- 3.29 (m, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.70- 1.94 (m, 3H). MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	
F210		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.13 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=7.0, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=1.7, 1H), 7.83 (d, *J*=9.0, 1H), 7.76 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (t, *J*=6.9, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.91 (d, *J*=7.0, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.88- 2.01 (m, 1H), 1.61 (d, *J*=11.1, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.02- 1.15 (m, 2H). MS *m/z* 517.59 $(M+1)^+$.	0.71
F211		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.21 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=6.9, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.1, 1H), 7.83 (d, *J*=7.8, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.0, 1H), 7.33 (t, *J*=6.6, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.33 – 3.11 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.01 br (s,	0.106

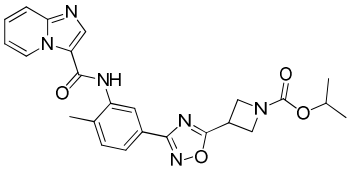
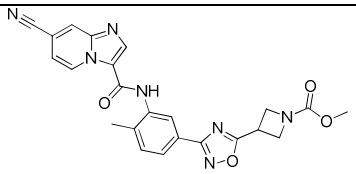
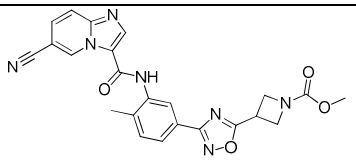
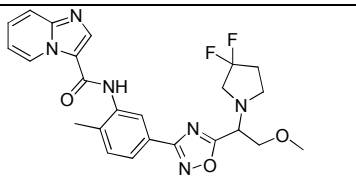
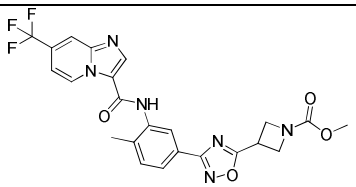
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		1H), 1.81 (br s, 3H), 1.33 (s, 9H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	
F212		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ10.16 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 3.65- 3.89 (m,5 H), 2.36 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.81- 1.85 (m, 1H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.17
F213		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ10.10 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=6.9, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.7, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.64 – 7.46 (m, 2H), 7.22 (t, *J*=6.9, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 3.08 (s,3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 1.96 (m, 3H), 1.25 (q, *J*=6.7, 4H). MS *m/z* 467.51 $(M+1)^+$.	0.137

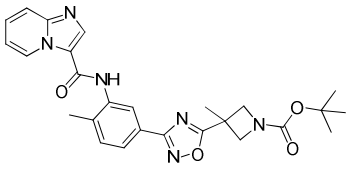
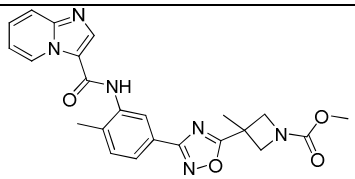
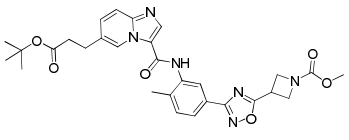
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F214		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.19 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.0, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 2H),7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.32 (t,*J*=6.4, 1H), 3.95 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.98 (d, *J*=7.1, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (br s, 1H), 1.70 (d, *J*=12.1, 2H), 1.19 (q, *J*= 12.1, 2H). MS *m/z* 475.51 $(M+1)^+$.	0.142
F215		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (d, J=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.7, 1H), 7.88 (d, J=9.0, 1H), 7.83 (dd, J=1.7, 7.9, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1, 1H), 7.31 (t, J=6.5, 1H), 3.55 (d, J=11.9, 2H), 3.03 (d, J=7.1, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.45- 2.59 (m,2H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (br s, 1H), 1.81 (d, J=10.9, 2H), 1.29 (q, *J*=10.9, 2H). MS *m/z* 495.57 $(M+1)^+$.	0.175

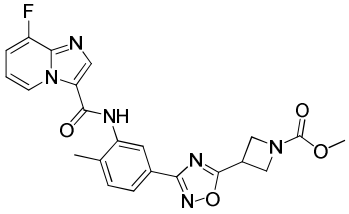
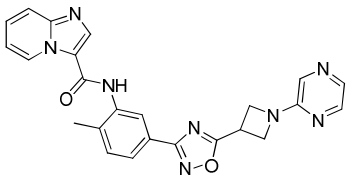
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F216		MS *m/z* 403.45 $(M+1)^+$.	0.519
F217		MS *m/z* 519.2 $(M+1)^+$.	0.173
F218		MS *m/z* 505.1 $(M+1)^+$.	0.155
F219		MS *m/z* 499.2 $(M+1)^+$.	0.158
F220		MS *m/z* 520.2 $(M+1)^+$.	0.69
F221		MS *m/z* 523.0 $(M+1)^+$.	0.851
F222		MS *m/z* 501.0 $(M+1)^+$.	0.376
F223		MS *m/z* 493.1 $(M+1)^+$.	0.151

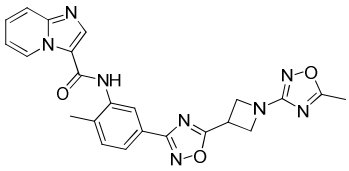
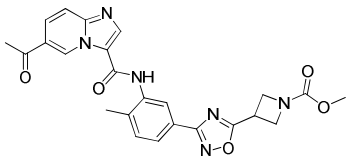
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F224		MS *m/z* 523.2 $(M+1)^+$.	0.854
F225		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.18 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=6.9, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.31 (t, *J*=6.9, 1H), 4.44 - 4.69 (m, 7H), 3.27-3.38 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.38 (s,3H), 1.70- 1.80 (m, 2H). MS *m/z* 447.50 $(M+1)^+$.	0.239
F226		MS *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.	0.112
F227		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ9.47 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.14 (q, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.06 (t, *J*= 13.2 Hz , 2H), 2.85 (m, 2H), 2.37 (s,	0.119

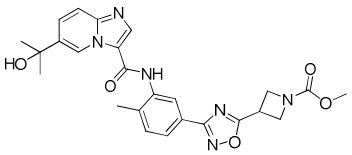
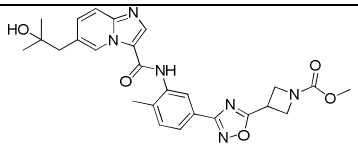
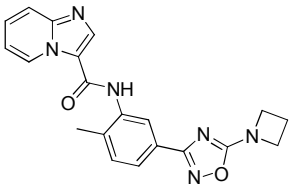
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		3H), 2.22 (m, 2H), 1.54 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* 453.0 $(M+1)^+$.	
F228		MS *m/z* 429.1 $(M+1)^+$.	0.341
F229		MS *m/z* 423.1 $(M+1)^+$.	0.245
F230		MS *m/z* 471.2 $(M+1)^+$.	0.217
F231		MS *m/z* 451.1 $(M+1)^+$.	0.439
F232		MS *m/z* 471.1 $(M+1)^+$.	0.489
F233		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ10.27 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=1.6, 1H), 8.01 (d, *J*=9.5, 1H), 7.86 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H), 7.79 (dd, *J*=1.9, 9.5, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 4.39- 4.10 (m,	0.218

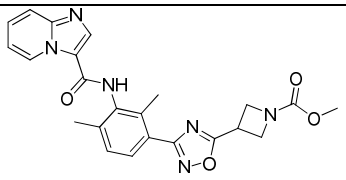
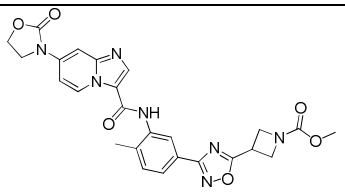
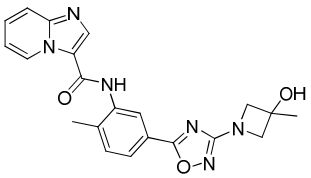
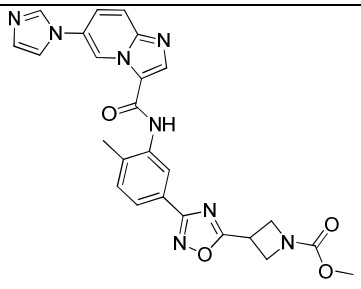
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		6H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	
F234		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ10.17 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.0, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=1.6, 1H), 7.86 (dd, *J*=5.8, 13.8, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (t, *J*=6.9, 1H), 4.77 (dt,*J*=6.3, 12.5, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (dd, *J*=5.3, 8.6, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.18 (d, *J*=6.3, 6H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.245
F235		MS *m/z* 458.1 $(M+1)^+$.	0.181
F236		MS *m/z* 457.9 $(M+1)^+$.	0.103
F237		MS *m/z* 483.2 $(M+1)^+$.	0.109
F238		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.25 (s, 1 H), 9.64 – 9.61 (m, 1 H), 9.75 (s, 1 H),	0.13

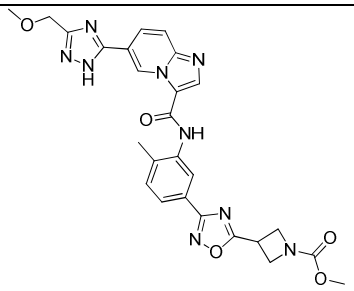
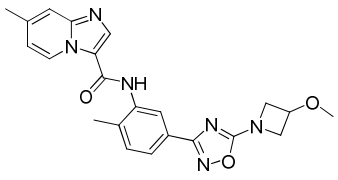
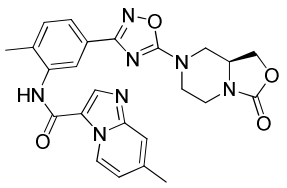
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		8.33 – 8.30 (m, 1 H), 8.10 (dd, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1 H), 4.40 – 4.33 (m, 2 H), 4.31 – 4.25 (m, 1 H), 4.22 – 4.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	
F239		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.45 (td, *J* = 1.2, 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.8, 1.2, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.18 (dt, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.831
F240		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.249
F241		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.10 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.10 (d,	0.115

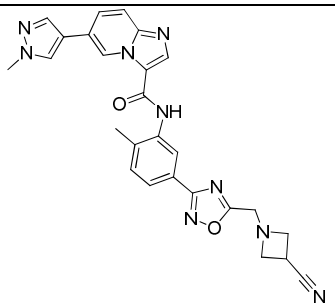
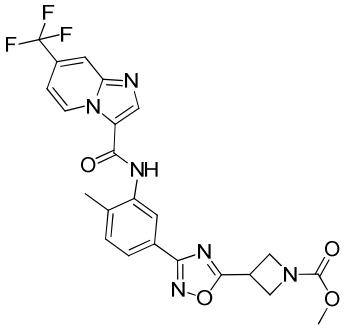
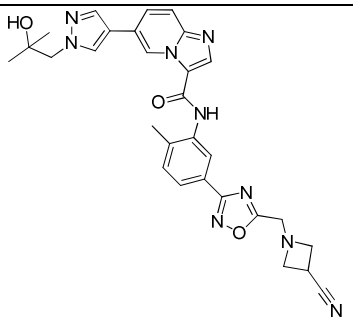
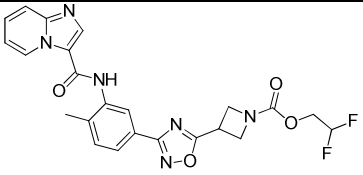
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		J = 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.38 – 4.33 (m, 2 H), 4.31 – 4.25 (m, 1 H), 4.21 – 4.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). MS *m/z* 561.24 $(M+1)^+$.	
F242		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.18 (s, 1 H), 9.29 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 – 7.43 (m, 1 H), 4.38 – 4.36 (m, 2 H), 4.31 – 4.24 (m, 1 H), 4.22 – 4.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z*451.15 $(M+1)^+$.	0.812
F243		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.11 (s, 1 H), 9.50 – 9.47 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.10 – 8.09 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8	0.31

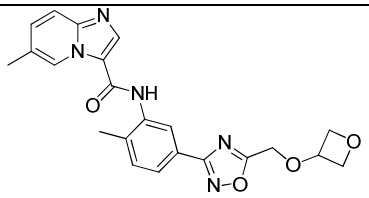
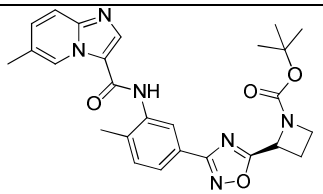
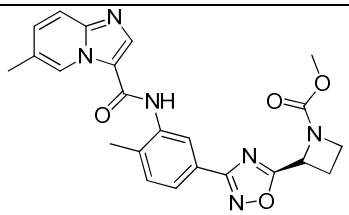
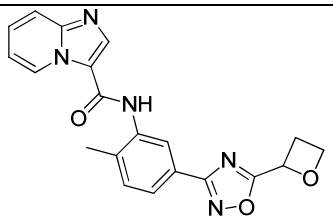
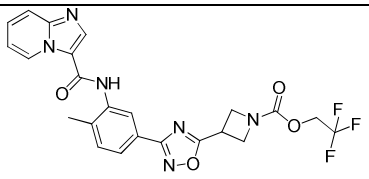
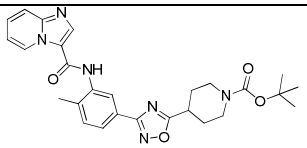
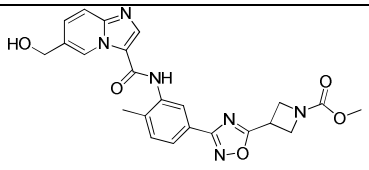
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		Hz, 1 H), 7.86 – 7.82 (m, 2 H), 7.63 – 7.59 (m, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.27 – 7.23 (m, 1 H), 4.54 – 4.44 (m, 3 H), 4.36 – 4.33 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 453.17 $(M+1)^+$.	
F244		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.52 – 9.49 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.88 – 7.84 (m, 2 H), 7.68 – 7.63 (m, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H), 4.48 – 4.41 (m, 3 H), 4.27 – 4.24 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 457.17 $(M+1)^+$.	0.176
F245		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 10.13 – 10.12 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1 H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s,3H). MS *m/z* 474.17 $(M+1)^+$.	0.178

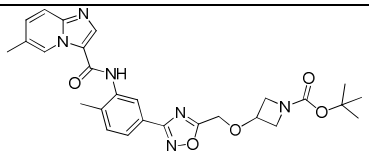
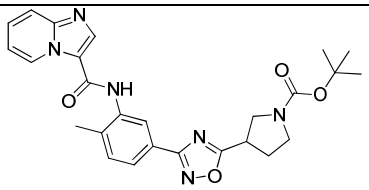
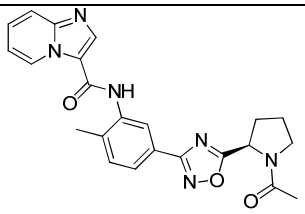
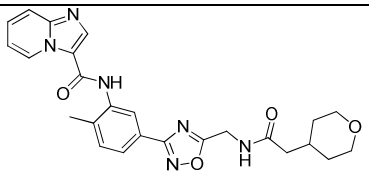
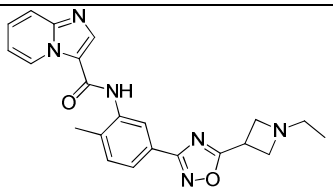
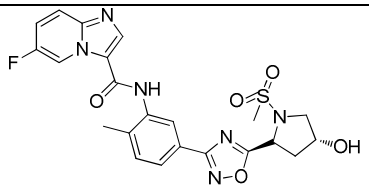
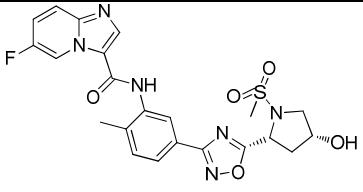
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F246		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). MS *m/z* 490.20 $(M+1)^+$.	0.317
F247		MS *m/z* 505.1 $(M+1)^+$.	0.328
F248		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z*	0.132

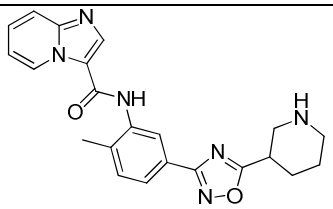
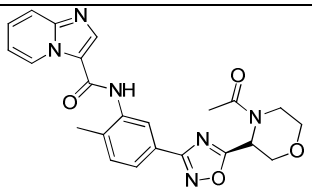
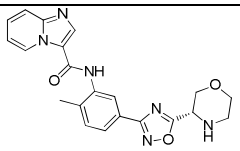
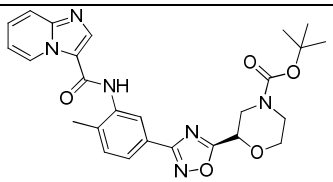
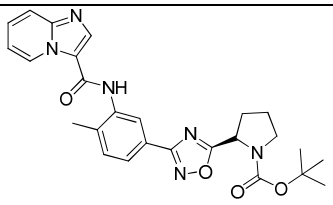
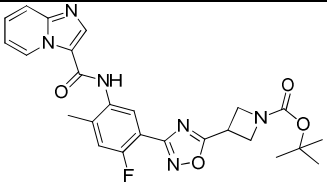
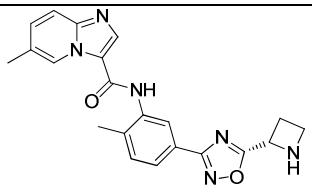
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		374.15 $(M+1)^+$.	
F249		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.426
F250		MS *m/z* 518.1 $(M+1)^+$.	0.114
F251		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.66 –7.62 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 –7.26 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). MS *m/z* 404.16 $(M+1)^+$.	0.157
F252		MS *m/z* 498.7 $(M+1)^+$.	0.421

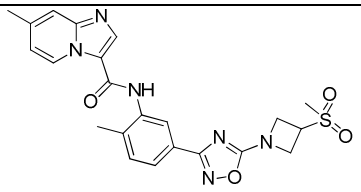
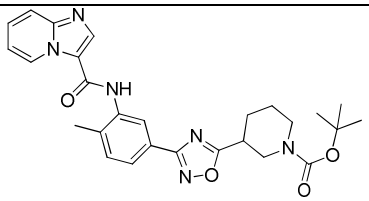
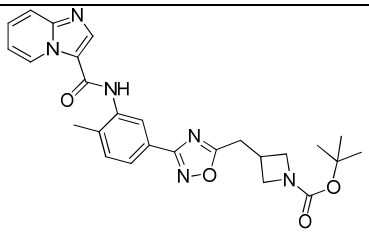
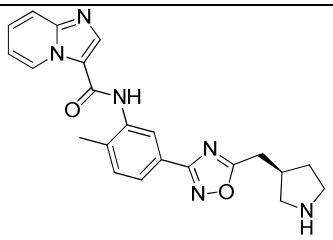
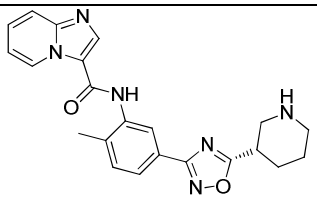
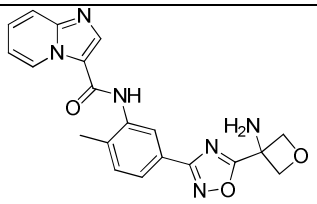
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F253		MS *m/z* 543.7 $(M+1)^+$.	0.215
F254		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.33 – 9.31 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.45 –4.38 (m, 3H), 4.10 –4.06 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS *m/z* 418.18 $(M+1)^+$.	0.111
F255		^{1}H NMR (400MHz, *d*$_6$-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.32 – 9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.43 –4.38 (m, 1H), 4.25 –4.21 (m, 1H), 4.06 –4.00 (m, 3H), 3.70 –3.67 (m, 1H), 3.23	0.129

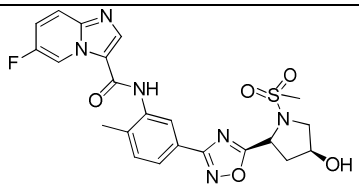
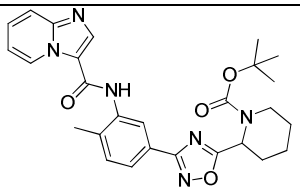
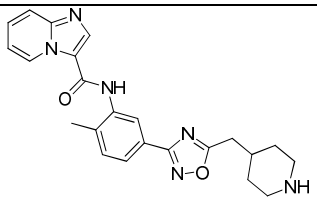
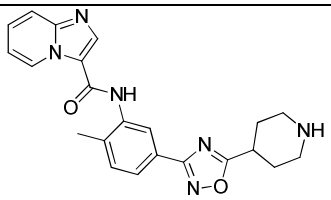
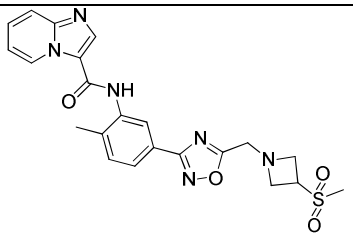
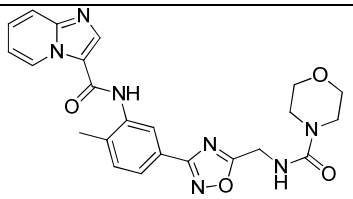
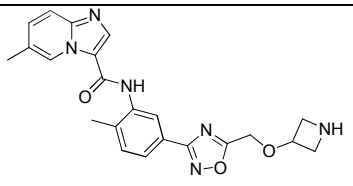
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
		–3.16 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 473.18 $(M+1)^+$.	
F256		MS *m/z* 494.2 $(M+1)^+$.	0.106
F257		MS *m/z* 501.14 $(M+1)^+$.	0.13
F258		MS *m/z* 552.24 $(M+1)^+$.	0.146
F259		MS *m/z* 483.15 $(M+1)^+$.	0.177

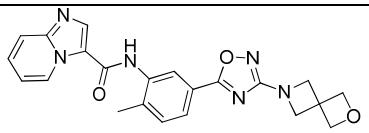
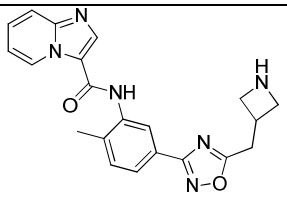
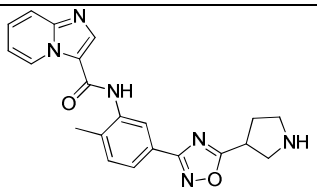
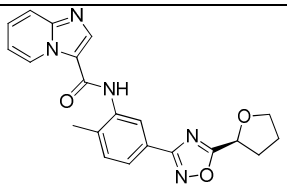
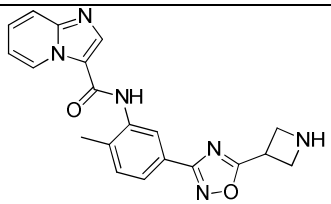
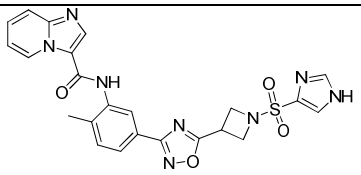
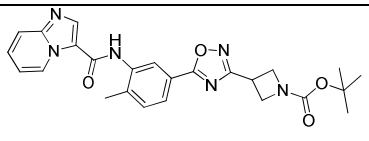
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F260		MS *m/z* 420.17 $(M+1)^+$.	0.205
F261		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	0.291
F262		MS *m/z* 447.17 $(M+1)^+$.	0.309
F263		MS *m/z* 376.13 $(M+1)^+$.	0.35
F264		MS *m/z* 501.14 $(M+1)^+$.	0.438
F265		MS *m/z* 503.24 $(M+1)^+$.	0.505
F266		MS *m/z* 463.16 $(M+1)^+$.	0.523

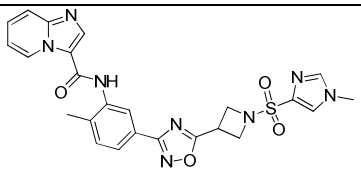
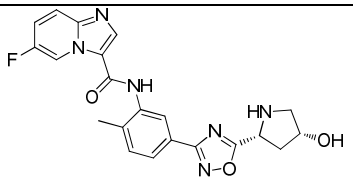
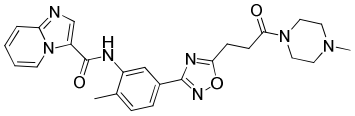
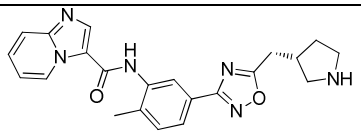
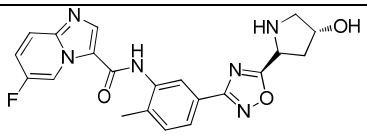
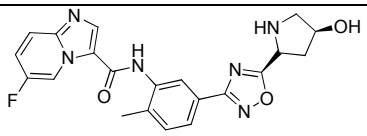
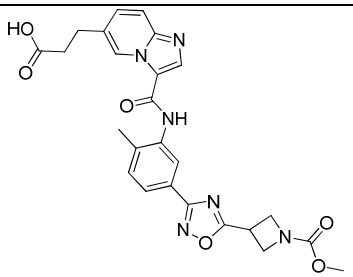
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F267		MS *m/z* 519.23 $(M+1)^+$.	0.65
F268		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	0.912
F269		MS *m/z* 431.17 $(M+1)^+$.	1.012
F270		MS *m/z* 475.2$(M+1)^+$.	1.038
F271		MS *m/z* 403.18$(M+1)^+$.	1.12
F272		MS *m/z* 501.13 $(M+1)^+$.	1.139
F273		MS *m/z* 501.13 $(M+1)^+$.	1.168

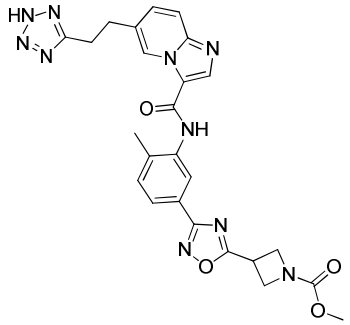
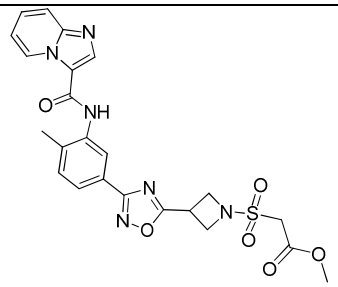
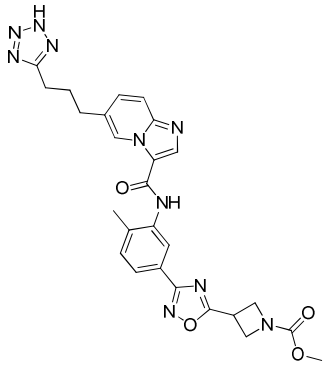
No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F274		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.204
F275		MS *m/z* 447.18 $(M+1)^+$.	1.233
F276		MS *m/z* 405.17 $(M+1)^+$.	1.243
F277		MS *m/z* 505.21 $(M+1)^+$.	1.247
F278		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	1.278
F279		MS *m/z* 493.19 $(M+1)^+$.	1.284
F280		MS *m/z* 389.15 $(M+1)^+$.	1.309

No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F281		MS *m/z* 467.15 $(M+1)^+$.	1.373
F282		MS *m/z* 503.24 $(M+1)^+$.	1.6*
F283		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	1.633
F284		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.649
F285		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.673
F286		MS *m/z* 391.14 $(M+1)^+$.	1.681

No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F287		MS *m/z* 501.13 $(M+1)^+$.	1.681
F288		MS *m/z* 503.24 $(M+1)^+$.	1.78*
F289		MS *m/z* 417.19 $(M+1)^+$.	1.884
F290		MS *m/z* 403.19 $(M+1)^+$.	1.887
F291		MS *m/z* 467.15 $(M+1)^+$.	1.921
F292		MS *m/z* 462.18 $(M+1)^+$.	1.934
F293		MS *m/z* 419.17 $(M+1)^+$.	2.153

No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F294		MS *m/z* 417.17 $(M+1)^+$.	2.201
F295		MS *m/z* 389.17 $(M+1)^+$.	2.203
F296		MS *m/z* 389.17 $(M+1)^+$.	2.443
F297		MS *m/z* 390.15 $(M+1)^+$.	2.79
F298		MS *m/z* 375.16 $(M+1)^+$.	2.857
F299		MS *m/z* 505.14 $(M+1)^+$.	3.52
F300		MS *m/z* 475.2 $(M+1)^+$.	3.56

No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F301		MS *m/z* 519.16 $(M+1)^+$.	3.97
F302		MS *m/z* 423.15 $(M+1)^+$.	4.33
F303		MS *m/z* 474.21 $(M+1)^+$.	4.64
F304		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	5.23
F305		MS *m/z* 423.15 $(M+1)^+$.	8.08
F306		MS *m/z* 423.15 $(M+1)^+$.	8.37
F307		MS *m/z* 505.17 $(M+1)^+$.	>10

No. de Compuesto	Estructura	Datos Fisicos	c- kit (Mo7e) µM
F308		MS *m/z* 529.21 $(M+1)^+$.	>10
F309		MS *m/z* 511.14 $(M+1)^+$.	>10
F310		MS *m/z* 543.21 $(M+1)^+$.	>10

*** FBS al 20% en lugar de FBS al 1%**

Ensayos

Los compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) proporcionados en la presente fueron ensayados para medir su capacidad para inhibir quinasas c- kit y PDGFR utilizando el ensayo apropiado descrito a continuación:la inhibición de c- Kit se evaluó utilizando el ensayo de proliferación de células Mo7e, y la inhibición de PDGFR se evaluó mediante el ensayo de

proliferación de células murinas A10 y el ensayo de proliferación de células humanas TG/HA-VSMC.

Ensayo de Proliferación de Células Mo7e

Los compuestos de la Tabla 1 y Tabla 2 se ensayaron para determinar la inhibición de la proliferación dependiente SCF utilizando células humanas Mo7e que endógenamente expresan c-kit en un formato de 384 pozos. Compuestos de ensayo diluidos tres veces de manera serial (Cmax = 10 mM) se evaluaron para determinar su actividad antiproliferativa de células Mo7e estimuladas con SCF recombinante humano. Después de 48 horas de incubación a 37 ° C, la viabilidad celular se midió mediante la adición de 25 ul de CellTiter Glo (Promega) a las células y la luminiscencia se midió mediante una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).

Ensayo de Proliferación de Células Murinas A10

Células murinas A10 (ATCC) se resuspendieron en DMEM suplementado con FBS al 1% ó FBS al 20% y 10 ng/mL de PDGF- BB recombinante de rata a 20.000 células/mL. Las células fueron alicuotadas en placas de 384 pozos a 50 µL/pozo y se incubaron durante 4 horas a 37 °C. Se agregó 0.5 µL del compuesto de ensayo diluido serialmente tres veces en DMSO a cada pozo. Las placas se devolvieron al incubador durante otras 68 horas. Se agregó 25 µLde CellTiter- Glo (Promega) a cada pozo y las placas se incubaron sobre el mesón durante 15 minutos. Luego la luminiscencia fue leida utilizando una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).

Ensayo de Proliferación de Células Humanas TG/HA- VSMC

Se resuspendieron células humanas TG/HA- VSMC (ATCC) en DMEM suplementado con FBS al 1% y 30 ng/mLde PDGF- BB recombinante humano en 60.000 células/mL. Las células fueron alicuotadas en placas de 384 pozos a 50 µL/pozo y se incubaron durante 4 horas a 37 °C. Se agregó 0,5 µL de compuesto de ensayo diluido de manera serial tres veces en DMSO a cada pozo. Las placas se devolvieron al incubador durante otras 68 horas. Se agregó 25 µL de CellTiter- Glo (Promega) a cada pozo y las placas se incubaron sobre el mesón durante 15 minutos. Luego la luminiscencia fue leida con una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).

Algunos Resultados de Ensayos

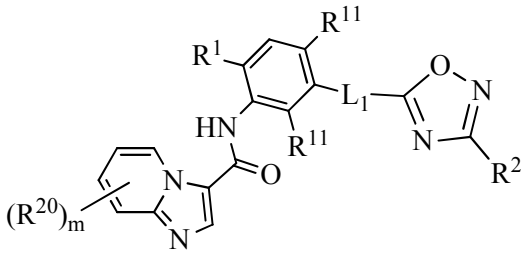
Varioscompuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por los ensayos descritos en este documento y se presentan en la Tabla 1 y Tabla 2. El valor IC_{50} se da como la concentración del compuesto de ensayo en cuestión que provocan una respuesta a medio camino entre la línea de base y las respuestas máximas.Ciertos compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) que tienen CI_{50} específica para valores de inhibición de c- kit menores o iguales a 100 nM se enumeran en la Tabla 1, mientras que ciertos compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) que tienen IC_{50} específica para valores de inhibición de c- kit superiores a 100 nM se listan en la Tabla 2.

En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50}para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nM a 1 mM. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50}para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nm a 500 nm. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50} para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nM a 200 nM. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC50 para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nm a 100 nm. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50}para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nm a 50 nm. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50}para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nM a 25 nM. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC50 para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nm a 10 nm. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50} para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nM a 5 nM. En otras realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) o la fórmula (II) tienen valores de IC_{50}para la inhibición de c- kit en el rango de 1 nM a 2,5 nM.

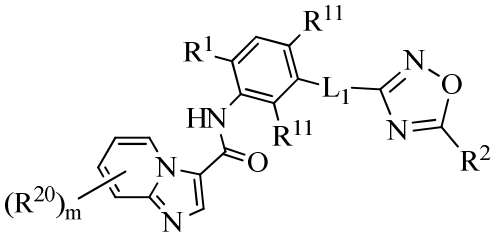
Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en la presente son sólo para efectos ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y el alcance de la las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula (I) ó la Fórmula (II), ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I)



Fórmula (II)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

ó m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_1 es un enlace, - NH- ó - C(O)NH- ;

L_2 es - $(CR^9_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$- , - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquil halo, -

CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C_1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N u O ó un C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4

heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, un tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4-a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, sustituido C_3- C_8cicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

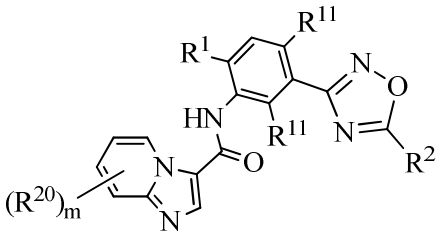
en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes

independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

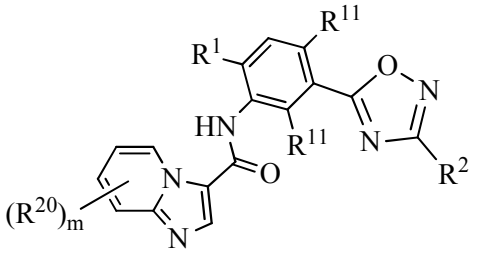
t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

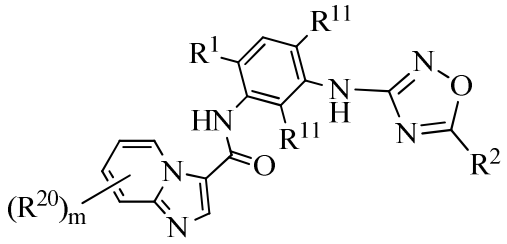
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) ó Fórmula (IIb):



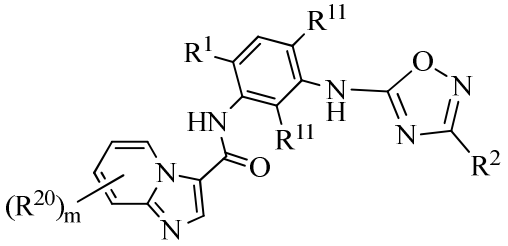
Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

en donde:

m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9_2)_nR^{10}$, - $((CR^9_2)_nO)_tR^4$, - $(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, - $(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, - $C(=O)N(R^4)_2$, - OR^4, y - $(CR^9_2)_nCN$;

o m es 4 y R^{20} es deuterio;

R^1 se selecciona a partir de C_1- C_6alquilo y halo;

cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, halo y C_1- C_6alquilo;

L_2 es - $(CR^9{}_2)_n$- , - CHR^6- , - $(CR^9{}_2)_nO$- , - NH- , - $(CR^9{}_2)_nC(=O)$- , - $C(=O)O(CR^9{}_2)_n$- , - $(CR^9{}_2)_nOC(=O)NR^4$- , - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)(CR^9{}_2)_n$- , - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)$- , ó - $(CR^9{}_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 es R^3 ó L_2R^3;

R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, una piperidinona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $N(R^4)_2$, - $C(=O)NR^4{}_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $NR^4(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $NR^4S(=O)_2R^4$, - $N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, - $(CR^9{}_2)_nR^8$, C_1- C_6alcoxilo deuterado, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9{}_2)_nOR^4$, un dioxolano espiro unido, un dioxolano espiro unido el cual se sustituye con C_1- C_6alquilo, un dioxano espiro unido, un tetrahidrofuranilo espiro unido, un oxetano espiro unido, una ciclobutanona espiro unida, un ciclobutanol espiro unido, un puente de alquilo C_1, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S y un heterocicloalquilo de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, C_1- C_6haloalquilo, C_1- C_6haloalcoxilo, - OR^4 y R^8;

cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^5 es un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heterocicloalquilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N u O ó un C_3- C_8cicloalquilo sustituido con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo;

cada R^6 se selecciona independientemente a partir de - $NR^4C(O)OR^4$, - OR^4 y - $(CR^9{}_2)_nOR^4$;

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de C_1- C_6haloalquilo;

R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una tetrahidro- 1H- oxazol[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $C(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y C_1- C_6alquilo;

R^{10} se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo no sustituido, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de

N, O y S, un fenilo sustituido, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, un C_3- C_8cicloalquilo sustituido, una oxazolidin- 2- ona, pirrolidinona y una pirrolidin- 2- ona,

en donde el fenilo sustituido, el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N, O y S, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, C_3- C_8cicloalquilo sustituido y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo [Me], - $(C(R^9)_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ y- $S(O)_2R^4$;

t es 1, 2 ó 3, y

cada n se selecciona independientemente a partir de 1, 2, 3 y 4.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R^1 se selecciona a partir de - CH_3 y F.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es - CH_3.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde cada R^{11} se selecciona independientemente a partir de H, F y - CH_3.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde cada R^{11} es H.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^3 se selecciona a partir de un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, una piperidinona, una oxazolidin- 2-

ona, pirrolidinona, una pirrolidin- 2- ona y un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O,

en donde el heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^3 se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, halo, - CN, C_1- C_6haloalquilo, - OR^4, - $C(=O)OR^4$, - $C(=O)R^4$, - $C(=O)R^7$, - $C(=O)OR^5$, - $(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, - $C(=O)NR^4_2$, - $NR^4C(=O)OR^4$, - $NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, - R^8, - $(CR^9_2)_nR^8$, - $S(=O)_2R^4$, - $S(=O)_2R^7$, - $S(=O)_2R^8$, - $S(=O)_2N(R^4)_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, - $S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ y un puente de alquilo C_1.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada R^4 se selecciona independientemente a partir de H, metilo, etilo, propilo, butilo, i- propilo y t- butilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde cada R^5 es ciclopropilo, ciclopropilo sustituido con un metilo ó morfolinilo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde cada R^7 se selecciona independientemente a partir de CH_2F, - CHF_2, - CH_2CHF_2, - CH_2CF_3 y - CF_3.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^8 se selecciona a partir de un fenilo no sustituido, heteroarilo no sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, un heteroarilo no sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo no sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, un heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente

seleccionados a partir de N y O, un heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, un heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros con 1- 2 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, y una tetrahidro- 1H- oxazolo[3,4- a]pirazin- 3(5H)- ona, en donde el heteroarilo sustituido de 5- 6 miembros con 1- 3 heteroátomos independientemente seleccionados a partir de N y O, el heteroarilo sustituido de 5 miembros con 1- 4 heteroátomos seleccionados a partir de N y heterocicloalquilo sustituido de 4- 6 miembros de R^8 son sustituidos con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo y - $C(=O)OR^4$.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^8 se selecciona a partir de pirirdinilo, pirazolilo tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirimidinilo y oxadizolilo, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido con 1- 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de $–CH_3$ y $–C(=O)OC(CH_3)_3$.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^3 se selecciona a partir de azetidinilo, azetidin- 1- ilo, azetidin- 2- ilo, azetidin- 3- ilo, pirrolidinilo, pirrolidin- 1- ilo, pirrolidin- 2- ilo, pirrolidin- 3- ilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran- 2- ilo, tetrahidropiran- 3- ilo, tetrahidropiran- 4- ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran- 2- ilo, tetrahidrofuran- 3- ilo, oxetanilo, oxetan- 2- ilo, oxetan- 3- ilo, morfolinilo, morfolin- 2- ilo, morfolin- 3- ilo y morfolin- 4- ilo, cada uno de los cuales no es sustituido ó cada uno de los cuales se sustituye con 1- 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de - CH_3, - CH_2CH_3, F, - CF_3, - CN, - OH, - $C(=O)CF_3$, - OCH_3, - $C(=O)OCH_3$, - $C(=O)CH_3$, - $C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$, - $C=(O)OCH_2CH_3$, - $C(=O)OC(CH_3)_3$, - CH_2OH, - CH_2OCH_3, - $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, - $NHC(=O)OC(CH_3)_3$, - $NHC(=O)OCH_3$, - $C(=O)N(CH_3)_2$, - $S(=O)_2CH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, - $S(=O)_2CH(CH_3)_2$, - $S(=O)_2CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, - $S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, - $S(=O)_2CHF_2$, - $S(=O)_2NH_2$, - $S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, un puente de C_1alquilo, - $C(=O)OR^5$, - $S(=O)_2R^8$, - $(CR^9{}_2)_nR^8$ y R^8.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde:

R^3 es azetidinilo sustituido con - $C(=O)OCH_3$.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde m es 1 y R^{20} se selecciona a partir de H, halo, C_1- C_6alquilo, C_1- C_6haloalquilo, deuterio, C_1- C_6alquilo deuterado, - CN, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $C(O)R^4$, - $(CR^9{}_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, - $(CR^9{}_2)_nR^{10}$, - $(CR^9{}_2)_nO(CR^9{}_2)_nR^7$, - $(CR^9{}_2)_nC(=O)R^4$, - OR^4, y - $(CR^9{}_2)_nCN$.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde m es 1, R^{20} se selecciona a partir de H, - D, - F, - CH_3, - CF_3, - CN, - $CH_2CH_2CH_2CN$, - CH_2CH_2CN, - OCH3,, - $CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$, - $C(=O)CH_3$, - $CH_2CH_2C(=O)CH_3$, - CD_3, - CH_2OH, - $CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, - $CH_2C(CH_3)_2OH$, - $C(CH_3)_2OH$, - CH_2OCH_3, - $CH_2OCH_2CF_3$, - $CH_2OCH_2CHF_2$,y - $CH_2OCH_2CH_2F$.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde m es 1 y R^{20} es - CH_3.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde m es 1 y R^{20} es H.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde:

R^{10} se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, piperazinilo, piperazin- 1- ilo, pirazolilo, pirazol- 1- ilo, pirazol- 3- ilo, pirazol- 4- ilo, triazolilo, 1H- 1,2,3- triazol- 4- ilo, 4H- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 1H- 1,2,4- triazol- 5- ilo, tiazolilo, tiazol- 4- ilo, tiazol- 5- ilo, imidazolilo, imidazol- 1- ilo, imidazol- 2- ilo, cada uno de los cuales no es sustituido ó cada uno de los cuales se sustituye con 1- 3 sustituyentes

independientemente seleccionados a partir de C_1- C_6alquilo, - $(CR^9{}_2)_nOR^4$, - $(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, - $(C(R^9)_2)_nR^5$ y - $S(=O)_2R^4$,

o R^{10} se selecciona a partir de una oxazolidin- 2- ona y una pirrolidin- 2- ona.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde:

R^{10} se selecciona a partir de morfolinilo, piperidinilo, piperidin- 1- ilo, piperidin- 2- ilo, piperidin- 3- ilo, piperidin- 4- ilo, piperazinilo, piperazin- 1- ilo, pirazolilo, pirazol- 1- ilo, pirazol- 3- ilo, pirazol- 4- ilo, triazolilo, 1H- 1,2,3- triazol- 4- ilo, 4H- 1,2,4- triazol- 3- ilo, 1H- 1,2,4- triazol- 5- ilo, tiazolilo, tiazol- 4- ilo, tiazol- 5- ilo, imidazolilo, imidazol- 1- ilo, imidazol- 2- ilo, cada uno de los cuales no es sustituido o cada uno de los cuales se sustituye con 1- 3 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de - CH_3, - CH_2CH_2OH, - $CH_2C(O)OH$, - CH_2CH_2OH, - $CH_2C(CH_3)_2OH$, - $S(O)_2CH_3$ y - CH_2CH_2- R_5.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde m es 4 y R^{20} es deuterio.

23. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

N- {5- [3- (azetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [3- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- {3- [(1S,4S)- 2- oxa- 5- azabiciclo[2.2.1]heptan- 5- il]- 1,2,4- oxadiazol- 5- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [3- (4,4- difluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [3- (4- fluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [3- hidroxi- 3- (trifluorometil)azetidin- 1- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (oxolan- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de metilo;

N- {5- [5- (5,5- difluorooxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(2S)- 5,5- difluorooxan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(2R)- 5,5- difluorooxan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo;

N- {5- [5- (1- metanosulfonilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- (2- metil- 5- {5- [1- (propano- 1- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (oxolan- 2- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [1- (etanosulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- {5- [3- (morfolin- 4- il)propil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(3,3- difluoroazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (morfolin- 4- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (1- sulfamoilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(2S)- 2- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo;

N- (5- {5- [(2S)- 1- metanosulfonilazetidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]oxetan- 3- il}carbamato de metilo;

3- [3- (4- fluoro- 3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de terc- butilo;

N- (5- {5- [1- (etanosulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(3,3- difluoropirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(4,4- difluoropiperidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [1- (butano- 1- sulfonil)azetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(2S)- 4,4- difluoro- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

4- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]piperidina- 1- carboxilato de metilo;

N- {5- [5- (1- metanosulfonilpiperidin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (4- metanosulfonilmorfolin- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(2S)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(2R)- 4- metanosulfonilmorfolin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- [5- (5- {[(3S)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 3- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(3R)- 1- metanosulfonilpiperidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(2S)- 2- {[3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}pirrolidina- 1- carboxilato de metilo;

N- [5- (5- {[(2S)- 1- metanosulfonilpirrolidin- 2- il]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 3- il)- 2- metilfenil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- {5- [(3,3,4,4- tetrafluoropirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [1- (difluorometano)sulfonilazetidin- 3- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 2- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(3,3- difluoropirrolidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(4,4- difluoropiperidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- fluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- {5- [(2S)- 1- (propano- 2- sulfonil)azetidin- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- [3- (4- metil- 3- {pirazolo[1,5- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 3- ilmetil)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(1S)- 1- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- {5- [(1S)- 1- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)etil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- (3- {4- metil- 3- [6- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (3- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de etilo;

3- [3- (3- {7- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (3- {6- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {4- metil- 3- [7- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {4- metil- 3- [7- (trifluorometil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- {5- [5- (1- metanosulfonil- 3- metilazetidin- 3- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- (3- {3- [6- (3- cianopropil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (3- {6- metoxiimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (4- metil- 3- {7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (4- metil- 3- {6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- {3- [4- metil- 3- (7- {1- [2- (morfolin- 4- il)etil]- 1H- pirazol- 4- il}imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 5- il}azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {3- [6- (2- cianoetil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {4- metil- 3- [6- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (4- metil- 3- {6- [2- (morfolin- 4- il)etil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {3- [6- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {4- metil- 3- [7- (1H- pirazol- 3- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- (2- metil- 5- {[5- (oxan- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]amino}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- {[5- (oxan- 2- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]amino}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- [2- metil- 5- ({5- [(2R)- oxolan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}amino)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- [2- metil- 5- ({5- [(2S)- oxolan- 2- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}amino)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- (3- {4- metil- 3- [7- (3- oxobutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- (3- {3- [7- (3- hidroxi- 3- metilbutil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]- 4- metilfenil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- {2- metil- 5- [3- (morfolin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- [3- (4- metil- 3- {5,6,7,8- tetradeuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- {5- [5- (azetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- [3- (5- {imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 2,4- dimetilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (4- metil- 3- {7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

7- fluoro- N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- ilamino)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

6- metil- N- {2- metil- 5- [5- (oxan- 4- ilamino)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- (3- {4- metil- 3- [6- (morfolin- 4- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido]metil}- 1,2,4- oxadiazol- 5- il)azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (4- metil- 3- {6- [(2,2,2- trifluoroetoxi)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

N- (5- {5- [3- hidroxi- 3- (trifluorometil)azetidin- 1- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (3,3- difluoroazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- fluoroimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (3- hidroxi- 3- metilazetidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (4,4- difluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (4- fluoropiperidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- metil- N- {2- metil- 5- [5- (morfolin- 4- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]metil}imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- {5- [5- (3,3- difluoropirrolidin- 1- il)- 1,2,4- oxadiazol- 3- il]- 2- metilfenil}- 7- metilimidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- metil- N- (2- metil- 5- {5- [3- (trifluorometil)piperidin- 1- il]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- {3- [(1S,4S)- 2- oxa- 5- azabiciclo[2.2.1]heptan- 5- il]- 1,2,4- oxadiazol- 5- il}metil)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

3- [3- (3- {6- [(2,2- difluoroetoxi)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (3- {6- [(2- fluoroetoxi)metil]imidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (3- {7- hidrogenioimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo;

3- [3- (3- {6- hidrogenioimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}- 4- metilfenil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo, y

N- (5- {5- [(3- cianoazetidin- 1- il)metil]- 1,2,4- oxadiazol- 3- il}- 2- metilfenil)- 6- (2,4- dimetil- 1,3- tiazol- 5- il)imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida.

24. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de 3- [3- (4- metil- 3- {5,6,7,8- tetradeuteroimidazo[1,2- a]piridina- 3- amido}metil)- 1,2,4- oxadiazol- 5- il]azetidina- 1- carboxilato de metilo.

25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. Un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una quinasa en un paciente en necesidad del mismo, en donde los medicamentos comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, la quinasa se selecciona a partir de c- kit, PDGFRα, y PDGFR□, y la enfermedad es una enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar(HAP) o hipertensión pulmonar primaria (HPP).

27. El medicamento de la reivindicación 26, en el que la enfermedad es asma, rinitis alérgica,hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosishepática, fibrosis

cardiaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

28. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente donde está implicada la modulación de una quinasa, en donde la quinasa se selecciona a partir de c- kit, PDGFRα y PDGFRβ .

29. Un método para tratar una enfermedad o trastorno donde está implicada la modulación de una quinasa, en donde el método comprende administrar en un sistema o sujeto necesitado de dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la quinasa se selecciona a partir de c- kit, PDGFRα y PDGFRβ.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la enfermedad es una enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) o hipertensión pulmonar primaria (HPP).

31. El método de la reivindicación 30, en donde la enfermedad es el asma, rinitis alérgica,hipertensiónarterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosishepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

32. Un método para modular la actividad de la quinasa, que comprende administrar en un sistema o en un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto decualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o sales farmacéuticamente aceptables o

composiciones farmacéuticas de los mismos, en donde la quinasa es C- kit, PDGFRα y PDGFR-β.

33. Un compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por c- kit, PDGFRα, PDGFRβ o combinación de los mismos, en los que la enfermedad se selecciona de una enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, una enfermedad inflamatoria, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) ehipertensión pulmonar primaria (HPP).

34. El compuesto de la reivindicación 33, en donde la enfermedad es el asma, rinitis alérgica, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, esclerodermia, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), urticaria, dermatosis, diabetes tipo I o diabetes tipo II.

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA C- KIT

RESUMEN

La invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles como inhibidores de la proteina quinasa, así como también métodos para utilizar estos compuestos para tratar, aliviar o prevenir un trastorno asociado con la actividad anormal o desregulada de la quinasa. En algunas realizaciones, la invención proporciona métodos para utilizar estos compuestos para tratar, aliviar o prevenir enfermedades o trastornos que implican la activación anormal de c- kit o quinasas c- kit y PDGFR (PDGFRα, PDGFRβ).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000027**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: IRM LLC
Dirección: 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton, HM LX (BM)
Nacionalidad o Domicilio: Bermuda

Lugar de Constitución: Bermuda

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/052802 Fecha Agosto 29, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/033167 Fecha Marzo 07, 2013

6

Título (54) COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA c- Kit

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 3/00, A61P 17/00, A61P 11/00, A61P 29/00

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 01, 2011	61/530,038

9

Comprobante de pago No. 14- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/052802

Valentina MOLTENI
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Hank Michael James PETRASSI
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121,
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Xiaolin LI
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Xiaodong LIU
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

Jon LOREN
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Juliet NABAKKA
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Bao NGUYEN
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Vince YEH
10675 John Jay Hopkins Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Canadiense

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

SEIS MIL VEINTICUATRO (6024)- - - - - - - -

FECHA DE OTORGAMIENTO:

TRECE (13) DE JULIO DE DOS MIL ONCE (2011)- - - -

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO.----------

CÓDIGO NOTARIAL 1100100038. ----------

FORMULARIO DE CALIFICACIÓN. ----------

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTOS.----------

PERSONAS QUE INTERVIENEN: CARLOS REINALDO OLARTE, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá.----------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los TRECE ------(13-) días del mes de JULIO- - - de dos mil once (2011), ante mí EDUARDO DURAN GOMEZ- - - - - - - - - - - - -

NOTARIO(A) TREINTA Y OCHO (38) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.--------

Compareció: **CARLOS REINALDO OLARTE,** mayor de edad, domiciliado y residente en la ciudad de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio y manifestó:----------

PRIMERO.- Presenta para su protocolización los siguientes documentos: ----------

1. Diez (10) folios útiles, en los que consta El **Poder General** otorgado por IRM LLC. al señor CARLOS R. OLARTE, de fecha 15 de Junio de 2011 ante el Notario Público en San Diego, California, US, texto en ingles y español y su respectiva Apostilla.----------

SEGUNDO.- Que de conformidad con lo expuesto y atendiendo a las prescripciones del artículo 56, 57 y 58 del Decreto 960 de 1970, los documentos mencionados, contenidos en diez (10) folios útiles, quedan legalmente protocolizados ante el Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo Bogotá, de manera que desde ahora quedan bajo su custodia y guarda para que surtan los efectos legales a que haya lugar y los interesados puedan consultarlos y obtener las copias que de el solicite. ----------

IMPRESO EN JUNIO DE 2011 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830 029 959-5

--------------------------------**HASTA AQUÍ LA MINUTA**--------------------------------------

SE ADVIRTIÓ al (a los) otorgante (s) de esta escritura de la **obligación que tiene (n) de leer la totalidad de su texto,** a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto.-------------

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajo consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento publico, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. ---

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. ---

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Articulo 35 decreto ley 960 de 1.970).---

ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N., LEY 190 DE 1995, LEY 333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997. Los comparecientes bajo la gravedad del juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por medios y actividades licitas. Así como el dinero con el que se efectúa el pago de los gastos notariales.---

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por el otorgante y advertido de la formalidad de Ley, estuvo de acuerdo con él lo aceptó en la forma como está redactado y en testimonio de que le da su asentimiento y aprobación lo firma por ante mí y conmigo el Notario que de todo lo expuesto doy fe lo autorizo.--

CONSTANCIA: El presente instrumento se extiende en la siguiente hoja de papel Notarial No. **

7 700133/ 020793/ 020762/ -

- -- - - --------- - -- - - - - - --- - - - - - - - - - - - - - - - - -

Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés presentado ante mí.
ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Ministerio de Justicia
Licencia 0041/1996

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

La presente Apostilla solamente certifica la autenticidad de la firma y del cargo del funcionario público quien suscribió este documento público, y, donde fuera el caso, la identidad del sello que llevara el documento público.
La presente Apostilla no certifica la autenticidad del documento anexo para lo cual fue otorgada.
La presente Apostilla no es válida en ningún sitio dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Para verificar la veracidad de esta Apostilla, diríjase a www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **Pamela M. Stone**
3. actuando en calidad de **Notario Público, Estado de California**
4. lleva el sello del **Pamela M. Stone, Notario Público, Estado de California**

   CERTIFICA
5. en Sacramento, California
6. el **5 de julio de 2011**
7. por Secretario de Estado encargado, Estado de California
8. **No. 30327**
9. Sello: (ilegible)
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    POR (firma ilegible)

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
2011 JUL -8 A 8:01

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CUYA FIRMA APARECE EN EL PRESENTE DOCUMENTO DESCARGADA

Poder General

Firma: (ilegible)

Nombre: Timothy L. Smith, J.D., Ph.D.
Firma autorizada y con poder para IRM LLC

Fecha: 15 de junio de 2011

Ciudad, País: San Diego, California, Estados Unidos de América

RECONOCIMIENTO TODO-PROPÓSITO – CALIFORNIA

Estado de California
Condado de San Diego

El 15 de junio de 2011 ante mi, Pamela M. Stone, Notario Público, compareció Timothy L. Smith, quien con base en evidencia satisfactoria demostró ser la persona quien suscribió el anterior documento y reconoció que él firmó el mismo debidamente autorizado, y que mediante su firma sobre el instrumento, la persona o sociedad en nombre de quien actuó, suscribió dicho instrumento.

Certifico bajo sanción por perjurio según las leyes del Estado de California, que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

En testimonio de lo cual, me suscribo y coloco el sello oficial.

Firma: (ilegible)

Sello:

PAMELA M. STONE
Comisión No. 1870231
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 2 de noviembre de 2013

OPCIONAL

Aunque la información a continuación no es legalmente requerida, podrá ser útil para aquellas personas que dependan del documento y podría prevenir la remoción o re-adición fraudulenta de este formulario a otro documento.

Descripción del documento adjunto
Título o Tipo de Documento: Poder General – OlarteMoure y Asociados, Ltda.
Fecha del documento: 15 de junio de 2011
Número de páginas: 2

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIO DE ESTADO

La presente Apostilla solamente certifica la autenticidad de la firma y del cargo del funcionario público quien suscribió este documento público, y, donde fuera el caso, la identidad del sello que llevara el documento público.
La presente Apostilla no certifica la autenticidad del documento anexo para lo cual fue otorgada.
La presente Apostilla no es válida en ningún sitio dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones.
Para verificar la veracidad de esta Apostilla, diríjase a www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por **Pamela M. Stone**
3. actuando en calidad de **Notario Público, Estado de California**
4. lleva el sello del **Pamela M. Stone, Notario Público, Estado de California**

   CERTIFICA
5. en Sacramento, California
6. el **5 de julio de 2011**
7. por Secretario de Estado encargado, Estado de California
8. **No. 30123**
9. Sello: (ilegible)
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    POR (firma ilegible)

6024

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

General Power of Attorney

The undersigned,

IRM LLC

domiciled in

131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM LX, Bermuda.

hereby appoint to **Carlos R. Olarte** as legal representative with authority to appoint judicial or extrajudicial agents for matters related to **Patents for Inventions and Industrial Designs** in the Republics of Argentina, Belize, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Oriental Republic of Uruguay and the Bolivarian Republic of Venezuela, in order to initiate before any authorities all the necessary actions to accomplish these purposes and to intervene in all instances, steps and procedural levels; to file and prosecute applications, receive notifications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which he may deem fit for the protection of our interests.

Signature/Firma: T. L. Smith

Name/Nombre: Timothy L. Smith, J.D., Ph.D.
Authorized Signatory and
Power of Attorney for IRM LLC

Date/Fecha: 15 June 2011

City,Country/
Ciudad,País: San Diego, California, US

Poder General

Los suscritos,

IRM LLC

domiciliados en

131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton HM LX, Bermuda.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte** como nuestro representante legal con facultades para nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales para asuntos de **Patentes de Invención y Diseños Industriales** en las Repúblicas de Argentina, Belice, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Oriental del Uruguay y la República Bolivariana de Venezuela, para iniciar ante cualquier autoridad todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, recibir notificaciones, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que crea conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:

6024

Date/Fecha:

City,Country/
Ciudad,País:

Diagonal 34 No. 5 - 28 Bogotá D.C., Colombia.
Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799 e-mail: office@olartemoure.com
www.olartemoure.com



Certificación Notarial

En esta fecha
15 de junio de 2011

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Timothy L. Smith

mayor de edad y domiciliado en
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121, Estados Unidos de América

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Firma Autorizada y con poder para IRM LLC

3. Que IRM LLC,
con sede principal ubicada en
131 Front Street, P.O. Box HM 2899,
Hamilton HM LX, Bermuda

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que está es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

Poder
de IRM LLC a Timothy Smith
suscrito el 10 de noviembre de 2010

Certificado de constitución de IRM LLC
suscrito el 2 de junio de 1998

NOTARIO PÚBLICO (firma): ilegible
Pamela M. Stone, Notario Público

SELLO (opcional):

PAMELA M. STONE
Comisión No. 1870231
Notario Público – California
Condado de San Diego

ROBERTO OLARTE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Pamela M. Stone*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Pamela M. Stone, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 5th day of July 2011*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 30327*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY

OSP 07 104060

NP-24 A (REV 1-07)

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego

On June 15, 2011 (Date) before me, Pamela M. Stone, Notary Public (Here Insert Name and Title of the Officer),

personally appeared Timothy K. Smith (Name(s) of Signer(s)),

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument, the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

PAMELA M. STONE
Commission # 1870231
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Nov 2, 2013

Signature: Pamela M. Stone
Signature of Notary Public

Place Notary Seal and/or Stamp Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: General Power of Attorney - Olarte Moure + Asociados Ltda.

Document Date: June 15, 2011 Number of Pages: 2

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Individual

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

☐ Corporate Officer — Title(s): _____

☐ Individual

☐ Partner — ☐ Limited ☐ General

☐ Attorney in Fact

☐ Trustee

☐ Guardian or Conservator

☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER
Top of thumb here

© 2008 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P O Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www NationalNotary org Item #5907 Reorder Call Toll-Free 1-800-876-6827

State of California

SECRETARY OF STATE

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the title of the public official who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears. This Apostille does not certify the authenticity of the underlying document for which it was issued. This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions. To verify the issuance of this Apostille, go to www.sos.ca.gov/business/notary/apostille-search/

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Pamela M. Stone*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Pamela M. Stone, Notary Public, State of California*
   CERTIFIED
5. *At Sacramento, California*
6. *the 5th day of July 2011*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 30123*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV 1-07)

OSP 07 104060

OLARTEMOURE
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Notarial Certification

On this date,
15 June 2011
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Timothy L. Smith
of legal age and domiciled in
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121, US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as
Authorized Signatory and Power of Attorney
for **IRM LLC**

3. That **IRM LLC,**
having its principal place of business located in
131 Front Street, P.O. Box HM 2899,
Hamilton HM LX, Bermuda
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney
of IRM LLC to Timothy Smith
executed on 10 November 2010

Certificate of Formation of IRM LLC
executed on 02 June 1998

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Timothy L. Smith
mayor de edad y domiciliado
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, California 92121, US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature): Pamela M. Stone

Pamela M. Stone, Notary Public

SEAL (optional)

6024

PAMELA M. STONE
Commission # 1870231
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Nov 2, 2013

(See attached All-Purpose Acknowledgement)

6024

FOLIO ANTERIOR

7 700133 020793--- - - - - - - - - - - - - - - - - -

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

SEIS MIL VEINTICUATRO (6024)- - - - - - - - - - -

FECHA DE OTORGAMIENTO:

TRECE (13) DE JULIO DE DOS MIL ONCE (2011)--- - -

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

RETENCION EN LA FUENTE. ARTICULO 20 Y 64 LEY 0075 DE 1986.....$ EXENTO -- - -

DERECHOS NOTARIALES.....$ 44.000 - - - - - - - - - - - - - - - - -

SUPERINTENDENCIA.....$3.700.oo.----------

FONDO NACIONAL DEL NOTARIADO.....$3.700.oo.----------

IVA .....$ 14.400- - - - - - - - - - - - - - - - -

DECRETO 1681 DE SEPTIEMBRE 16 DE 1996 Y RESOLUCION 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010 Y MODIFICADA POR LA RESOLUCION 11903 DE DICIEMBRE 30 DE 2010. ---------- --------

CARLOS REINALDO OLARTE

C.C.

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

DIRECCIÓN OFICINA:

TELEFONO RESIDENCIA:

TELEFONO OFICINA:

CELULAR:

ESTADO CIVIL:

EL NOTARIO TREINTA Y OCHO (38)

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

EDUARDO DURAN GOMEZ

REPUBLICA DE COLOMBIA
EDUARDO DURAN GOMEZ
NOTARIO
NOTARIA 38
NOTARIA TREINTA Y OCHO DE BOGOTA D.C.

JOHANNA V.

Z. HDEZ

201106136-PROTOCOLIZACIONES

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN JUNIO DE 2011 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA - NIT 830.026.959-5

OCR TAB

ES LA COPIA **(FOTOCOPIA)** NÙMERO =4= DE LA ESCRITURA PÚBLICA =6024= FECHA =13= DE =JULIO= DEL AÑO =2011= TOMADA DE SU ORIGINAL QUE SE EXPIDE CONFORME AL ARTÍCULO DEL DECRETO 2148 DE 1983, EN =7= HOJAS ÚTILES CON DESTINO AL *= INTERESADO=*

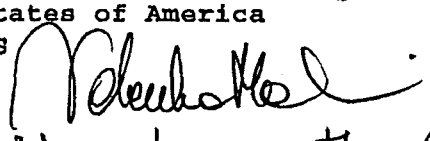
DADO EN BOGOTA, D.C. 02 DE SEPTIEMBRE DE 2011

MONICA ZULMA BAUTISTA NAVARRO

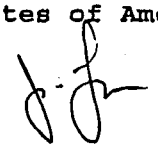
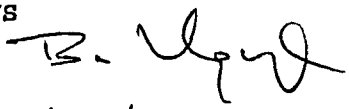
NOTARIA (38E) DEL CIRCULO DE BOGOTA

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 this international application IRM LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from MOLTENI, Valentina to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 01 August 2012 (01.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from PETRASSI, Hank Michael James to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 01 August 2012 (01.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LI, Xiaolin to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 02 August 2012 (02.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LIU, Xiaodong to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 01 August 2012 (01.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LOREN, Jon to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 16 August 2012 (16.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from NABAKKA, Juliet to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 01 August 2012 (01.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from NGUYEN, Bao to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 01 August 2012 (01.08.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from YEH, Vince to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dated 31 July 2012 (31.07.2012)
VIII-2-1(iv)		an assignment from Novartis Institute for Functional Genomics, Inc. to IRM LLC, dated 13 August 2012 (13.08.2012)

VIII-4-1	**Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)** Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). This declaration is directed to international application No. PCT/ US2012/052802 . . . . . (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	61/530,038, US, 01 September 2011 (01.09.2011)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	MOLTENI, Valentina
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	November 29th 2012

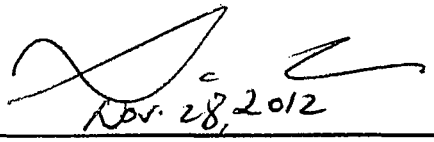
VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	PETRASSI, Hank Michael James
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, cA 92121 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	November 29, 2012
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	LI, Xiaolin
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	LIU, Xiaodong
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	NOV. 29th. 2012

VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	LOREN, Jon
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date	November 29, 2012
VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	NABAKKA, Juliet
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-6-6	Date	November 29, 2012
VIII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	NGUYEN, Bao
VIII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-7-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-7-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-7-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-7-6	Date	November 29, 2012

VIII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	YEH, Vince
VIII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-8-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-8-4	Citizenship:	CA
VIII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	Vince Yeh
VIII-4-1-8-6	Date	NOV 29, 2012

VIII-4-1	**Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)** Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). This declaration is directed to international application No. PCT/ US2012/052802 . . . . . (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications", by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month, and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1-1	Prior applications:	61/530,038, US, 01 September 2011 (01.09.2011)

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1-1-1	Name (LAST, First)	MOLTENI, Valentina
VIII-4-1-1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-1-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-1-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-1-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-1-6	Date:	

VIII-4-1-2-1	Name (LAST, First)	PETRASSI, Hank Michael James
VIII-4-1-2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-2-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, cA 92121 United States of America
VIII-4-1-2-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-2-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-2-6	Date	
VIII-4-1-3-1	Name (LAST, First)	LI, Xiaolin
VIII-4-1-3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-3-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-3-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-3-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-3-6	Date	Nov. 28, 2012
VIII-4-1-4-1	Name (LAST, First)	LIU, Xiaodong
VIII-4-1-4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-4-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-4-4	Citizenship:	CN
VIII-4-1-4-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-4-6	Date	

VIII-4-1-5-1	Name (LAST, First)	LOREN, Jon
VIII-4-1-5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-5-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-5-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-5-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-5-6	Date	
VIII-4-1-6-1	Name (LAST, First)	NABAKKA, Juliet
VIII-4-1-6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-6-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-6-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-6-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-6-6	Date	
VIII-4-1-7-1	Name (LAST, First)	NGUYEN, Bao
VIII-4-1-7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-7-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-7-4	Citizenship:	US
VIII-4-1-7-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-7-6	Date	

VIII-4-1-8-1	Name (LAST, First)	YEH, Vince
VIII-4-1-8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	San Diego, California
VIII-4-1-8-3	Mailing address:	Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 United States of America
VIII-4-1-8-4	Citizenship:	CA
VIII-4-1-8-5	Inventor's Signature: (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1-8-6	Date	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 March 2013 (07.03.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/033167 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/052802

(22) International Filing Date:
29 August 2012 (29.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/530,038 1 September 2011 (01.09.2011) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **IRM LLC** [US/US]; 131 Front Street, P.O. Box HM 2899, Hamilton, HM LX (BM).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **MOLTENI, Valentina** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **PETRASSI, Hank Michael James** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **LI, Xiaolin** [CN/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **LIU, Xiaodong** [CN/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **LOREN, Jon** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **NABAKKA, Juliet** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **NGUYEN, Bao** [US/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **YEH, Vince** [CA/US]; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US).

(74) Agents: **RAYMOND, Daniel E.** et al.; Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (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, BN, 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, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

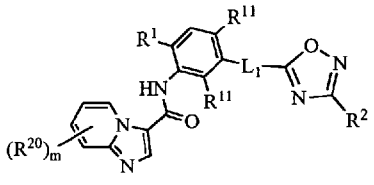
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

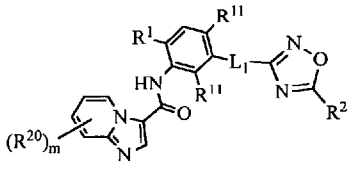
Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) **Title**: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS C-KIT KINASE INHIBITORS



Formula (I)



Formula (II)

(57) **Abstract**: The invention provides compounds of formulae (I) and (II) and pharmaceutical compositions thereof, which are useful as protein kinase inhibitors, as well as methods for using such compounds to treat, ameliorate or prevent a condition associated with abnormal or deregulated kinase activity. In some embodiments, the invention provides methods for using such compounds to treat, ameliorate or prevent diseases or disorders that involve abnormal activation of c-kit or c-kit and PDGFR (PDGFRα, PDGFRβ) kinases.

WO 2013/033167 A1

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS c-Kit KINASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to inhibitors of PDGFR and/or c-kit kinases, and methods of using such compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Protein kinases (PK) are a large set of structurally related phosphoryl transferases having highly conserved structures and catalytic functions. Protein kinases are enzymatic components of the signal transduction pathways which catalyze the transfer of the terminal phosphate from ATP to the hydroxy group of tyrosine, serine and/or threonine residues of proteins, and are therefore categorized into families by the substrates they phosphorylate: Protein Tyrosine Kinases (PTK), and Protein Serine/Threonine Kinases.

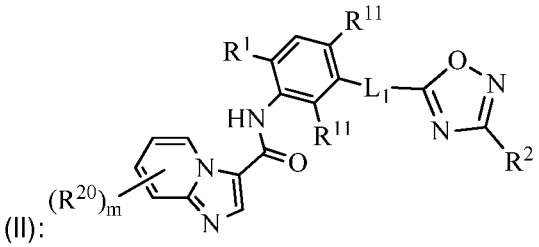
Protein kinases play a critical role in the control of cell growth and differentiation and are responsible for the control of a wide variety of cellular signal transduction processes, wherein protein kinases are key mediators of cellular signals leading to the production of growth factors and cytokines. The overexpression or inappropriate expression of normal or mutant protein kinases plays a significant role in the development of many diseases and disorders including, central nervous system disorders such as Alzheimer's, inflammatory disorders such as arthritis, bone diseases such as osteoporosis, metabolic disorders such as diabetes, blood vessel proliferative disorders such as angiogenesis, autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, ocular diseases, cardiovascular disease, atherosclerosis, cancer, thrombosis, psoriasis, restenosis, schizophrenia, pain sensation, transplant rejection and infectious diseases such as viral, and fungal infections.

SUMMARY OF THE INVENTION

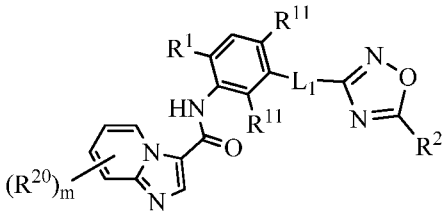
Provided herein are compounds, and pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, which are inhibitors of c-kit kinase, or inhibitors of c-kit and PDGFR (PDGFRα and PDGFRβ) kinases.

In one aspect provided herein such compounds, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, have a structure according to Formula (I) or Formula

(II):



Formula (I)



Formula (II)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_1 is a bond, -NH- or -C(O)NH-;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, -NH-, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently

selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

In certain embodiments of compounds of Formula (I) or Formula (II),

m is 1 and R^{20} is selected from H, -F, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_1 is a bond, -NH- or -C(O)NH-;

L_2 is $-(CR^9_2)_n$-, $-CHR^6$-, $-(CR^9_2)_nO$-, -NH-, $-(CR^9_2)_nC(=O)$-, $-C(=O)O(CR^9_2)_n$-, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$-, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$ -, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$-, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S

and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2

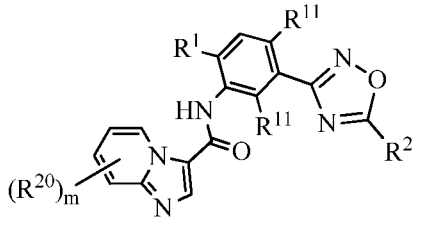
heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

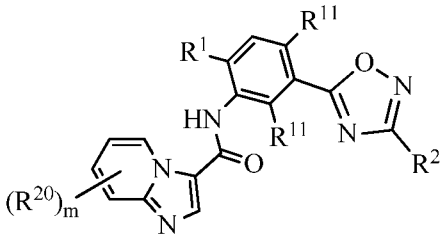
t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

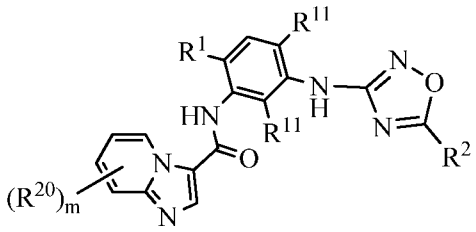
In certain embodiments of compounds of Formula (I) or Formula (II), and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, the compound of Formula (I) or Formula (II) is a compound having a structure of Formula (Ia), Formula (IIa) Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf):



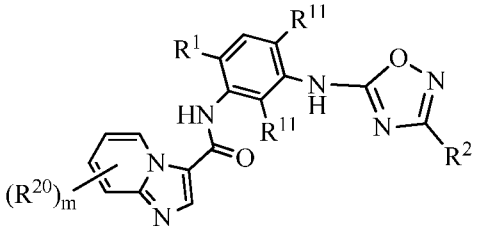
Formula (Ia)



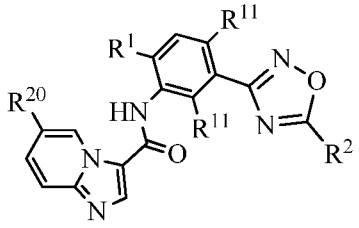
Formula (IIa)

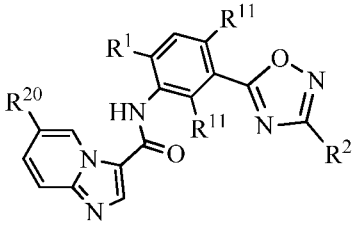


Formula (Ib)

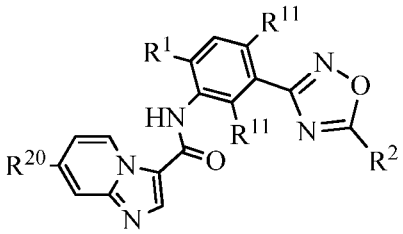


Formula (IIb)

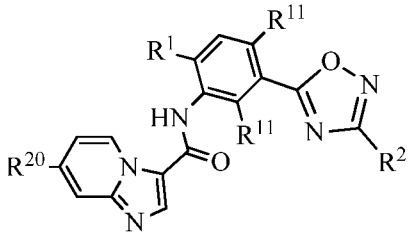




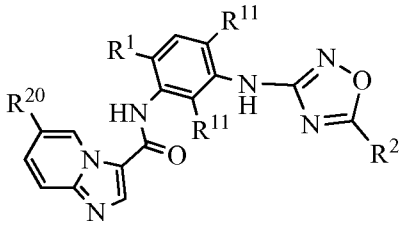
Formula (Ic)



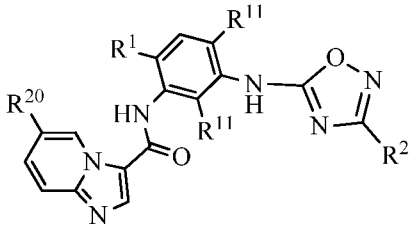
Formula (IIc)



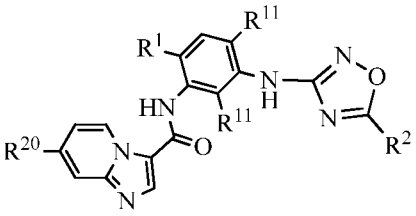
Formula (Id)



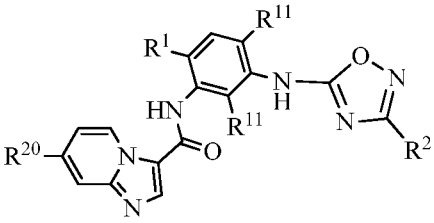
Formula (IId)



Formula (Ie)



Formula (IIe)



Formula (If)

Formula (IIf)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, $-NH-$, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -

CN, C_1-C_6haloalkyl, -OR^4, -$C(=O)OR^4$, -$C(=O)R^4$, -$C(=O)R^7$, -$C(=O)OR^5$, -$(CR^9_2)_nOR^4$, -$O(CR^9_2)_nOR^4$, -$C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, -$N(R^4)_2$, -$C(=O)NR^4_2$, -$NR^4C(=O)OR^4$, -$NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, -$NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, -$NR^4S(=O)_2R^4$, -$N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, -$(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, -$S(=O)_2R^4$, -$S(=O)_2R^7$, -$S(=O)_2R^8$, -$S(=O)_2N(R^4)_2$, -$S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, -$S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

In certain embodiments of compounds of Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf),

m is 1 and R^{20} is selected from H, -F, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n$-, $-CHR^6$-, $-(CR^9_2)_nO$-, -NH-, $-(CR^9_2)_nC(=O)$-, $-C(=O)O(CR^9_2)_n$-, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$-, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$ -, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$-, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N,

O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, -OR^4, -$C(=O)OR^4$, -$C(=O)R^4$, -$C(=O)R^7$, -$C(=O)OR^5$, -$(CR^9_2)_nOR^4$, -$O(CR^9_2)_nOR^4$, -$C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, -$N(R^4)_2$, -$C(=O)NR^4_2$, -$NR^4C(=O)OR^4$, -$NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, -$NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, -$NR^4S(=O)_2R^4$, -$N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, -$(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, -$S(=O)_2R^4$, -$S(=O)_2R^7$, -$S(=O)_2R^8$, -$S(=O)_2N(R^4)_2$, -$S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, -$S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are

substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

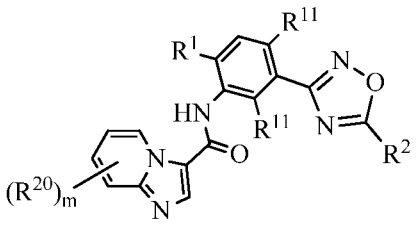
R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

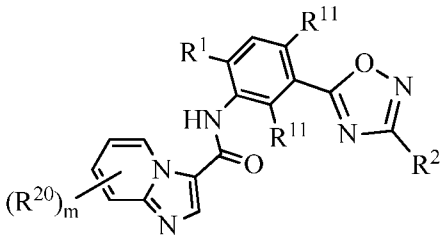
t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

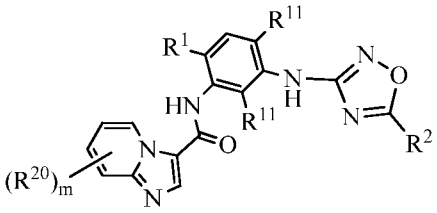
In certain embodiments of compounds of Formula (I) or Formula (II), and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, the compound of Formula (I) or Formula (II) is a compound having a structure of Formula (Ia), Formula (IIa) Formula (Ib) or Formula (IIb):



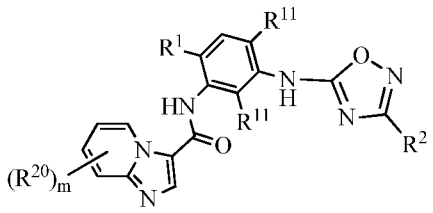
Formula (Ia)



Formula (IIa)



Formula (Ib)



Formula (IIb)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, $-NH-$, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, $-OR^4$ and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ and $-(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted

5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

In certain embodiments of compounds of Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), or Formula (IIb),

m is 1 and R^{20} is selected from H, -F, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, $-NH-$, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently

selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^1 is selected from $-CH_3$ and F.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^1 is $-CH_3$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^{11} is independently selected from H, F and $-CH_3$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^{11} is H.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-R^8$, $-(CR^9_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ and a C_1 alkyl bridge.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^6 is independently selected from -NHC(O)OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^4 is independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, butyl, i-propyl and t-butyl.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^5 is independently selected from cyclopropyl, cyclopropyl substituted with a methyl or morpholinyl.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^6 is -CH_2OCH_3.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^7 is independently selected from CH_2F, -CHF_2, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3 and -CF_3.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), each R^9 is independently selected from H, methyl and ethyl.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N and O, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N and O, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently

selected from N and O, and a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, wherein the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N and O, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl and -C(=O)OR^4.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^8 is selected from pyridinyl, pyrazolyl tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrimidinyl and oxadiazolyl, each of which is unsubstituted or substituted with 1-2 substituents independently selected from -CH_3 and -C(=O)$OC(CH_3)_3$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^2 is R^3.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^3 is selected from azetidinyl, azetidin-1-yl, azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxetanyl, oxetan-2-yl, oxetan-3-yl, morpholinyl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl and morpholin-4-yl, each of which is unsubstituted or each of which is substituted with 1-4 substituents independently selected from -CH_3, -CH_2CH_3, F, -CF_3, -CN, -OH, -C(=O)CF_3, -OCH_3, -C(=O)OCH_3, -C(=O)CH_3, -C(=O)$OCH_2CH_2OCH_3$, -C=(O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, -NHC(=O)$OC(CH_3)_3$, -NHC(=O)OCH_3, -C(=O)$N(CH_3)_2$, -$S(=O)_2CH_3$, -$S(=O)_2CH_2CH_3$, -$S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, -$S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, -$S(=O)_2CH(CH_3)_2$, -$S(=O)_2CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, -$S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, -$S(=O)_2CHF_2$, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, a C_1alkyl bridge, -C(=O)OR^5, -$S(=O)_2R^8$, -$(CR^9_2)_nR^8$ and R^8.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^3 is azetidinyl substituted with -C(=O)OCH_3.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic),

Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), m is 1 R^{20} is selected from H, -D, -F, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, -OCH3, , $-CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CHF_2$,and $-CH_2OCH_2CH_2F$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), m is 1 and R^{20} is $-CH_3$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), m is 1 and R^{20} is H.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^{10} is selected from morpholinyl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazinyl, piperazin-1-yl, pyrazolyl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, triazolyl, 1H-1,2,3-triazol-4-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, thiazolyl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, imidazolyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, each of which is unsubstituted or each of which is substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$ and $-S(=O)_2R^4$, or R^{10} is selected from a oxazolidin-2-one and a pyrrolidin-2-one.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), R^{10} is selected from morpholinyl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazinyl, piperazin-1-yl, pyrazolyl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, triazolyl, 1H-1,2,3-triazol-4-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, thiazolyl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, imidazolyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, each of which is unsubstituted or each of which is substituted with 1-3 substituents independently

selected from $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-S(O)_2CH_3$ and $-CH_2CH_2-R_5$.

In certain embodiments of any of the aforementioned compounds of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib) or Formula (IIb), m is 4 and R^{20} is deuterium.

Certain embodiments of the compounds of Formula (I) or Formula (II) are selected from: N-{5-[3-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(oxolan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(oxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(5,5-difluorooxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(2S)-5,5-difluorooxan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(2R)-5,5-difluorooxan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(1-methanesulfonylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(2-methyl-5-{5-[1-(propane-1-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(oxolan-2-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(ethanesulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(1-sulfamoylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl (2S)-2-

[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2S)-1-methanesulfonylazetidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-yl}carbamate; tert-butyl 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[1-(ethanesulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(butane-1-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(2S)-4,4-difluoro-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(4-methanesulfonylmorpholin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(2S)-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(2R)-4-methanesulfonylmorpholin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[5-(5-{[(3S)-1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3R)-1-methanesulfonylpiperidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (2S)-2-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate; N-[5-(5-{[(2S)-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(difluoromethane)sulfonylazetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(oxan-2-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-1-(propane-2-sulfonyl)azetidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[5-(oxan-3-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-

a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; ethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{7-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(1-methanesulfonyl-3-methylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{3-[6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-methoxyimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-{3-[4-methyl-3-(7-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{3-[6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{6-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{3-[6-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; N-(2-methyl-5-{[5-(oxan-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]amino}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{[5-(oxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]amino}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-({5-[(2R)-oxolan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}amino)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-({5-[(2S)-oxolan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}amino)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{3-[7-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-

4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[3-(morpholin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(5-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-2,4-dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; 7-fluoro-N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-ylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 6-methyl-N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-ylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(4-methyl-3-{6-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(3-hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(4-fluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 7-methyl-N-{2-methyl-5-[5-(morpholin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 7-methyl-N-(2-methyl-5-{5-[3-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(3-{6-[(2,2-difluoroethoxy)methyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-[(2-fluoroethoxy)methyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{7-hydrogenioimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-hydrogenioimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate, and N-(5-{5-[(3-cyanoazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-

carboxamide.

A preffered embodiment of the compounds of Formula (I) is methyl 3-[3-(4-methyl-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate.

Certain other embodiments of the compounds of Formula (I) or Formula (II) are selected from: N-[5-(3-{2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)oxy]ethyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[5-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2R)-oxolan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-oxolan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; tert-butyl 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; tert-butyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[5-(pyrrolidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(piperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(1-methanesulfonylpiperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(1-methylpiperidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(5-hydroxyoxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(5S)-5-hydroxyoxan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(1-acetylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; tert-butyl (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; N-(2-methyl-5-{5-[(3R)-morpholin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-6-oxopiperidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl (2S)-4,4-difluoro-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2S)-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-morpholin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-

carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[3-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 1-methylcyclopropyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; 2-methoxyethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[5-(3-methyloxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3-cyanoazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3-fluoroazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3-methoxyazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-sulfonyl}carbamate; 2-(morpholin-4-yl)ethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; 3-(morpholin-4-yl)propyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2S)-azetidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; [3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl N-(1-methylazetidin-3-yl)carbamate; [3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl 3-methoxyazetidine-1-carboxylate; tert-butyl N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-yl}carbamate; methyl N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-yl}carbamate; N-(5-{5-[3-(2-methoxyacetamido)oxetan-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2-oxopyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-(5-{[2-(morpholin-4-yl)acetamido]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-(5-{[2-(oxolan-2-yl)acetamido]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-(5-{[(2R)-oxolan-2-ylformamido]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-(5-{[(2S)-oxolan-2-ylformamido]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-methyl-5-(5-{[(3-methyloxetan-3-yl)formamido]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(oxan-4-ylformamido)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 2-hydroxyethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-

methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2S)-1-acetylazetidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{2-fluoro-5-[5-(1-methanesulfonylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(ethanesulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-fluoro-5-{5-[1-(propane-1-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(pyridine-3-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(oxolane-3-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(oxane-4-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-sulfonyl}propanoate; tert-butyl 3-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-sulfonyl}pyrrolidine-1-carboxylate; tert-butyl 4-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-sulfonyl}piperidine-1-carboxylate; methyl (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; N-(5-{5-[(3S)-4-methanesulfonylmorpholin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; N-(5-{5-[(3R)-4-methanesulfonylmorpholin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3R)-4-acetylmorpholin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(1-acetylpyrrolidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (2S)-4,4-difluoro-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2S)-1-acetyl-4,4-difluoropyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-N,N-dimethylazetidine-1-carboxamide; tert-butyl 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; tert-butyl (2S)-2-[3-(3-

{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; methyl 3-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(1-methanesulfonylazetidin-3-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[5-(5-{[3-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[5-(5-{[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl N-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl](oxetan-3-yl)methyl}carbamate; tert-butyl (3S)-3-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate; tert-butyl (3R)-3-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate; tert-butyl (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; tert-butyl (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[5-(morpholin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2R)-morpholin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-5-oxopyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-methyl-5-[5-(5-oxopyrrolidin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{5-[5-(1-acetylpiperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; N-{5-[5-(4-acetylmorpholin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2S)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (2R)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]morpholine-4-carboxylate; N-(5-{5-[(2R)-4-acetylmorpholin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; 1-methylcyclopropyl (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-

oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(2-methyl-5-{5-[(3R)-piperidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (3S)-3-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate; methyl (3R)-3-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate; N-[5-(5-{[(3R)-1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl (3R)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; methyl (3S)-3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(3S)-1-methanesulfonylpiperidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl 4-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}piperidine-1-carboxylate; tert-butyl (2S)-2-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate; methyl (2R)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2R)-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 4-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}piperidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(1H-pyrazole-4-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(butane-1-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-fluoro-5-{5-[1-(pyridine-3-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-fluoro-5-{5-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-3-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-[2-fluoro-5-(5-{1-[(2-methoxyethane)sulfonyl]azetidin-3-yl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(difluoromethane)sulfonylazetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-fluoro-5-{5-[1-(1-methyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[1-(3-methoxypropyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-

methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-{2-fluoro-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(2,2,2-trifluoroacetyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(2-fluoro-5-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{4-fluoro-5-[5-(1-methanesulfonylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; propan-2-yl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{7-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[1-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-2-methoxyethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; tert-butyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3-methylazetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-3-methylazetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-[3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{8-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-(2-methyl-5-{5-[1-(pyrazin-2-yl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-methyl-5-{5-[1-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(3-{6-acetylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{3-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{3-[6-(2-hydroxy-2-methylpropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-2,4-dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; N-{5-[3-(3-hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{3-[6-(1H-imidazol-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; methyl 3-[3-(3-{6-[3-

(methoxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{5-[5-(3-methoxyazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3aS)-1-oxo-hexahydro-1H-[1,3]oxazolo[3,4-a]piperazin-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(5-{5-[(3-cyanoazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(3-cyanoazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 2,2-difluoroethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; 6-methyl-N-(2-methyl-5-{5-[(oxetan-3-yloxy)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; tert-butyl (2S)-2-[3-(4-methyl-3-{6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; methyl (2S)-2-[3-(4-methyl-3-{6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; N-{2-methyl-5-[5-(oxetan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; 2,2,2-trifluoroethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate; tert-butyl 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate; methyl 3-(3-{3-[6-(hydroxymethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate; tert-butyl 3-{[3-(4-methyl-3-{6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methoxy}azetidine-1-carboxylate; tert-butyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxylate; N-(5-{5-[(2R)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide, and N-[2-methyl-5-(5-{[2-(oxan-4-yl)acetamido]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide.

Another aspect provided herein are pharmaceutical compositions that include a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), and a pharmaceutically acceptable carrier. In certain embodiments of such pharmaceutical compositions, the pharmaceutical composition is formulated for intravenous administration, intravitrial administration, intramuscular administration, oral administration, rectal administration, transdermal administration, pulmonary administration, inhalation administration, nasal administration, topical administration,

ophthalmic administration or otic administration. In other embodiments, such pharmaceutical compositions are in the form of a tablet, a pill, a capsule, a liquid, an inhalant, a nasal spray solution, a suppository, a solution, an emulsion, an ointment, eye drop or ear drop. In other embodiments, such pharmaceutical compositions are formulated for oral administration and are in the form of a tablet, a pill, a capsule, a liquid, a solution, or an emulsion. In other embodiments, such pharmaceutical compositions are formulated for oral administration and are in the form of a tablet, a pill, or a capsule. In other embodiments, such pharmaceutical compositions further include one or more additional therapeutic agents. In other embodiments, such aforementioned pharmaceutical compositions further include one or more additional therapeutic agents.

Another aspect provided herein are medicaments for treating a patient with a disease or disorder associated with c-kit or PDGFR kinase activity, or c-kit and PDGFR kinase activity, and such medicaments include a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf). In certain embodiments of this aspect the disease is a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or primary pulmonary hypertension (PPH). In other embodiments of this aspect, the disease is asthma, allergic rhinitis, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), uticaria, dermatosis, type I diabetes or type II diabetes.

Another aspect provided herein are medicaments for treating a disease mediated by c-kit or PDGFR kinase activity, or c-kit and PDGFR kinase activity, in a patient in need thereof, and such medicaments include a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), and the disease is a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or primary pulmonary hypertension (PPH).

In certain embodiments of this aspect, the disease is asthma, allergic rhinitis, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD),

uticaria, dermatosis, type I diabetes or type II diabetes.

Another aspect provided herein is the use of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf) in the manufacture of a medicament for treating a disease or disorder in a patient where c-kit or PDGFR kinase activity, or c-kit and PDGFR kinase activity is implicated.

Another aspect provided herein includes methods for treating a disease or disorder where c-kit or PDGFR kinase activity, or c-kit and PDGFR kinase activity is implicated, wherein the method includes administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, thereby treating the disease or disorder. In certain embodiments of such methods, the methods include administering the compound to a cell or tissue system or to a human or animal subject. In certain embodiments of such methods, the disease or condition is a metabolic disease, a fibrotic disease, a respiratory disease, an inflammatory disease or disorder, a dermatological disease or an autoimmune disease. In certain embodiments of such methods, the disease or condition is asthma, allergic rhinitis, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, liver fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, urticaria, dermatoses, atopic dermatitis, type I diabetes or type II diabetes.

Another aspect provided herein is a compound of Formula (I), Formula (II), Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf) for use in treating a disease mediated by c-kit, PDGFRα, PDGFRβ or combination thereof, wherein the disease is selected from a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) and primary pulmonary hypertension (PPH). In certain embodiments of this aspect, the disease is selected from a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) and primary pulmonary hypertension (PPH). In other embodiments the disease is asthma, allergic rhinitis, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS),

inflammatory bowel disease (IBD), uticaria, dermatosis, type I diabetes or type II diabetes.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

The term “alkyl,” as used herein, refers to a saturated branched or straight chain hydrocarbon. In certain embodiments such alkyl groups are optionally substituted. As used herein, the terms "C_1-C_3alkyl", "C_1-C_4alkyl", "C_1-C_5alkyl", "C_1-C_6alkyl", "C_1-C_7alkyl" and "C_1-C_8alkyl" refer to an alkyl group containing at least 1, and at most 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, respectively. If not otherwise specified, an alkyl group generally is a C_1-C_6 alkyl. Non-limiting examples of alkyl groups as used herein include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl and the like.

The term “alkoxy,” as used herein, refers to the group –OR_a, where R_a is an alkyl group as defined herein. As used herein, the terms "C_1-C_3alkoxy", "C_1-C_4alkoxy", "C_1-C_5alkoxy", "C_1-C_6alkoxy", "C_1-C_7alkoxy" and "C_1-C_8alkoxy" refer to an alkoxy group wherein the alkyl moiety contains at least 1, and at most 3, 4, 5, 6, 7 or 8, carbon atoms. Non-limiting examples of alkoxy groups, as used herein, include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butyloxy, t-butyloxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy, decyloxy and the like.

The term “cycloalkyl,” as used herein, refers to a saturated, monocyclic, fused bicyclic, fused tricyclic, spirocyclic or bridged polycyclic ring assembly. As used herein, the terms "C_3-C_5cycloalkyl", "C_3-C_6cycloalkyl", "C_3-C_7cycloalkyl", "C_3-C_8cycloalkyl, "C_3-C_9cycloalkyl and "C_3-C_{10}cycloalkyl refer to a cycloalkyl group wherein the saturated monocyclic, fused bicyclic or bridged polycyclic ring assembly contain at least 3, and at most 5, 6, 7, 8, 9 or 10, carbon atoms. Non-limiting examples of cycloalkyl groups, as used herein, include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclodecyl, and the like.

The term "halo," as used herein, refers to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br), or iodine (I) substituents.

The terms “haloalkyl” or “halo-substituted alkyl,” as used herein, refers to an alkyl group as defined herein, substituted with one or more halo groups as defined herein. The halo groups are the same or different. The haloalkyl can be monohaloalkyl, dihaloalkyl or polyhaloalkyl, including perhaloalkyl. A perhalo-alkyl refers to an alkyl having all hydrogen atoms replaced with halo atoms. A monohaloalkyl can have one iodo, bromo, chloro or fluoro within the alkyl group. Dihaloalky and polyhaloalkyl groups can have two or more of the same halo atoms or a combination of different halo groups within the alkyl.

Such haloalkyl groups are also refered to herein as "C_1-C_3haloalkyl", "C_1-C_4haloalkyl", "C_1-C_5haloalkyl", "C_1-C_6haloalkyl", "C_1-C_7haloalkyl" and "C_1-C_8haloalkyl" wherein the alkyl group contains at least 1, and at most 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, respectively. Non-limiting examples of such branched or straight chained haloalkyl groups, as used herein, include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl. In certain embodiments, a haloalkyl group is trifluoromethyl.

The term “heteroaryl,” as used herein, refers to a 5-6 membered heteroaromatic monocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur, an 8-10 membered fused bicyclic ring having 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur and where at least one of the rings is aromatic, or a 12-14 membered fused tricyclic ring having 1 to 4 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen and sulfur and where at least one of the rings is aromatic. Such fused bicyclic and tricyclic ring systems may be fused to one or more aryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl rings. Non-limiting examples of heteroaryl groups, as used herein, include 2- or 3-furyl; 1-, 2-, 4-, or 5-imidazolyl; 3-, 4-, or 5-isothiazolyl; 3-, 4-, or 5-isoxazolyl; 2-, 4-, or 5-oxazolyl; 4- or 5-1,2,3-oxadiazolyl; 2- or 3-pyrazinyl; 1-, 3-, 4-, or 5- pyrazolyl; 3-, 4-, 5- or 6-pyridazinyl; 2-, 3-, or 4-pyridyl; 2-, 4-, 5- or 6-pyrimidinyl; 1-, 2- or 3-pyrrolyl; 1- or 5-tetrazolyl; 2- or 5-1,3,4-thiadiazolyl; 2-, 4-, or 5-thiazolyl; 2- or 3-thienyl; 2-, 4- or 6-1,3,5-triazinyl; 1-, 3- or 5-1,2,4-triazolyl; 1-, 4- or 5-1,2,3-triazolyl; 1- , 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-acridinyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-benzo[g]isoquinoline; 2-, 4-, 5- , 6-, or 7-benzoxazolyl; 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl; 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-benzo[b]thienyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-benzo[b]oxepine; 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-benzoxazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8, or 9-carbazolyl; 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-cinnolinyl; 2-, 4-, or 5-4H-imidazo[4,5-d] thiazolyl; 2-, 3-, 5-, or 6- imidazo[2,1-b] thiazolyl; 2-, 3-, 6-, or 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indazolyl; 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, or 8-indolizinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-isoindolyl; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinoliyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-naphthyridinyl; 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-perimidinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenanthridinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenathrolinyl; 1-, 2- , 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-phenazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenothiazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenoxazinyl; 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-phthalazinyl; 2-, 4-, 6-, or 7-pteridinyl; 2-, 6-, 7-, or 8- purinyl; 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, or 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl; 2-, 3-, 5-, 6-, or 7-furo[3,2-b]-pyranyl; 1-, 3-, or 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl; 2-, 3-, 5-, or 8-pyrazino[2,3-d]pyridazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, or 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-quinolizinyl; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-,

or 8-quinolinyl; 2-, 3- , 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinazolinyl; 2-, 3-, 4-, or 5-thieno[2,3-b]furanyl, and 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, or 9-furo[3,4-c]cinnolinyl.

The term "hetero atoms," as used herein, refers to nitrogen (N), oxygen (O) or sulfur (S) atoms.

The term "heterocycloalkyl," as used herein refers to a to saturated 3-6 membered monocyclic hydrocarbon ring structure, a saturated 6-9 membered fused bicyclic hydrocarbon ring structure, or a saturated 10-14 membered fused tricyclic hydrocarbon ring structure, wherein one to four of the ring carbons of the hydrocarbon ring structure are replaced by one to four groups independently selected from -O-, -NR-, or -S-, wherein R is hydrogen, C_1-C_4alkyl or an amino protecting group.

Non-limiting examples of heterocycloalkyl groups, as used herein, include aziridinyl, aziridin-1-yl, aziridin-2-yl, aziridin-3-yl, oxiranyl, oxiran-2-yl, oxiran-3-yl, thiiranyl, thiiran-2-yl, thiiran-3-yl, azetadinyl, azetadin-1-yl, azetadin-2-yl, azetadin-3-yl, oxetanyl, oxetan-2-yl, oxetan-3-yl, oxetan-4-yl, thietanyl, thietan-2-yl, thietan-3-yl, thietan-4-yl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-4-yl, pyrrolidin-5-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-4-yl, tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothien-2-yl, tetrahydrothien-3-yl, tetrahydrothien-4-yl, tetrahydrothien-5-yl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperidin-5-yl, piperidin-6-yl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydropyran-5-yl, tetrahydropyran-6-yl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-5-yl, tetrahydrothiopyran-6-yl, piperazinyl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, piperazin-4-yl, piperazin-5-yl, piperazin-6-yl, morpholinyl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, morpholin-5-yl, morpholin-6-yl, thiomorpholinyl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-5-yl, thiomorpholin-6-yl, oxathianyl, oxathian-2-yl, oxathian-3-yl, oxathian-5-yl, oxathian-6-yl, dithianyl, dithian-2-yl, dithian-3-yl, dithian-5-yl, dithian-6-yl, azepanyl, azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl, azepan-4-yl, azepan-5-yl, azepan-6-yl, azepan-7-yl, oxepanyl, oxepan-2-yl, oxepan-3-yl, oxepan-4-yl, oxepan-5-yl, oxepan-6-yl, oxepan-7-yl, thiepanyl, thiepan-2-yl, thiepan-3-yl, thiepan-4-yl, thiepan-5-yl, thiepan-6-yl, thiepan-7-yl, dioxolanyl, dioxolan-2-yl, dioxolan-4-yl, dioxolan-5-yl, thioxanyl, thioxan-2-yl, thioxan-3-yl, thioxan-4-yl, thioxan-5-yl, dithiolanyl, dithiolan-2-yl, dithiolan-4-yl, dithiolan-5-yl, pyrrolinyl, pyrrolin-1-yl, pyrrolin-2-yl, pyrrolin-3-yl, pyrrolin-4-yl, pyrrolin-5-yl, imidazolinyl, imidazolin-1-yl, imidazolin-3-yl, imidazolin-4-yl, imidazolin-5-yl, imidazolidinyl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-3-yl, imidazolidin-4-yl, imidazolidin-4-yl, pyrazolinyl, pyrazolin-1-yl, pyrazolin-3-yl, pyrazolin-4-yl, pyrazolin-5-yl, pyrazolidinyl, pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-2-yl, pyrazolidin-3-yl,

pyrazolidin-4-yl, pyrazolidin-5-yl, hexahydro-1,4-diazepinyl, dihydrofuranyldihydropyranyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, pyrrolidinyl-2-one, piperidinyl-3-one piperidinyl-2-one, piperidinyl-4-one, and 2H-pyrrolyl.

The term "acceptable" with respect to a compound, formulation, composition or ingredient, as used herein, means having no persistent detrimental effect on the general health of the subject being treated.

The term "administration" or "administering" of the subject compound means providing a compound of Formula (I) or Formula (II), a pharmaceutically acceptable salt, a pharmaceutically acceptable solvate, or solvate thereof to a subject in need of treatment.

The term "autoimmune disease," or "autoimmune disorder," as used herein, refers diseases wherein cells uncontrollably attack the body's own tissues and organs (autoimmunity), producing inflammatory reactions and other serious symptoms and diseases. Non-limiting examples of autoimmune diseases include idiopathic thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis (RA), multiple sclerosis (MS), immune-mediated or type 1 diabetes mellitus, immune mediated glomerulonephritis, scleroderma, pernicious anemia, alopecia, pemphigus, pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, psoriasis, autoimmune thyroid diseases, and Hashimoto's disease, Hashimoto's thyroiditis, dermatomyositis, goodpasture syndrome, myasthenia gravis pseudoparalytica, ophtalmia sympatica, phakogene uveitis, chronical aggressive hepatitis, primary billiary cirrhosis, autoimmune hemolytic anemy, Werlof disease, vitiligo vulgaris, Behcet's disease, collagen disease, uveitis, Sjogren's syndrome, autoimmune myocarditis, autoimmune hepatic diseases, autoimmune gastritis, pemphigus, Guillain-Barre syndrome, and HTLV-1-associated myelopathy.

The term "carrier," as used herein, refers to chemical compounds or agents that facilitate the incorporation of a compound described herein into cells or tissues.

The terms "co-administration" or "combined administration" or the like as used herein are meant to encompass administration of the selected therapeutic agents to a single patient, and are intended to include treatment regimens in which the agents are not necessarily administered by the same route of administration or at the same time.

The term "dermatological disease" or "dermatological disorder," as used herein refers to a skin disorder. Such dermatological disorders include, but are not limited to, proliferative or inflammatory disorders of the skin such as, atopic dermatitis, bullous disorders, collagenoses, contact dermatitis eczema, Kawasaki Disease, rosacea, Sjogren-Larsso Syndrome, actinic keratosis, basal cell carcinoma and urticaria.

The term “diluent,” as used herein, refers to chemical compounds that are used to dilute a compound described herein prior to delivery. Diluents can also be used to stabilize compounds described herein.

The terms “effective amount” or “therapeutically effective amount,” as used herein, refer to a sufficient amount of a compound described herein being administered which will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disease or condition being treated. The result can be reduction and/or alleviation of the signs, symptoms, or causes of a disease, or any other desired alteration of a biological system. For example, an “effective amount” for therapeutic uses is the amount of the composition comprising a compound as disclosed herein required to provide a clinically significant decrease in disease symptoms. An appropriate "effective" amount in any individual case may be determined using techniques, such as a dose escalation study.

The terms “enhance” or “enhancing,” as used herein, means to increase or prolong either in potency or duration a desired effect. Thus, in regard to enhancing the effect of therapeutic agents, the term "enhancing" refers to the ability to increase or prolong, either in potency or duration, the effect of other therapeutic agents on a system. An "enhancing-effective amount," as used herein, refers to an amount adequate to enhance the effect of another therapeutic agent in a desired system.

The terms “fibrosis” or “fibrosis disease,” as used herein, refers to conditions that follow acute or chronic inflammation and are associated with the abnormal accumulation of cells and/or collagen and include but are not limited to fibrosis of individual organs or tissues such as the heart, kidney, joints, lung, or skin, and includes such disorders as idiopathic pulmonary fibrosis and cryptogenic fibrosing alveolitis.

The term “inflammatory disease or disorders,” as used herein, refers to those diseases or conditions that are characterized by one or more of the signs of pain (dolor, from the generation of noxious substances and the stimulation of nerves), heat (calor, from vasodilatation), redness (rubor, from vasodilatation and increased blood flow), swelling (tumor, from excessive inflow or restricted outflow of fluid), and loss of function (functio laesa, which may be partial or complete, temporary or permanent). Inflammation takes many forms and includes, but is not limited to, inflammation that is one or more of the following: acute, adhesive, atrophic, catarrhal, chronic, cirrhotic, diffuse, disseminated, exudative, fibrinous, fibrosing, focal, granulomatous, hyperplastic, hypertrophic, interstitial, metastatic, necrotic, obliterative, parenchymatous, plastic, productive, proliferous, pseudomembranous, purulent, sclerosing, seroplastic, serous, simple, specific, subacute, suppurative, toxic, traumatic, and/or ulcerative. Inflammatory disorders further include, without being limited to those affecting the blood vessels (polyarteritis, temporal arthritis); joints (arthritis: crystalline, osteo-, psoriatic, reactive,

rheumatoid, Reiter's); gastrointestinal tract (Disease,); skin (dermatitis); or multiple organs and tissues (systemic lupus erythematosus).

As used herein, the term “inhibit”, "inhibition" or “inhibiting” refers to the reduction or suppression of a given condition, symptom, or disorder, or disease, or a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process.

The term “pharmaceutically acceptable,” as used herein, refers to a material, such as a carrier or diluent, which does not abrogate the biological activity or properties of the compounds described herein. Such materials are administered to an individual without causing undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the components of the composition in which it is contained.

The term "pharmaceutically acceptable carrier", as used herein, includes any and all solvents, dispersion media, coatings, surfactants, antioxidants, preservatives (e.g., antibacterial agents, antifungal agents), isotonic agents, absorption delaying agents, salts, preservatives, drug stabilizers, binders, excipients, disintegration agents, lubricants, sweetening agents, flavoring agents, dyes, and the like and combinations thereof, as would be known to those skilled in the art (see, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Except insofar as any conventional carrier is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic or pharmaceutical compositions is contemplated.

The term “pharmaceutically acceptable salt,” as used herein, refers to a formulation of a compound that does not cause significant irritation to an organism to which it is administered and does not abrogate the biological activity and properties of the compounds described herein.

The terms “combination” or “pharmaceutical combination,” as used herein mean a product that results from the mixing or combining of more than one active ingredient and includes both fixed and non-fixed combinations of the active ingredients. The term “fixed combination” means that the active ingredients, by way of example, a compound of Formula (I) or Formula (II) and an additional therapeutic agent, are both administered to a patient simultaneously in the form of a single entity or dosage. The term “non-fixed combination” means that the active ingredients, by way of example, a compound of Formula (I) or Formula (II) and an additional therapeutic agent, are both administered to a patient as separate entities either simultaneously, concurrently or sequentially with no specific time limits, wherein such administration provides therapeutically effective levels of the 2 compounds in the body of the patient. The latter also applies to cocktail therapy, e.g. the administration of 3 or more active ingredients.

The terms “composition” or “pharmaceutical composition,” as used herein, refers to a mixture of at least one compound, such as the compounds of Formula (I) or Formula (II)

provided herein, with at least one and optionally more than one other pharmaceutically acceptable chemical components, such as carriers, stabilizers, diluents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, and/or excipients.

The term "respiratory disease," as used herein, refers to diseases affecting the organs that are involved in breathing, such as the nose, throat, larynx, trachea, bronchi, and lungs. Respiratory diseases include, but are not limited to, asthma, adult respiratory distress syndrome and allergic (extrinsic) asthma, non-allergic (intrinsic) asthma, acute severe asthma, chronic asthma, clinical asthma, nocturnal asthma, allergen-induced asthma, aspirin-sensitive asthma, exercise-induced asthma, isocapnic hyperventilation, child-onset asthma, adult-onset asthma, cough-variant asthma, occupational asthma, steroid-resistant asthma, seasonal asthma, seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis, chronic obstructive pulmonary disease, including chronic bronchitis or emphysema, pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis and/or airway inflammation and cystic fibrosis, and hypoxia.

The term "subject" or "patient," as used herein, encompasses mammals and non-mammals. Examples of mammals include, but are not limited to, humans, chimpanzees, apes, monkeys, cattle, horses, sheep, goats, swine; rabbits, dogs, cats, rats, mice, guinea pigs, and the like. Examples of non-mammals include, but are not limited to, birds, fish and the like. Frequently the subject is a human, and may be a human who has been diagnosed as in need of treatment for a disease or disorder disclosed herein.

As used herein, a subject is "in need of" a treatment if such subject would benefit biologically, medically or in quality of life from such treatment.

The term "c-kit inhibitor," as used herein, refers to a compound which inhibits c-kit kinase.

The term "disease or disorder associated with c-kit activity," as used herein, refers to any disease state associated with a c-kit kinase. Such diseases or disorders include, but are not limited to, a mast-cell associated disease, inflammatory diseases, respiratory diseases, fibrosis diseases, a dermatological disease, metabolic diseases and autoimmune diseases, such as, by way of example only, asthma, dermatitis, allergic rhinitis, pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, uticaria, pulmonary arterial hypertension (PAH), primary pulmonary hypertension (PPH), dermatosis, diabetes, type I diabetes and type II diabetes.

The term "PDGFR inhibitor," as used herein, refers to a compound which inhibits PDGFR kinase.

The term "disease or disorder associated with PDGFR activity," as used herein, refers to any disease state associated with a PDGFR kinase. Such diseases or disorders

include, but are not limited to, inflammatory diseases, respiratory diseases, fibrosis diseases, metabolic diseases and autoimmune diseases, such as, by way of example only, asthma, dermatitis, allergic rhinitis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), urticaria, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, pulmonary arterial hypertension and diabetes.

The term “an optical isomer” or “a stereoisomer”, as used herein, refers to any of the various stereo isomeric configurations which may exist for a given compound of the present invention and includes geometric isomers. It is understood that a substituent may be attached at a chiral center of a carbon atom. The term "chiral" refers to molecules which have the property of non-superimposability on their mirror image partner, while the term "achiral" refers to molecules which are superimposable on their mirror image partner. Therefore, the invention includes enantiomers, diastereomers or racemates of the compound. “Enantiomers” are a pair of stereoisomers that are non-superimposable mirror images of each other. A 1:1 mixture of a pair of enantiomers is a "racemic” mixture. The term is used to designate a racemic mixture where appropriate. "Diastereoisomers” are stereoisomers that have at least two asymmetric atoms, but which are not mirror-images of each other. The absolute stereochemistry is specified according to the Cahn- Ingold- Prelog R-S system. When a compound is a pure enantiomer the stereochemistry at each chiral carbon may be specified by either R or S. Resolved compounds whose absolute configuration is unknown can be designated (+) or (-) depending on the direction (dextro- or levorotatory) which they rotate plane polarized light at the wavelength of the sodium D line. Certain compounds described herein contain one or more asymmetric centers or axes and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms that may be defined, in terms of absolute stereochemistry, as (R)- or (S)-.

The term "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention, as used herein, refers to an amount of the compound of the present invention that will elicit the biological or medical response of a subject, for example, reduction or inhibition of an enzyme or a protein activity, or ameliorate symptoms, alleviate conditions, slow or delay disease progression, or prevent a disease, etc. In one non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a subject, is effective to (1) at least partially alleviating, inhibiting, preventing and/or ameliorating a condition, or a disorder or a disease (i) mediated by c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases, or (ii) associated with c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinase activity, or (iii) characterized by activity (normal or abnormal) of c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases; or (2) reducing or inhibiting the activity of c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases; or (3) reducing or inhibiting the

expression of c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases. In another non-limiting embodiment, the term “a therapeutically effective amount” refers to the amount of the compound of the present invention that, when administered to a cell, or a tissue, or a non-cellular biological material, or a medium, is effective to at least partially reducing or inhibiting the activity of c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases; or at least partially reducing or inhibiting the expression of c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases.

The terms “treat,” “treating” or “treatment,” as used herein, refers to methods of alleviating, abating or ameliorating a disease or condition symptoms, preventing additional symptoms, ameliorating or preventing the underlying metabolic causes of symptoms, inhibiting the disease or condition, arresting the development of the disease or condition, relieving the disease or condition, causing regression of the disease or condition, relieving a condition caused by the disease or condition, or stopping the symptoms of the disease or condition either prophylactically and/or therapeutically.

In addition, as used herein, the term “treat”, “treating" or "treatment" of any disease or disorder refers in one embodiment, to ameliorating the disease or disorder (i.e., slowing or arresting or reducing the development of the disease or at least one of the clinical symptoms thereof). In another embodiment “treat”, "treating" or "treatment" refers to alleviating or ameliorating at least one physical parameter including those which may not be discernible by the patient. In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to modulating the disease or disorder, either physically, (e.g., stabilization of a discernible symptom), physiologically, (e.g., stabilization of a physical parameter), or both. In yet another embodiment, “treat”, "treating" or "treatment" refers to preventing or delaying the onset or development or progression of the disease or disorder.

The compound names provided herein were obtained using ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) or JChem version 5.3.1 (ChemAxon).

Unless specified otherwise, the term “compounds of the present invention” or “compounds provided herein” refers to compounds of Fomula (I) and Formula (II), and subformulae thereof (such as Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) and Formula (IIf)), and pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates, stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers and isotopically labeled compounds (including deuterium substitutions) thereof. Compounds of the present invention further comprise polymorphs of compounds of Fomula (I) and Formula (II) (or subformulae thereof) and salts thereof.

As used herein, the term "a," "an," "the” and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by

the context.

All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g. "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed.

Various enumerated embodiments of the invention are described herein. It will be recognized that features specified in each embodiment may be combined with other specified features to provide further embodiments of the present invention.

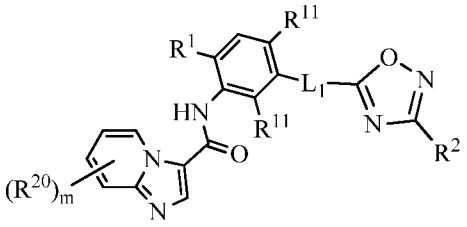
Description of the Preferred Embodiments

Provided herein are compounds, pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, that are inhibitors of c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 750 to 1000. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 500 to 750. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 250 to 500. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 100 to 250. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 75 to 100. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 50 to 75. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 25 to 50. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 10 to 25. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 7.5 to 10. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 5 to 7.5. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 2.5 to 5. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for PDGFR inhibition to IC_{50} for c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}kit}$) in the range of 1 to 2.5. Certain embodiments of compounds provided herein have an IC_{50} for IC_{50} for PDGFR inhibition to c-kit inhibition ratio ($IC_{50\ PDGFR}/IC_{50\ c\text{-}$

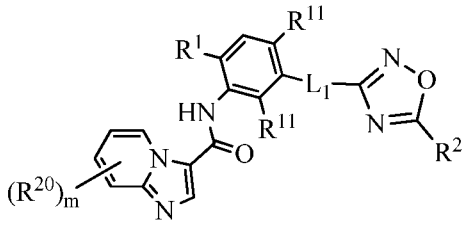
$_{kit}$) in the range of 0.95 to 2.5.

Also provided herein are pharmaceutical compositions that include such compounds. Further provided herein are methods for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase or c-kit and PDGFR kinases using such compounds and pharmaceutical compositions.

The c-kit kinase, or c-kit and PDGFR kinase, inhibitors of the present invention are compounds having the structure of Formula (I) or Formula (II), and pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof:



Formula (I)



Formula (II)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_1 is a bond, -NH- or -C(O)NH-;

L_2 is $-(CR^9_2)_n$-, $-CHR^6$-, $-(CR^9_2)_nO$-, -NH-, $-(CR^9_2)_nC(=O)$-, $-C(=O)O(CR^9_2)_n$-, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$-, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$ -, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$-, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, -

$N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, $-OR^4$ and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ and $-(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5

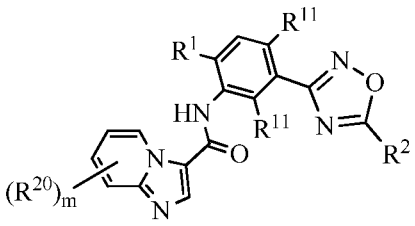
membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

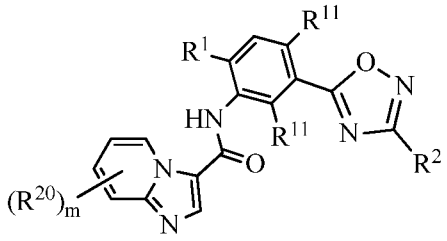
t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

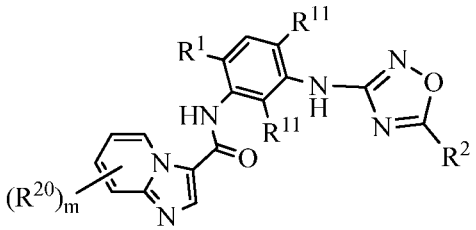
In certain embodiments of compounds of Formula (I) or Formula (II), and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, the compound of Formula (I) or Formula (II) is a compound having a structure of Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib) or Formula (IIb):



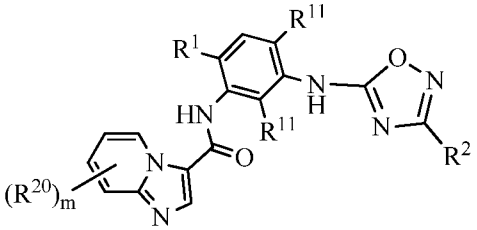
Formula (Ia)



Formula (IIa)



Formula (Ib)



Formula (IIb)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, -

$(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, $-NH-$, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, $-OR^4$ and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ and $-(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5

membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-C(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

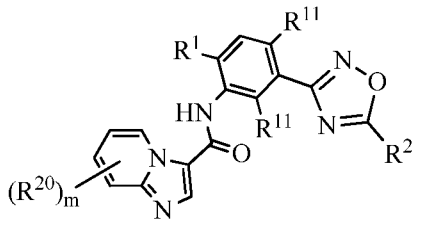
wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

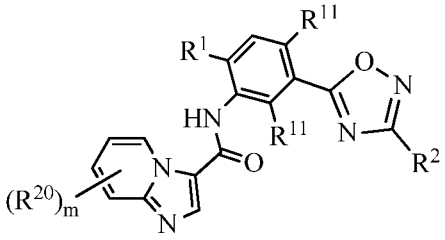
each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

In certain embodiments of compounds of Formula (I) or Formula (II), and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers

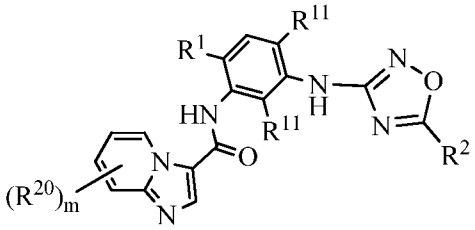
thereof, the compound of Formula (I) or Formula (II), is a compound having a structure of Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib), Formula (IIb), Formula (Ic), Formula (IIc), Formula (Id), Formula (IId), Formula (Ie), Formula (IIe), Formula (If) or Formula (IIf):



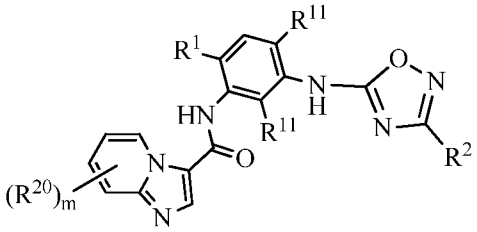
Formula (Ia)



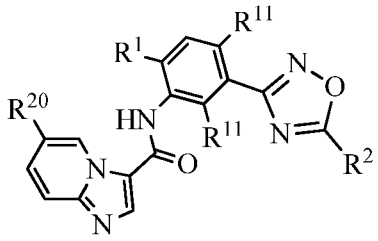
Formula (IIa)



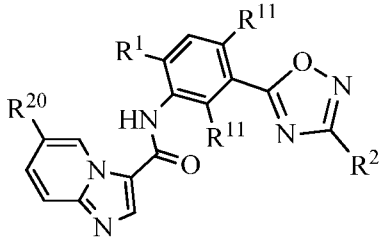
Formula (Ib)



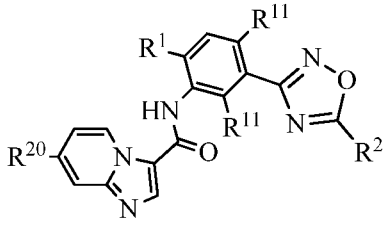
Formula (IIb)



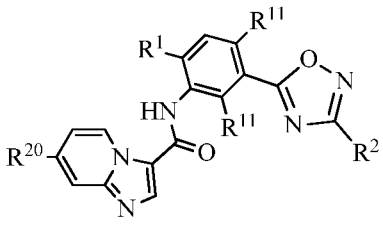
Formula (Ic)



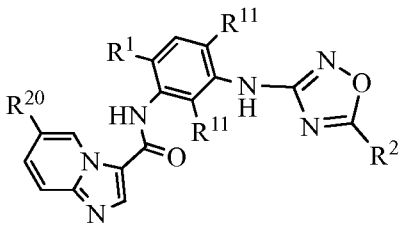
Formula (IIc)

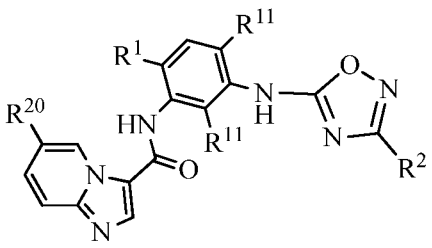


Formula (Id)

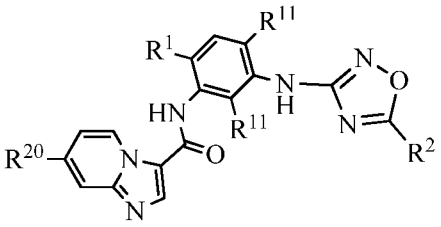


Formula (IId)

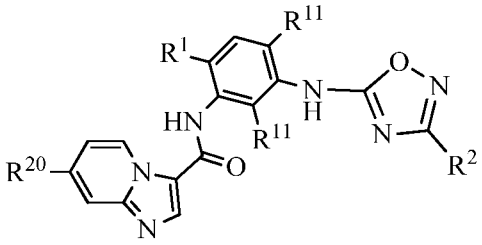




Formula (Ie)



Formula (IIe)



Formula (If)

Formula (IIf)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, -NH-, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S

and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2

heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

The compounds of Formula (I) or Formula (II), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, and pharmaceutical compositions provided herein also includes all suitable isotopic variations of such compounds, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, and pharmaceutical compositions. Therefore, any formula given herein is also intended to represent unlabeled forms as well as isotopically labeled forms of the compounds. Isotopically labeled compounds have structures depicted by the formulas given herein except that one or more atoms are replaced by an atom having a selected atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I respectively. The invention includes various isotopically labeled compounds as defined herein, for example those into which radioactive isotopes, such as ^{3}H and ^{14}C, or those into which non-radioactive isotopes, such as ^{2}H and ^{13}C are present. Such isotopically labelled compounds are useful in metabolic studies (with ^{14}C), reaction kinetic studies (with, for example ^{2}H or ^{3}H), detection or imaging techniques, such as positron emission tomography (PET) or single-photon emission computed tomography (SPECT) including drug or substrate tissue distribution assays, or in radioactive treatment of patients. In particular, an ^{18}F or labeled compound may be particularly desirable for PET or SPECT studies. Isotopically-labeled compounds of formula (I) can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagents in place of the non-labeled reagent previously employed.

Further, substitution with heavier isotopes, particularly deuterium (i.e., ^{2}H or D) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements or an improvement in therapeutic index. It is understood that deuterium in this context is regarded as a

substituent of a compound of the formula (I). The concentration of such a heavier isotope, specifically deuterium, may be defined by the isotopic enrichment factor. The term "isotopic enrichment factor" as used herein means the ratio between the isotopic abundance and the natural abundance of a specified isotope. If a substituent in a compound of this invention is denoted deuterium, such compound has an isotopic enrichment factor for each designated deuterium atom of at least 3500 (52.5% deuterium incorporation at each designated deuterium atom), at least 4000 (60% deuterium incorporation), at least 4500 (67.5% deuterium incorporation), at least 5000 (75% deuterium incorporation), at least 5500 (82.5% deuterium incorporation), at least 6000 (90% deuterium incorporation), at least 6333.3 (95% deuterium incorporation), at least 6466.7 (97% deuterium incorporation), at least 6600 (99% deuterium incorporation), or at least 6633.3 (99.5% deuterium incorporation).

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, *e.g.* D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Compounds of the invention, i.e. compounds of Formula (I) and Formula (II) that contain groups capable of acting as donors and/or acceptors for hydrogen bonds may be capable of forming co-crystals with suitable co-crystal formers. These co-crystals may be prepared from compounds of formula (I) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I) with the co-crystal former under crystallization conditions and isolating co-crystals thereby formed. Suitable co-crystal formers include those described in WO 2004/078163. Hence the invention further provides co-crystals comprising a compound of Formula (I) and Formula (II).

Processes for Making Compounds of Formula (I) or Formula (II)

General procedures for preparing compounds of Formula (I) or Formula (II) are described in the Examples, *infra*. In the reactions described, reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, may be protected to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (see e.g., T.W. Greene and P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry,” John Wiley and Sons, 1991).

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) or Formula (II) provided herein are prepared as a pharmaceutically acceptable acid addition salt by reacting the free base form of the compound of Formula (I) or Formula (II) with a stoichiometric amount of an appropriate pharmaceutically acceptable organic acid or inorganic acid or a

suitable anion exchange reagent. In other embodiments, a pharmaceutically acceptable base addition salt of compounds of Formula (I) or Formula (II) is prepared by reacting the free acid form of the compound of Formula (I) or Formula (II) with a stoichiometric amount of an appropriate pharmaceutically acceptable organic base or inorganic base or a suitable ion exchange reagent. Such reactions are typically carried out in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two. Generally, use of non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile is desirable, where practicable.

Alternatively, the salt forms of the compounds of Formula (I) or Formula (II) are prepared using salts of the starting materials or intermediates. In certain embodiments, the compounds of Formula (I) or Formula (II) are in the form of other salts including, but not limited to, oxalates and trifluoroacetates. In certain embodiments, hemisalts of acids and bases are formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

Such pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of Formula (I) or Formula (II) include, but are not limited to, a hydrobromide, hydrochloride, sulfate, nitrate, succinate, maleate, formate, acetate, adipate, besylatye, bicarbonate/carbonate, propionate, fumarate, citrate, tartrate, lactate, benzoate, salicylate, glutamate, aspartate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, ethanedisulfonate, camphorsulfonate, chlortheophyllonate, naphthalenesulfonate (e.g. 2-naphthalenesulfonate), hexanoate salt, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, cyclamate, edisylate, esylate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hippurate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactobionate, laurylsulphate, malate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, octadecanoate, oleate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, pyroglutamate, saccharate, stearate, sulfosalicylate, tannate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

The organic acid or inorganic acids used to form certain pharmaceutically acceptable acid addition salts of compounds of Formula (I) or Formula (II) include, but are not limited to, hydrobromic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, succinic acid, maleic acid, malonic acid, mandelic acid, formic acid, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, fumaric acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, benzoic acid, salicylic acid, glutamic acid, aspartic acid, toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, benzenesulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid, such as 2-naphthalenesulfonic acid, or hexanoic acid.

Such pharmaceutically acceptable base addition salt of compounds of Formula (I) or Formula (II) include, but are not limited to, ammonium, aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, copper, diethylamine, diolamine, glycine, isopropylamine, cholinate,

diethanolamine, piperazine, iron, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, silver, sodium, tromethamine and zinc salts.

The organic or inorganic bases used to form certain pharmaceutically acceptable base addition salt of compounds of Formula (I) or Formula (II) include, but are not limited to, salts derived from ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table, or salts derived from primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like.

In certain embodiments, the free acid or free base forms of the compounds of Formula (I) or Formula (II) provided herein are prepared from the corresponding base addition salt or acid addition salt from, respectively. For example a compound Formula (I) in an acid addition salt form is converted to the corresponding free base by treating with a suitable base (by way of example only, an ammonium hydroxide solution, a sodium hydroxide, and the like). For example, a compound of Formula (I) in a base addition salt form is converted to the corresponding free acid by treating with a suitable acid (by way of example only, hydrochloric acid).

Lists of additional suitable salts can be found, e.g., in "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002.

In certain embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) in unoxidized form are prepared from N-oxides of compounds Formula (I) or Formula (II) by treating with a reducing agent (by way of example only, sulfur, sulfur dioxide, triphenyl phosphine, lithium borohydride, sodium borohydride, phosphorus trichloride, tribromide, or the like) in a suitable inert organic solvent (by way of example only, acetonitrile, ethanol, aqueous dioxane, or the like) at 0 to 80°C.

In certain embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are prepared as protected derivatives using methods known to those of ordinary skill in the art. A detailed description of the techniques applicable to the creation of protecting groups and their removal can be found in T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

In certain embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are prepared or formed, as solvates (e.g., hydrates). In certain embodiments, hydrates of compounds of Formula (I) or Formula (II) are prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxin, tetrahydrofuran or methanol.

Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their

crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (including water); therefore, it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound of the present invention (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water.

The compounds of the present invention, including salts, hydrates and solvates thereof, may inherently or by design form polymorphs.

Any asymmetric atom (e.g., carbon or the like) of the compound(s) of the present invention can be present in racemic or enantiomerically enriched, for example the (*R*)-, (*S*)- or (*R,S*)- configuration. In certain embodiments, each asymmetric atom has at least 50 % enantiomeric excess, at least 60 % enantiomeric excess, at least 70 % enantiomeric excess, at least 80 % enantiomeric excess, at least 90 % enantiomeric excess, at least 95 % enantiomeric excess, or at least 99 % enantiomeric excess in the (*R*)- or (*S*)- configuration. Substituents at atoms with unsaturated double bonds may, if possible, be present in *cis*- (*Z*)- or *trans*- (*E*)- form.

Accordingly, as used herein a compound of the present invention can be in the form of one of the possible isomers, rotamers, atropisomers, tautomers or mixtures thereof, for example, as substantially pure geometric (*cis* or *trans*) isomers, diastereomers, optical isomers (antipodes), racemates or mixtures thereof.

Any resulting mixtures of isomers can be separated on the basis of the physicochemical differences of the constituents, into the pure or substantially pure geometric or optical isomers, diastereomers, racemates, for example, by chromatography and/or fractional crystallization.

Any resulting racemates of final products or intermediates can be resolved into the optical antipodes by known methods, *e.g.*, by separation of the diastereomeric salts thereof, obtained with an optically active acid or base, and liberating the optically active acidic or basic compound. In particular, a basic moiety may thus be employed to resolve the compounds of the present invention into their optical antipodes, *e.g.*, by fractional crystallization of a salt formed with an optically active acid, *e.g.*, tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric acid, mandelic acid, malic acid or camphor-10-sulfonic acid. Racemic products can also be resolved by chiral chromatography, *e.g.*, high pressure liquid chromatography (HPLC) using a chiral adsorbent.

In certain embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are prepared as

their individual stereoisomers. In other embodiments, the compounds of Formula (I) or Formula (II) provided herein are prepared as their individual stereoisomers by reacting a racemic mixture of the compound with an optically active resolving agent to form a pair of diastereoisomeric compounds, separating the diastereomers and recovering the optically pure enantiomers. In certain embodiments, resolution of enantiomers is carried out using covalent diastereomeric derivatives of the compounds of Formula (I) or Formula (II), or by using dissociable complexes (e.g., crystalline diastereomeric salts). Diastereomers have distinct physical properties (e.g., melting points, boiling points, solubility, reactivity, etc.) and are readily separated by taking advantage of these dissimilarities. In certain embodiments, the diastereomers are separated by chromatography, or by separation/resolution techniques based upon differences in solubility. The optically pure enantiomer is then recovered, along with the resolving agent, by any practical means that would not result in racemization. A more detailed description of the techniques applicable to the resolution of stereoisomers of compounds from their racemic mixture can be found in Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981.

Mixtures of isomers obtainable according to the invention can be separated in a manner known to those skilled in the art into the individual isomers; diastereoisomers can be separated, for example, by partitioning between polyphasic solvent mixtures, recrystallisation and/or chromatographic separation, for example over silica gel or by *e.g.* medium pressure liquid chromatography over a reversed phase column, and racemates can be separated, for example, by the formation of salts with optically pure salt-forming reagents and separation of the mixture of diastereoisomers so obtainable, for example by means of fractional crystallisation, or by chromatography over optically active column materials.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, certain embodiments of the compounds of the present invention are present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, or as isomer mixtures, such as racemates and diastereoisomer mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms. The present invention is meant to include all such possible isomers, including racemic mixtures, diasteriomeric mixtures and optically pure forms. Optically active (R)- and (S)- isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. If the compound contains a double bond, the substituent may be E or Z configuration. If the compound contains a disubstituted cycloalkyl, the cycloalkyl substituent may have a cis- or trans-configuration. All tautomeric forms are also intended to be included.

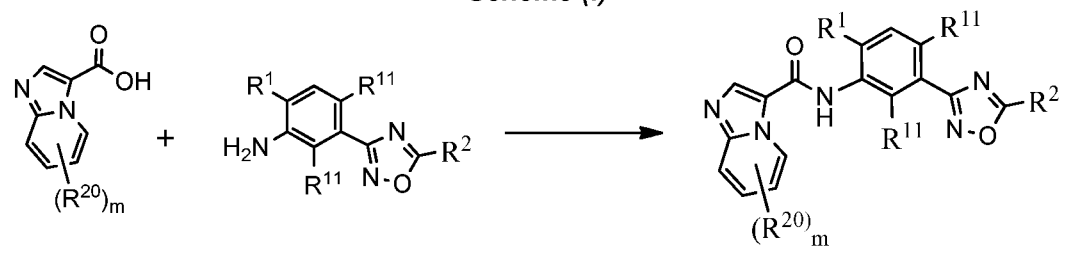
Compounds of Formula (I) or Formula (II) are made by processes described herein

and as illustrated in the Examples.Intermediates and final products can be worked up and/or purified according to standard methods, *e.g.* using chromatographic methods, distribution methods, (re-) crystallization, and the like. The invention relates also to those forms of the process in which a compound obtainable as an intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining process steps are carried out, or in which a starting material is formed under the reaction conditions or is used in the form of a derivative, for example in a protected form or in the form of a salt, or a compound obtainable by the process according to the invention is produced under the process conditions and processed further in situ. All starting materials, building blocks, reagents, acids, bases, dehydrating agents, solvents and catalysts utilized to synthesize the compounds of the present invention are either commercially available or can be produced by organic synthesis methods known to one of ordinary skill in the art.

Non-limiting examples of synthetic schemes used to make compounds of the invention are illustrated in reaction schemes (I)-(IV). The R_1, R_{20}, R_{11} and R_2 groups as defined herein.

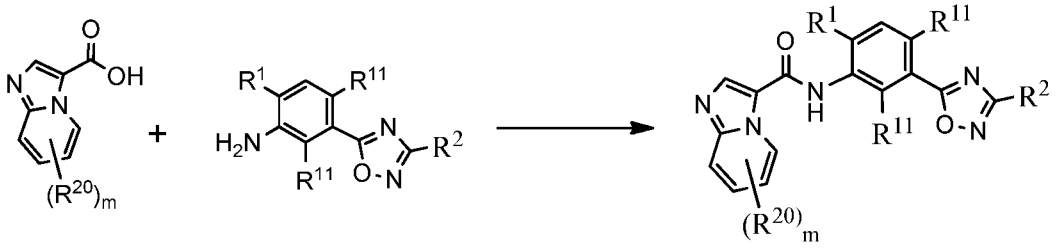
Scheme (I) illustrates the synthesis of compounds of Formula (I) by coupling the amine with the carboxylic acid in the presence of a base and a coupling reagent. By way of example only, the coupling reagent is HATU and the base is diisopropylethylamine.

Scheme (I)



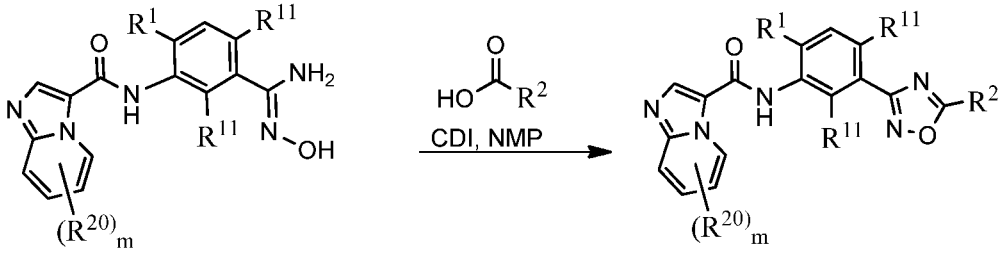
Scheme (II) illustrates the synthesis of compounds of Formula (II) by coupling the amine with the carboxylic acid in the presence of a base and a coupling reagent. By way of example only, the coupling reagent is HATU and the base is diisopropylethylamine.

Scheme (II)



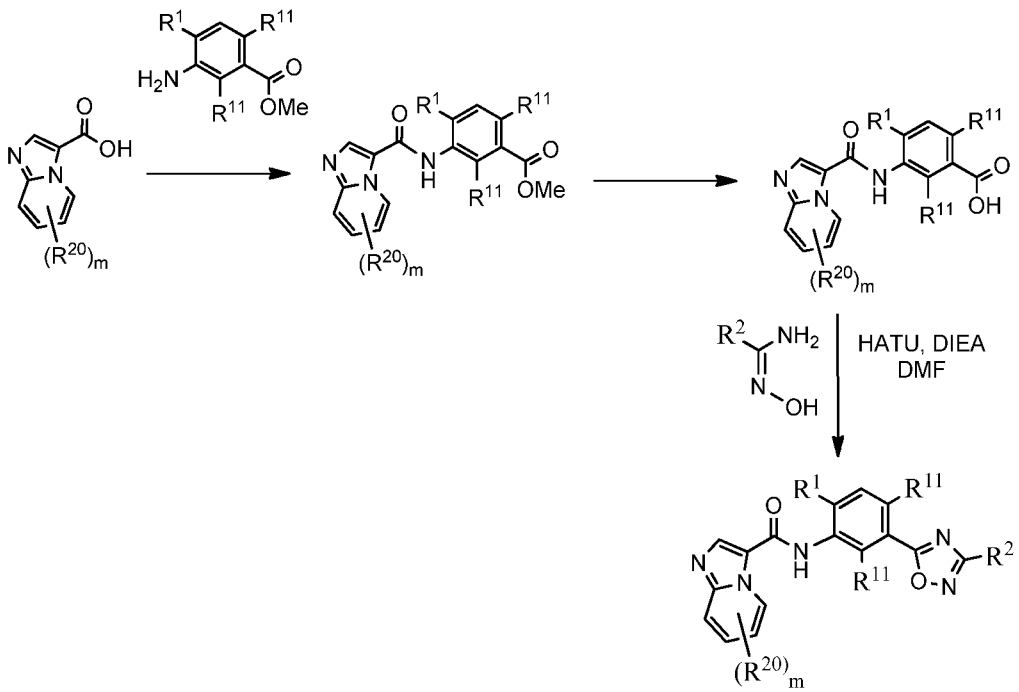
Scheme (III) illustrates the synthesis of compounds of Formula (I) by formation of the oxadiazole from the corresponding N'-hydroxyformimidamide and carboxylic acid.

Scheme (III)



Scheme (IV) illustrates the synthesis of compounds of Formula (II) by formation of the oxadiazole from the corresponding N'-hydroxyformimidamide and carboxylic acid.

Scheme (IV)



The examples provided herein are offered to illustrate, but not to limit, the compounds of Formula (I) or Formula (II) provided herein, and the preparation of such compounds.

Pharmacology and Utility

Protein tyrosine kinases (PTK) play a central role in the regulation of a wide variety of cellular processes and maintaining control over cellular function. Protein kinases catalyze and regulate the process of phosphorylation, whereby the kinases covalently attach phosphate groups to proteins or lipid targets in response to a variety of extracellular signals. Examples of such stimuli include hormones, neurotransmitters,

growth and differentiation factors, cell cycle events, environmental stresses and nutritional stresses. An extracellular stimulus may affect one or more cellular responses related to cell growth, migration, differentiation, secretion of hormones, activation of transcription factors, muscle contraction, glucose metabolism, control of protein synthesis, and regulation of the cell cycle.

Many diseases are associated with abnormal cellular responses triggered by protein kinase-mediated events. These diseases include, but are not limited to, autoimmune diseases, inflammatory diseases, bone diseases, metabolic diseases, neurological and neurodegenerative diseases, cancer, cardiovascular diseases, respiratory diseases, allergies and asthma, Alzheimer's disease, and hormone-related diseases.

Examples of protein-tyrosine kinases include, but are not limited to,

(a) tyrosine kinases such as Irk, IGFR-1, Zap-70, Bmx, Btk, CHK (Csk homologous kinase), CSK (C-terminal Src Kinase), Itk-1, Src (c-Src, Lyn, Fyn, Lck, Syk, Hck, Yes, Blk, Fgr and Frk), Tec, Txk/Rlk, Abl, EGFR (EGFR-1/ErbB-1, ErbB-2/NEU/HER-2, ErbB-3 and ErbB-4), FAK, FGF1R (also FGFR1 or FGR-1), FGF2R (also FGR-2), MET (also Met-I or c-MET), PDGFR (α and β), Tie-1, Tie-2 (also Tek-1 or Tek), VEGFR1 (also FLT-1), VEGFR2 (also KDR), FLT-3, FLT-4, c-KIT, JAK1, JAK2, JAK3, TYK2, LOK, RET, TRKA, PYK2, ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), EPHA (1-8), EPHB (1-6), RON, Fes, Fer or EPHB4 (also EPHB4-1), and

(b) and serine/threonine kinases such as Aurora, c-RAF, SGK, MAP kinases (e.g., MKK4, MKK6, etc.), SAPK2α, SAPK2β, Ark, ATM (1-3), CamK (1-IV), CamKK, Chk1 and 2 (Checkpoint kinases), CKI, CK2, Erk, IKK-I (also IKK-α or CHUK), IKK-2 (also IKK-β), Ilk, Jnk (1-3), LimK (1 and 2), MLK3Raf (A, B, and C), CDK (1-10), PKC (including all PKC subtypes), Plk (1-3), NIK, Pak (1-3), PDK1, PKR, RhoK, RIP, RIP-2, GSK3 (α and β), PKA, P38, Erk (1-3), PKB (including all PKB subtypes) (also AKT-1, AKT-2, AKT-3 or AKT3-1), IRAK1, FRK, SGK, TAK1 and Tp1-2 (also COT).

Phosphorylation modulates or regulates a variety of cellular processes such as proliferation, growth, differentiation, metabolism, apoptosis, motility, transcription, translation and other signaling processes. Aberrant or excessive PTK activity has been observed in many disease states including, but not limited to, benign and malignant proliferative disorders, diseases resulting from inappropriate activation of the immune system and diseases resulting from inappropriate activation of the nervous systems. Specific diseases and disease conditions include, but are not limited to, autoimmune

disorders, allograft rejection, graft vs. host disease, diabetic retinopathy, choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration, psoriasis, arthritis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, synovial pannus invasion in arthritis, multiple sclerosis, myasthenia gravis, diabetes mellitus, diabetic angiopathy, retinopathy of prematurity, infantile hemangiomas, non-small cell lung, bladder and head and neck cancers, prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer, gastric and pancreatic cancer, psoriasis, fibrosis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis, restenosis, auto-immune disease, allergy, respiratory diseases, asthma, transplantation rejection, inflammation, thrombosis, retinal vessel proliferation, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, bone diseases, transplant or bone marrow transplant rejection, lupus, chronic pancreatitis, cachexia, septic shock, fibroproliferative and differentiative skin diseases or disorders, central nervous system diseases, neurodegenerative diseases, disorders or conditions related to nerve damage and axon degeneration subsequent to a brain or spinal cord injury, acute or chronic cancer, ocular diseases, viral infections, heart disease, lung or pulmonary diseases or kidney or renal diseases and bronchitis.

Tyrosine kinases can be broadly classified as receptor-type (having extracellular, transmembrane and intracellular domains) or the non-receptor type (being wholly intracellular) protein tyrosine kinases. Tyrosine kinases transfer the terminal phosphate of ATP to tyrosine residues of proteins thereby activating or inactivating signal transduction pathways. Inappropriate or uncontrolled activation of many of these kinase (aberrant protein tyrosine kinase activity), for example by over-expression or mutation, results in uncontrolled cell growth. Many of the protein tyrosine kinases, whether a receptor or non-receptor tyrosine kinase have been found to be involved in cellular signaling pathways involved in numerous pathogenic conditions, including, but not limited to, immunomodulation, inflammation, or proliferative disorders such as cancer.

c–Kit

Mast cells are tissue elements derived from a particular subset of hematopoietic stem cells that express CD34, c-kit and CD13 antigens. Mast cells are characterized by their heterogeneity, not only regarding tissue location and structure but also at the functional and histochemical levels. Immature mast cell progenitors circulate in the bloodstream and differentiate into various tissues. These differentiation and proliferation processes are under the influence of cytokines, one of importance being Stem Cell Factor (SCF), also termed c-Kit ligand, Steel factor or Mast Cell Growth Factor. The Stem Cell Factor receptor is encoded by the protooncogene, c-kit, which is expressed in hematopoietic progenitor cells, mast cells, germ cells, interstitial cells of Cajal (ICC), and some human tumors, and is also expressed by non hematopoietic cells.

Stem cell factor (SCF), also known as *c-kit* ligand, is the primary regulating factor for

human mast cell growth and function. The SCF receptor, c-kit receptor, is a Type III transmembrane receptor protein tyrosine kinase which initiates cell growth and proliferation signal transduction cascades in response to SCF binding. Ligation of c-kit receptor by SCF induces its dimerization followed by its transphorylation, leading to the recruitment and activation of various intracytoplasmic substrates. These activated substrates induce multiple intracellular signaling pathways responsible for cell proliferation and activation. These proteins are known to be involved in many cellular mechanisms, which in case of disruption, lead to disorders such as abnormal cell proliferation and migration, as well as inflammation.

The relationship between mast cells, SCF and c-kit receptor is discussed in the following references: Huang, E. et al., "The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus", *Cell*, 63, 225–233, 1990; Zsebo, K.M. et al., "Stem cell factor is encoded at the Sl locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor", *Cell*, 63, 213–224, 1990; Zhang, S. et al.," Cytokine production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts", *J. Pathol.*, 180, 95–10, 1996; Zhang, S. et al., "Human mast cells express stem cell factor", *J. Pathol.*, 186, 59–66, 1998; Kassel, O. et al., "Up and down-regulation by glucocorticoids of the constitutive expression of the mast cell growth factor stem cell factor by human lung fibroblasts in culture", *Mol. Pharmacol.*, 54, 1073–1079, 1998; Kassel, O. et al., "Human bronchial smooth muscle cells in culture produce Stem Cell Factor", *Eur. Respir.* J., 13, 951–954, 1999; Kassel, O. et al., "The Stem Cell Factor, Stem cell factor, its Properties and Potential Role in the Airways", *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*", 14, 227–288, 2001; de Paulis, A. et al, "Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells", *J. Immunol.*, 163, 2799–2808, 1999; Mol, C.D. et al., "Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation", *J. Biol. Chem.*, 278, 31461–31464, 2003; Iemura, A. et al., "The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis", *Am. J. Pathol.*, 144, 321–328, 1994; Nilsson, G. et al., "Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells", *J. Immunol.*, 153, 3717–3723, 1994; Meininger, C.J. et al., "The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant", *Blood*, 79, 958–963, 1992, and Kinashi, T. et al., "Steel factor and c-kit regulate cell-matrix adhesion", *Blood*, 83, 1033–1038, 1994.

The following references discuss the c-kit signaling pathway and its relationship with various downstream pathways and the relationship with diseases associated with mast cells: Thommes, K. et al., "Identification of Tyr-703 and Tyr-936 as the primary association sites for Grb2 and Grb7 in the c-Kit/stem cell factor receptor", *Biochem., J.* 341, 211–216, 1999; Ishizuka, T. et al., "Stem cell factor augments Fc epsilon RI-

mediated TNF-alpha production and stimulates MAP kinases via a different pathway in MC/9 mast cells", *J. Immunol.*, 161, 3624–3630, 1998; Timokhina, I. et al., "Kit signaling through PI 3-kinase and Src kinase pathways: an essential role for Rac1 and JNK activation in mast cell proliferation", *EMBO J.*, 17, 6250–6262, 1998; Tang, B. et al., "Tec kinase associates with c-kit and is tyrosine phosphorylated and activated following stem cell factor binding", *Mol. Cell. Biol.*, 14, 8432–8437, 1994, and Ueda, S. et al., "Critical roles of c-Kit tyrosine residues 567 and 719 in stem cell factor-induced chemotaxis: contribution of src family kinase and PI3-kinase on calcium mobilization and cell migration", *Blood*, 99, 3342–3349, 2002.

Mast cells are the primary effector cells in allergic inflammation. Mast cells are also involved in other pathogenic processes such as acute inflammation and fibrosis.Mast cells present in tissues of patients are implicated in or contribute to the genesis of diseases such as autoimmune diseases (multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases (IBD)), allergic diseases (allergic rhinitis, allergic sinusitis, anaphylactic syndrome, urticaria, angioedema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis and insect bite skin inflammation and bronchial asthma), tumor angiogenesis, germ cell tumors, mast cell tumors, gastrointestinal stromal tumors, small-cell lung cancer, melanoma, breast cancer, acute myelogenous leukemia, glioblastoma, neuroblastoma and mastocytosis, inflammatory diseases, diabetes, type I diabetes, type II diabetes, irritable bowel syndrome (IBS), CNS disorders and interstitial cystitis. In these diseases, mast cells participate in the destruction of tissues by releasing a cocktail of different proteases and mediators categorized into three groups: preformed granule-associated mediators (histamine, proteoglycans, and neutral proteases), lipid-derived mediators (prostaglandins, thromboxanes and leucotrienes), and various cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-α, GM-CSF, MIP-Lα, MIP-Iβ, MIP-2 and IFN-γ). The liberation by activated mast cells of mediators (TNF-α, histamine, leukotrienes, prostaglandins etc.) as well as proteases may i) induce inflammation and vasodilatation and ii) participate in the tissue destruction process.

In addition, mast cell activation induces diverse effector responses, such as secretion of allergic mediators, proteases, chemokines such as MCP-1 and RANTES, leukotrienes, prostaglandins and neurotrophins; and induction of cytokine gene transcription (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF–α and GM-CSF). These mediators contribute to creating the asthmatic phenotype by their effects on endothelial cells, smooth muscle cells and fibroblasts and on extracellular matrix, and by recruiting other inflammatory cells.

Asthma is characterized by airflow obstruction, bronchial hyper responsiveness and

airway inflammation. Airway inflammation is the major factor in the development and perpetuation of asthma. In allergic asthma, allergens are thought to initiate the inflammatory process by inducing a T-lymphocyte mediated response (TH2) that results in the production of allergen-specific IgE. IgE binds to its high-affinity receptor FcεRI on pulmonary mast cells, triggering a type I (IgE-mediated) immediate allergic response. Thus, mast cells play a role in asthma.

The activation of mast cells by different stimuli such as stress, trauma, infection and neurotransmitters, also participate in the exacerbation of the chemical imbalance causing CNS disorders. More specifically, mast cell degranulation is stimulated by common neurotransmitters such as neurotensin, somatostatin, substance P and acetylcholine, by growth or survival factors, notably such as NGF. Mast cells involved in the response to such stimulus can be brain mast cells but also other mast cells releasing the content of their granules in the blood stream that ultimately reach sensory, motor or brain neurons. Following mast cells activation, released granules liberate various factors capable of modulating and altering neurotransmission and neurons survival. Among such factors, serotonin is important since an increase of the level of free serotonin has been observed in depressed patients. Alternatively, the sudden burst of serotonin may be followed by a period of serotonin shortage, leading to pain and migraine. As a consequence, it is believed that mast cells exacerbate in autocrine or paracrine manner the deregulation of neurotransmission. For example, anxiety or stress-induced release of neurotransmitters such as serotonin activates mast cells, which in turn release the content of their granules, further contributing to the chemical imbalance in the brain leading to CNS disorders.

Other mediators released by mast cells can be categorized into vasoactive, nociceptive, proinflammatory and other neurotransmitters. Taken together, these factors are able to induce disturbance in the activity of neurons, whether they are sensory, motor, or CNS neurons. In addition, patients afflicted with mastocytosis are more inclined to develop CNS disorders than the normal population. This can be explained by the presence of activating mutations in the c-kit receptor, which induce degranulation of mast cells and a burst of factors contributing to chemical imbalance and neurotransmission alteration.

The activation of mast cells by different drugs, including, but not limited to, salicylic derivatives, morphine derivatives, opioids, heroin, amphetamines, alcohol, nicotine, analgesics, anesthetics, and anxyolitics results in the degranulation of mast cells, which participate in the exacerbation of the chemical imbalance responsible for drug habituation and withdrawal syndrome. Following mast cells activation, released granules liberate various factors capable of modulating and altering neurotransmission. Among

such factors is morphine which is bound or stored in mast cells granules. Tobacco smoke also induces the release of mediators from canine mast cells and modulates prostaglandin production leading to asthma. In addition, patients afflicted with mastocytosis are more incline to develop substance use disorders than the normal population. This can be explained by the presence of activating mutations in the c-kit receptor, which induce degranulation of mast cells and a burst of factors contributing to chemical imbalance and neurotransmission alteration.

Mast cells have also been identified to be involved in or to contribute to drug dependence and withdrawal symptoms.

The relationship between mast cells, SCF and c-kit kinase in various diseases is discussed in the following fereferences: Oliveira et al., "Stem Cell Factor: A Hemopoietic Cytokine with Important Targets in Asthma", *Current Drug Targets*, 2: 313-318, 2003; Puxeddu et al., "Mast cells in allergy and beyond", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35: 1601-1607, 2003; Rottem et al., "Mast cells and autoimmunity", *Autoimmunity Reviews*, 4: 21-27, 2005; Woolley, D.E. et al., "The mast cell in inflammatory arthritis", *N. Engl. J. Med.*, 348:1709–1711, 2003; Benoist, C. et al., "Mast cells in autoimmune disease", *Nature*, 420:875–878, 2002; Nigrovic, P.A. et al., "Mast cells in inflammatory arthritis", *Arthritis Res. Ther.*, 7:1–11, 2005; Wang, H.W. et al., "Mast cell accumulation and cytokine expression in the tight skin mouse model of scleroderma", *Exp. Dermatol.*, 14, 295–302, 2005; Olsson, N. et al., "Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season", *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 455–461, 2000; Ma, Y. et al., "Indolinone derivatives inhibit constitutively activated KIT mutants and kill neoplastic mast cells", *J. Invest. Dermatol.*, 114, 392–394, 2000; Kobayashi, Y. et al., "Mst Cells as a Target of Rheumatoid Arthritis Treatment", *Jpn. J.* Pharmacol., 7-11, 2002, and Al-Muhsen, S.Z. et al., "The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways", *Clin. Exp. Allergy*, 34, 911–916, 2004.

In addition, the treatment of asthma and arthritis with administration of a c-kit inhibitor is presented in the following references: Takeuchi et al., "STI571 inhibits growth and adhesion of human mast cells in culture", Journal of Leukocyte Biology, 74: 1026-1034, 2003; Berlin et al., "Treatment of Cockroach Allergen Asthma Model with Imatinib Attenuates Airway Responses", American Journal of Respiratory and Critical care Medicine, 171: 35-39, 2005; Ekland et al., "Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases", *Annals of Medicine*, 35: 362-367, 2003; Miyachi et al., "Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia", *Clinical Rheumatology*, 22: 329-332, 2003; Juurikivi et al., "Inhibition of c-kit tyrosine kinase by

imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovial: a potential approach to the treatment of arthritis", *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1126-1131, 2005; Wolf, A.M., et al., "The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF-alpha production in vitro and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation", *Proc. Natl. Acad. Sci.* U. S. A. 102:13622–13627, 2005; Leath et al., "Novel and emerging therapies for asthma", *Drug Discovery Today*, 10(23/24): 1647-1655, 2005; Berlin et al., "Inhibition of SCF attenuates peribronchial remodeling in chronic cockroach allergen-induced asthma", *Laboratory Investigations*, 86: 557-565, 2006; Paniagua et al., "Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis", *The Journal of Clinical Investigation*, 116(10): 2633-2642, 2006; Wenzel et al., "Update in Asthma", *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*, 173: 698-706, 2006; Chaudhary et al., "Pharmacological Differentiation of Inflammation and Fibrosis in the Bleomycin Model", *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine*, 173: 769-776, 2006, and Reber et al., "Review: Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases", *European Journal of Pharmacology*, 533: 327-340, 2006.

The activity of the c-kit receptor is regulated in normal cells, and the normal functional activity of this c-kit gene product is important for the maintenance of normal hematopoeisis, melanogenesis, genetogensis, and growth and differentiation of mast cells. Inhibition of c-kit kinase activity reduces the growth and differentiation of mast cells and thereby mediates the diseases and/or conditions associated with mast cells, such as autoimmune diseases, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel diseases (IBD), respiratory diseases, allergic diseases, allergic rhinitis, allergic sinusitis, anaphylactic syndrome, urticaria, angioedema, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis and insect bite skin inflammation, bronchial asthma, tumor angiogenesis, germ cell tumors, mast cell tumors, gastrointestinal stromal tumors, small-cell lung cancer, melanoma, breast cancer, acute myelogenous leukemia, glioblastoma, neuroblastoma and mastocytosis, inflammatory diseases, diabetes, type I diabetes, type II diabetes, irritable bowel syndrome (IBS), CNS disorders and interstitial cystitis

In addition to its importance in normal cellular physiologic activities, c-kit kinase plays a role in the biological aspects of certain human cancers, and unregulated c-kit kinase activity is implicated in the pathogenesis of human cancers, and in certain tumors types. Proliferation of tumor cell growth mediated by c-kit can occur by a specific mutation of the c-kit polypeptide that results in ligand independent activation or by autocrine stimulation of the receptor. In the former case, mutations that cause constitutive activation of c-kit kinase activity in the absence of SCF binding are implicated in malignant human cancers, including germ cell tumors, mast cell tumors, gastrointestinal

stromal tumors, small-cell lung cancer, melanoma, breast cancer, acute myelogenous leukemia, glioblastoma, neuroblastoma and mastocytosis.

A proliferation assay for the evaluation of the efficacy of c-kit inhibitors and PDGFR inhibitors is given in Kuriu et al., "Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product", Blood, 78(11): 2834-2840 , 1991; Heinrich et al., "Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor", Blood, 96(3): 925-932, 2000; Buchdunger et al., "Abl Protein-Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 Inhibits In Vitro Signal Transduction Mediated by c-Kit and Platelet-Derived Growth Factor Receptors", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 295(1): 139-145, 2000; and Smolich et al., "The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c-kit) in a human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts", Blood, 97(5): 1413-1421, 2001. This assay use MO7e cells, which are a human promegakaryocytic leukemia cell line that depend on SCF for proliferation. These references in combination with Berlin et al., Ekland et al., and Miyachi et al., (cited above) show that that a c-kit kinase inhibitor screened via this proliferation assay was later found to treat rheumatoid arthritis and asthma.

In addition, a compound that was initially evaluated for its efficacy as a c-kit inhibitor using a proliferation assay based on Ba/F3 cells and Ba/F3-derived cells (see WO 2004/01903) was later found to be effective in the treatment of mast cell tumours and asthma (see Bellamy F. et al., " Pharmacokinetics of masitinib in cats", Vet. Res. Commun., June 16 (epub) 2009; Hahn K.A. et al., "Mastinib is safe and effective for treatment of canine mact cell tumours', J. Vet. Intern. Med., 22, 1301-1309, 2008 and Humbert M. et al., " Mastinib, a c-kit/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics", 64, 1194-1201, 2009.

c-kit receptor has a substantial homology to the PDGF receptor and to the CSF-1 receptor (c-Fms).

Platelet-derived Growth Factor (PDGF) receptor family

PDGF (Platelet-derived Growth Factor) is commonly occurring growth factor which plays an important role both in normal growth and in pathological cell proliferation. By way of example, such as that observed in carcinogenesis and in diseases of the smooth-muscle cells of blood vessels, for example in atherosclerosis and thrombosis. The PDGF growth factor family consists of PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C and PDGF-D, which form either homo- or heterodimers (AA, AB, BB, CC, DD) that bind to the protein tyrosine kinase receptors PDGFR-α and PDGFR-β. Dimerization of the growth factors is a prerequisite for activation of the kinase, as the monomeric forms are inactive. The two

receptor isoforms dimerize upon binding resulting in three possible receptor combinations, PDGFR-αα, PDGFR-ββ and PDGFR–αβ. Growth factor AA binds only to -αα, growth factor BB can bind with -αα, -ββ and -αβ, growth factors CC and AB specifically interact with -αα and -αβ, and growth factor DD binds to -ββ. The PDGF-receptor plays an important role in the maintenance, growth and development of hematopoietic and non-hematopoietic cells.

Key downstream mediators of PDGFR signaling are Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK), PI-3 kinase and phospholipase-γ (PLCγ) pathways. MAPK family members regulate various biological functions by phosphorylation of target molecules (transcription factors and other kinases) and thus contribute to regulation of cellular processes such as proliferation, differentiation, apoptosis and immunoresponses. PI-3 kinase activation generated PIP3 which functions as a second messenger to activate downstream tyrosine kinases Btk and Itk, the Ser/Thr kinases PDK1 and Akt (PKB). Akt activation is involved in survival, proliferation and cell growth. After activation PLC hydolyses its substrate, PtdIns(4,5)P2, and forms two secondary messengers, diacylglycerol and Ins(1,4,5)P3 which stimulates intracellular processes such as proliferation, angiogenesis and cell motility.

PDGFR is expressed on early stem cells, mast cells, myeloid cells, mesenchymal cells and smooth muscle cells. Only PDGFR-β is implicated in myeloid leukemias-usually as a translocation partner with Tel, Huntingtin interacting protein (HIP1) or Rabaptin5. Activation mutations in PDGFR-α kinase domain are associated with gastrointestinal stromal tumors (GIST).

Certain embodiments of compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein inhibit PDGF receptor (PDGFRα and PDGFRβ) activity and c-kit kinase activity, and are useful for the treatment of diseases, which respond to an inhibition of the PDGF receptor kinase. Therefore, certain compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein are useful for the treatment of tumor diseases, such as gliomas, sarcomas, prostate tumors, small cell lung cancer and tumors of the colon, breast, and ovary. In addition certain embodiments of compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein are useful to treat disorders, such as thrombosis, psoriasis, scleroderma, fibrosis, asthma, metabolic diseases and hypereosinophilia. Compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein are also effective against diseases associated with vascular smooth-muscle cell migration and proliferation, such as restenosis and atherosclerosis.

Patients with obliterative bronchiolitis (OB), a chronic rejection of allogenic lung transplants, often show an elevated PDGF concentration in bronchoalveolar lavage fluids. In certain embodiments, compounds of Formula (I) and Formula (II) provided

herein exhibit useful effects in the treatment of disorders arising as a result of transplantation, for example, allogenic transplantation, especially tissue rejection, such as obliterative bronchiolitis (OB).

In certain embodiments, compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein are useful for the protection of stem cells, for example to combat the hemotoxic effect of chemotherapeutic agents, such as 5-fluorouracil.

The compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are inhibitors of c-kit kinase activity or are inhibitors of c-kit kinase activity and PDGFR (α and β) kinase activity. In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are inhibitors of c-kit kinase activity and PDGFR (α and β) kinase activity. In other embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are inhibitors of either c-kit kinase activity. Such compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are useful for treating diseases or disorders in which c-kit kinase, or c-kit and PDGFR (α and/or β) kinase, contributes to the pathology and/or symptomology of a disease or disorder. Such diseases or disorders include, but are not limited to, a mast cell associated disease, inflammatory diseases, respiratory diseases, an allergy disorder, fibrosis diseases, metabolic diseases, autoimmune diseases, a CNS related disorder, a neurodegenerative disorder, neurological diseases, dermatoligical diseases, a graft-versus-host disease, a pain condition, a neoplastic disorder, a cardiovascular disease and cancer.

Non-limiting examples of such diseases include asthma, allergic rhinitis, allergic sinusitis, bronchial asthma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), pulmonary arterial hypertension (PAH), idiopathic arterial hypertension (IPAH), primary pulmonary hypertension (PPH), pulmonary fibrosis, liver fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, urticaria, dermatoses, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, diabetes, type I diabetes, type II diabetes, rheumatoid arthritis, multiple scherosis, cytopenias (by way of example only, anemia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, granuloctopenia, pancytoia and idiopathic thrombocytopenic

purpura), systemic lupus erythematosus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, psoriasis, lymphomas (by way of example only, B and T cell lymphomas), myelodysplasic syndrome, breast cancer, pancreatic cancer, papillary thyroid carcinoma, ovarian carcinoma, human adenoid cystic carcinoma, non small cell lung cancer, secretory breast carcinoma, congenital fibrosarcoma, congenital mesoblastic nephroma, acute myelogenous leukemia, chronic myeloid leukemia metastasis, cancer-related pain, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, bone metastases, a tumor of breast, renal, lung, prostate, pancreas, colon, ovary, thyroid, colorectal tumors, neuronal tumors, uterine tumors, gastrointestinal stromal tumors (GIST), gliomas, sarcomas, tumor angiogenesis, germ cell tumors, mast cell tumors, glioblastoma, neuroblastoma, mastocytosis, osteoporosis, hypereosinophilia, restenosis, atherosclerosis, anaphylactic syndrome, angioedema, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis, insect bite skin inflammation, CNS disorders and interstitial cystitis.

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are useful for treating diseases or disorders in which c-kit kinase contributes to the pathology and/or symptomology of a disease or disorder. Non-limiting examples of such diseases include asthma, allergic rhinitis, allergic sinusitis, bronchial asthma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, liver fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, urticaria, dermatoses, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, diabetes, type I diabetes, type II diabetes, rheumatoid arthritis, multiple scherosis, cytopenias (by way of example only, anemia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, granuloctopenia, pancytoia and idiopathic thrombocytopenic purpura), systemic lupus erythematosus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, psoriasis, lymphomas (by way of example only, B and T cell lymphomas), myelodysplasic syndrome, breast cancer, pancreatic cancer, papillary thyroid carcinoma, ovarian carcinoma, human adenoid cystic carcinoma, non small cell lung cancer, secretory breast carcinoma, congenital fibrosarcoma, congenital mesoblastic nephroma, acute myelogenous leukemia, chronic myeloid leukemia metastasis, cancer-related pain, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, bone metastases, a tumor of breast, renal, lung, prostate, pancreas, colon, ovary, thyroid, colorectal tumors, neuronal tumors, uterine tumors, gastrointestinal stromal tumors (GIST), gliomas, sarcomas, tumor angiogenesis, germ cell tumors, mast cell tumors, glioblastoma, neuroblastoma,

mastocytosis, osteoporosis, hypereosinophilia, restenosis, atherosclerosis, anaphylactic syndrome, angioedema, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis, insect bite skin inflammation, CNS disorders and interstitial cystitis.

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein, and the pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are useful for treating diseases or disorders in which c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase contribute to the pathology and/or symptomology of a disease or disorder. Non-limiting examples of such diseases include asthma, allergic rhinitis, allergic sinusitis, bronchial asthma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, liver fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, urticaria, dermatoses, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis, diabetes, type I diabetes, type II diabetes, rheumatoid arthritis, multiple scherosis, cytopenias (by way of example only, anemia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, granuloctopenia, pancytoia and idiopathic thrombocytopenic purpura), systemic lupus erythematosus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), ulcerative colitis, Crohns disease, psoriasis, lymphomas (by way of example only, B and T cell lymphomas), myelodysplasic syndrome, breast cancer, pancreatic cancer, papillary thyroid carcinoma, ovarian carcinoma, human adenoid cystic carcinoma, non small cell lung cancer, secretory breast carcinoma, congenital fibrosarcoma, congenital mesoblastic nephroma, acute myelogenous leukemia, chronic myeloid leukemia metastasis, cancer-related pain, neuroblastoma, osteosarcoma, melanoma, bone metastases, a tumor of breast, renal, lung, prostate, pancreas, colon, ovary, thyroid, colorectal tumors, neuronal tumors, uterine tumors, gastrointestinal stromal tumors (GIST), gliomas, sarcomas, tumor angiogenesis, germ cell tumors, mast cell tumors, glioblastoma, neuroblastoma, mastocytosis, osteoporosis, hypereosinophilia, restenosis, atherosclerosis, anaphylactic syndrome, angioedema, erythema nodosum, erythema multiforme, cutaneous necrotizing venulitis, insect bite skin inflammation, CNS disorders and interstitial cystitis.

Another aspect provided herein includes methods for treating a cell-proliferative disease, comprising administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula (I) and Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof; wherein the cell-proliferative disease is lymphoma, osteosarcoma, melanoma, or a tumor of breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreatic, neuronal, lung, uterine or gastrointestinal tumor.

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II),

pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment diseases and/or disorders including, but not limited to, asthma, bronchial asthma, allergic asthma, intrinsic asthma, extrinsic asthma, exercise-induced asthma, drug-induced asthma (including aspirin and NSAID-induced) and dust-induced asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD); bronchitis, including infectious and eosinophilic bronchitis; emphysema; bronchiectasis; cystic fibrosis; sarcoidosis; farmer's lung and related diseases; hypersensitivity pneumonitis; lung fibrosis, including cryptogenic fibrosing alveolitis, idiopathic interstitial pneumonias, fibrosis complicating anti-neoplastic therapy and chronic infection, including tuberculosis and aspergillosis and other fungal infections; complications of lung transplantation; vasculitic and thrombotic disorders of the lung vasculature, and pulmonary hypertension; antitussive activity including treatment of chronic cough associated with inflammatory and secretory conditions of the airways, and iatrogenic cough; acute and chronic rhinitis including rhinitis medicamentosa, and vasomotor rhinitis; perennial and seasonal allergic rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever); nasal polyposis; acute viral infection including the common cold, and infection due to respiratory syncytial virus, influenza, coronavirus (including SARS) and adenovirus.

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment of dermatological disorders including, but not limited to, psoriasis, atopic dermatitis, contact dermatitis or other eczematous dermatoses, and delayed-type hypersensitivity reactions; phyto- and photodermatitis; seborrhoeic dermatitis, dermatitis herpetiformis, lichen planus, lichen sclerosus et atrophica, pyoderma gangrenosum, skin sarcoid, basal cell carcinoma, actinic keratosis, discoid lupus erythematosus, pemphigus, pemphigoid, epidermolysis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitides, toxic erythemas, cutaneous eosinophilias, alopecia areata, male-pattern baldness, Sweet's syndrome, Weber-Christian syndrome, erythema multiforme; cellulitis, both infective and non-infective; panniculitis;cutaneous lymphomas, non-melanoma skin cancer and other dysplastic lesions; drug-induced disorders including fixed drug eruptions.

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, pharmaceutical compositions, and/or combinations provided herein are used in the treatment of rheumatoid arthritis, irritable bowel syndrome, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, Hashimoto's thyroiditis, Crohns disease, inflammatory bowel disease (IBD), Graves' disease, Addison's disease, diabetes mellitus, idiopathic

thrombocytopaenic purpura, eosinophilic fasciitis, hyper-IgE syndrome, antiphospholipid syndrome and Sazary syndrome.

In certain embodiments, the compounds of Formula (I) and Formula (II), pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides and isomers thereof, and pharmaceutical compositions provided herein are used in the treatment of cancer including, but not limited to, prostate, breast, lung, ovarian, pancreatic, bowel and colon, stomach, skin and brain tumors and malignancies affecting the bone marrow (including the leukaemias) and lymphoproliferative systems, such as Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma; including the prevention and treatment of metastatic disease and tumor recurrences, and paraneoplastic syndromes.

Provided herein are compounds of Formula (I) and Formula (II), pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers or mixture of isomers thereof, for use in activating c-kit kinase activity, or c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase activity, and thereby are used to in the prevention or treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase activity, or c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

Also provided herein are methods for the treatment of a subject suffering from a disease and/or disorder associated with c-kit kinase activity, wherein the method includes administering to the subject in need thereof, an effective amount of a compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers or mixture of isomers thereof, either alone or as part of a pharmaceutical composition as described herein.

Also provided herein are methods for the treatment of a subject suffering from a disease and/or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity, wherein the method includes administering to the subject in need thereof, an effective amount of a compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers or mixture of isomers thereof, either alone or as part of a pharmaceutical composition as described herein.

Provided herein is the use of a compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers or mixture of isomers

thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity. Also provided herein is the use of a compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers or mixture of isomers thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

Furthermore, provided herein is the use of a compound having Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, and optionally in combination with a therapeutically effective amount of a second agent, in the manufacture of a medicament for treating a disease or condition modulated by kinase activity, particularly c-kit, or c-kit and PDGFR (α and β).

In accordance with the foregoing, the present invention further provides a method for preventing or treating any of the diseases or disorders described above in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For any of the above uses, the required dosage will vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired. (See, "Administration and Pharmaceutical Compositions," infra).

Administration and Pharmaceutical Compositions

For the therapeutic uses of compounds of Formula (I) and Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides or isomers thereof, described herein, such compounds are administered in therapeutically effective amounts either alone or as part of a pharmaceutical composition. Accordingly, provided herein are pharmaceutical compositions, which comprise at least one compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts solvates, N-oxides or isomers thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients. In addition, such compounds and compositions are administered singly or in combination with one or more additional therapeutic agents. The method of administration of such compounds and compositions include, but are not limited to, oral administration, rectal administration, transdermal administration, parenteral, intravenous administration, intravitreal administration, intramuscular administration, pulmonary administration, inhalation administration, intranasal administration, topical administration, ophthalmic administration or otic administration. In certain embodiments the method of administration of such compounds and compositions is oral administration. In other

embodiments the method of administration of such compounds and compositions is pulmonary administration, inhalation administration or intranasal administration.

The therapeutically effective amount will vary depending on, among others, the disease indicated, the severity of the disease, the age and relative health of the subject, the potency of the compound administered, the mode of administration and the treatment desired. In certain embodiments, the daily dosage of a compound of Formula (I) and Formula (II), satisfactory results are indicated to be obtained systemically at daily dosages of from about 0.03 to 2.5mg/kg per body weight. In certain embodiments, the daily dosage of a compound of Formula (I) and Formula (II), administered by inhalation, is in the range from 0.05 micrograms per kilogram body weight (μg/kg) to 100 micrograms per kilogram body weight (μg/kg). In other embodiments, the daily dosage of a compound of Formula (I) and Formula (II), administered orally, is in the range from 0.01 micrograms per kilogram body weight (μg/kg) to 100 milligrams per kilogram body weight (mg/kg). An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range from about 0.5mg to about 100mg of a compound of Formula (I) and Formula (II), conveniently administered, e.g. in divided doses up to four times a day or in controlled release form. In certain embodiment, unit dosage forms for oral administration comprise from about 1 to 50 mg of a compound of Formula (I) and Formula (II).

Other aspects provided herein are processes for the preparation of pharmaceutical composition which comprise at least one compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides or isomers thereof. In certain embodiments, such processes include admixing a compound of the Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, N-oxides or isomers thereof, with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients. In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula (I) or Formula (II) in free form, or in a pharmaceutically acceptable salt, solvate, N-oxide or isomeric form, in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient are manufactured by mixing, granulating and/or coating methods. In other embodiments, such compositionsoptionally contain excipients, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In other embodiments, such compositions are sterilized.

In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for oral administration for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase activity. In other embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for oral administration for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase

activity.

In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for inhalation adminitsation, including pulmonary administration, inhalation administration or intranasal administration, for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase activity. In other embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for inhalation adminitsation, including pulmonary administration, inhalation administration or intranasal administration,for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for inhalation adminitsation, including pulmonary administration, inhalation administration or intranasal administration, for the treatment of respiratory diseases with c-kit kinase activity. In certain embodiments, the respiratory disease is allergic rhinitis or asthma. In other embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for inhalation adminitsation, including pulmonary administration, inhalation administration or intranasal administration,for the treatment of respiratory diseases associated with c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase activity. In certain embodiments, the respiratory disease is allergic rhinitis or asthma.

In certain embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for parenteral or intravenous administration, for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase activity. In other embodiments, the pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are adapted for parenteral or intravenous administration,for the treatment of diseases and/or disorders associated with c-kit kinase and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

Oral Dosage Forms

In certain embodiments, the pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered orally as discrete dosage forms, wherein such dosage forms include, but are not limited to, capsules, gelatin capsules, caplets, tablets, chewable tablets, powders, granules, syrups, flavored syrups, solutions or suspensions in aqueous or non-aqueous liquids, edible foams or whips, and oil-in-water liquid emulsions or water-in-oil liquid emulsions.

The capsules, gelatin capsules, caplets, tablets, chewable tablets, powders or granules, used for the oral administration of at least one compound of Formula (I) and

Formula (II) are prepared by admixing at least one compound of Formula (I) and Formula (II) (active ingredient) together with at least one excipient using conventional pharmaceutical compounding techniques. Non-limiting examples of excipients used in oral dosage forms described herein include, but are not limited to, binders, fillers, disintegrants, lubricants, absorbents, colorants, flavors, preservatives and sweeteners.

Non-limiting examples of such binders include, but are not limited to, corn starch, potato starch, starch paste, pre-gelatinized starch, or other starches, sugars, gelatin, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, alginic acid, other alginates, tragacanth, guar gum, cellulose and its derivatives (by way of example only, ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethylcellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose and microcrystalline cellulose), magnesium aluminum silicate, polyvinyl pyrrolidone and combinations thereof.

Non-limiting examples of such fillers include, but are not limited to, talc, calcium carbonate (e.g., granules or powder), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof. In certain embodiments, the binder or filler in pharmaceutical compositions provided herein are present in from about 50 to about 99 weight percent of the pharmaceutical composition or dosage form.

Non-limiting examples of such disintegrants include, but are not limited to, agar-agar, alginic acid, sodium alginate, calcium carbonate, sodium carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrilin potassium, sodium starch glycolate, potato or tapioca starch, pre-gelatinized starch, other starches, clays, other algins, other celluloses, gums, and combinations thereof. In certain embodiments, the amount of disintegrant used in the pharmaceutical compositions provided herein is from about 0.5 to about 15 weight percent of disintegrant, while in other embodiments the amount is from about 1 to about 5 weight percent of disintegrant.

Non-limiting examples of such lubricants include, but are not limited to, sodium stearate, calcium stearate, magnesium stearate, stearic acid, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, sodium lauryl sulfate, talc, hydrogenated vegetable oil (by way of example only, peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and soybean oil), zinc stearate, sodium oleate, ethyl oleate, ethyl laureate, agar, silica, a syloid silica gel (AEROSIL 200, manufactured by W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), a coagulated aerosol of synthetic silica (marketed by Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of Boston, Mass.) and combinations thereof. In certain embodiments, the amount of lubricants used in the pharmaceutical compositions

provided herein is in an amount of less than about 1 weight percent of the pharmaceutical compositions or dosage forms.

Non-limiting examples of such diluents include, but are not limited to, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose, glycine or combinations thereof.

In certain embodiments, tablets and capsules are prepared by uniformly admixing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) (active ingredients) with liquid carriers, finely divided solid carriers, or both, and then shaping the product into the desired presentation if necessary. In certain embodiments, tablets are prepared by compression. In other embodiments, tablets are prepared by molding.

In certain embodiments, at least one compound of Formula (I) or Formula (II) is orally administered as a controlled release dosage form. Such dosage forms are used to provide slow or controlled-release of one or more compounds of Formula (I) or Formula (II). Controlled release is obtained using, for example, hydroxypropylmethyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, microspheres, or a combination thereof. In certain embodiments, controlled-release dosage forms are used to extend activity of the compound of Formula (I) or Formula (II), reduce dosage frequency, and increase patient compliance.

Administration of compounds of Formula (I) or Formula (II) as oral fluids such as solution, syrups and elixirs are prepared in unit dosage forms such that a given quantity of solution, syrups or elixirs contains a predetermined amount of a compound of Formula (I) or Formula (II). Syrups are prepared by dissolving the compound in a suitably flavored aqueous solution, while elixirs are prepared through the use of a non-toxic alcoholic vehicle. Suspensions are formulated by dispersing the compound in a non-toxic vehicle. Non-limiting examples of excipients used in as oral fluids for oral administration include, but are not limited to, solubilizers, emulsifiers, flavoring agents, preservatives, and coloring agents. Non-limiting examples of solubilizers and emulsifiers include, but are not limited to, water, glycols, oils, alcohols, ethoxylated isostearyl alcohols and polyoxy ethylene sorbitol ethers. Non-limiting examples of preservatives include, but are not limited to, sodium benzoate. Non-limiting examples of flavoring agents include, but are not limited to, peppermint oil or natural sweeteners or saccharin or other artificial sweeteners.

Parenteral Dosage Forms

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered parenterally by various routes including, but not limited to, subcutaneous, intravenous (including bolus injection), intramuscular, and intraarterial.

Such parenteral dosage forms are administered in the form of sterile or sterilizable injectable solutions, suspensions, dry and/or lyophylized products ready to be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable vehicle for injection (reconstitutable powders) and emulsions. Vehicles used in such dosage forms include, but are not limited to, Water for Injection USP; aqueous vehicles such as, but not limited to, Sodium Chloride Injection, Ringer's Injection, Dextrose Injection, Dextrose and Sodium Chloride Injection, and Lactated Ringer's Injection; water-miscible vehicles such as, but not limited to, ethyl alcohol, polyethylene glycol, and polypropylene glycol; and non-aqueous vehicles such as, but not limited to, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, ethyl oleate, isopropyl myristate, and benzyl benzoate.

Transdermal Dosage Forms

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered transdemally. Such transdermal dosage forms include "reservoir type" or "matrix type" patches, which are applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of a compound of Formula (I) or Formula (II). By way of example only, such transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the compound to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin. In other embodiments, matrix transdermal formulations are used.

Formulations for transdermal delivery of a compound of Formula (I) orFormula (II) include an effective amount of a compound of Formula (I) or Formula (II), a carrier and an optional diluent. A carrier includes, but is not limited to, absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host, such as water, acetone, ethanol, ethylene glycol, propylene glycol, butane-1,3-diol, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, mineral oil, and combinations thereof.

In certain embodiments, such transdermal delivery systems include penetration enhancers to assist in delivering one or more compounds of Formula (I) or Formula (II) to the tissue. Such penetration enhancers include, but are not limited to, acetone; various alcohols such as ethanol, oleyl, and tetrahydrofuryl; alkyl sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; dimethyl acetamide; dimethyl formamide; polyethylene glycol; pyrrolidones such as polyvinylpyrrolidone; Kollidon grades (Povidone, Polyvidone); urea; and various water-soluble or insoluble sugar esters such as Tween 80 (polysorbate 80) and Span 60 (sorbitan monostearate).

In other embodiments, the pH of such a transdermal pharmaceutical composition or dosage form, or of the tissue to which the pharmaceutical composition or dosage form is

applied, is adjusted to improve delivery of one or more compounds of Formula (I) or Formula (II). In other embodiments, the polarity of a solvent carrier, its ionic strength, or tonicity are adjusted to improve delivery. In other embodiments, compounds such as stearates are added to advantageously alter the hydrophilicity or lipophilicity of one or more compounds of Formula (I) or Formula (II) so as to improve delivery. In certain embodiments, such stearates serve as a lipid vehicle for the formulation, as an emulsifying agent or surfactant, and as a delivery-enhancing or penetration-enhancing agent. In other embodiments, different salts, hydrates or solvates of the compounds of Formula (I) or Formula (II) are used to further adjust the properties of the resulting composition.

In certain embodiments compounds of Formula (I) or Formula (II) are transderrmally delivered from a patch by iontophoresis.

Topical Dosage Forms

In certain embodiments at least one compound of Formula (I) or Formula (II) is administered by topical application of pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) in the form of lotions, gels, ointments solutions, emulsions, suspensions or creams. Suitable formulations for topical application to the skin are aqueous solutions, ointments, creams or gels, while formulations for ophthalmic administration are aqueous solutions. Such formulations optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

Such topical formulations include at least one carrier, and optionally at least one diluent. Such carriers and diluents include, but are not limited to, water, acetone, ethanol, ethylene glycol, propylene glycol, butane-1,3-diol, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, mineral oil, and combinations thereof.

In certain embodiments, such topical formulations include penetration enhancers to assist in delivering one or more compounds of Formula (I) or Formula (II) to the tissue. Such penetration enhancers include, but are not limited to, acetone; various alcohols such as ethanol, oleyl, and tetrahydrofuryl; alkyl sulfoxides such as dimethyl sulfoxide; dimethyl acetamide; dimethyl formamide; polyethylene glycol; pyrrolidones such as polyvinylpyrrolidone; Kollidon grades (Povidone, Polyvidone); urea; and various water-soluble or insoluble sugar esters such as Tween 80 (polysorbate 80) and Span 60 (sorbitan monostearate).

Inhalation Administration

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered by inhalation. Inhalation refers to administration into the patient's lungs whether inhaled through the mouth or through the nasal passages. Dosage forms for inhaled administration are formulated as aerosols,

dry powders, suspensions, or solution compositions. Dry powder compositions contain at least one compound of Formula (I) or Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a finely divided powder together with one or more pharmaceutically-acceptable excipients as finely divided powders. Such pharmaceutically-acceptable excipients used in dry powders include, but are not limited to, lactose, starch, mannitol, and mono-, di-, and polysaccharides. In certain embodiments, the finely divided powder is prepared by micronisation and milling, wherein the size-reduced (micronised) compound is defined by a D_{50} value of about 1 to about 10 microns.

Aerosol formulations for inhalation administration comprise a solution or fine suspension of at least one compound of Formula (I) or Formula (II) in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent/propellant. Suitable propellants include halocarbons, hydrocarbons, and other liquified gases. Representative propellants include: trichlorofluoromethane (propellant 1 1), dichlorofluoromethane (propellant 12), dichlorotetrafluoroethane (propellant 1 14), tetrafluoroethane (HFA-134a), 1 ,1 -difluoroethane (HFA-152a), difluoromethane (HFA-32), pentafluoroethane (HFA-12), heptafluoropropane (HFA-227a), perfluoropropane, perfluorobutane, perfluoropentane, butane, isobutane, and pentane. In addition, such pharmaceutical compositions optionally comprise a powder base such as lactose, glucose, trehalose, mannitol or starch, and optionally a performance modifier such as L-leucine or another amino acid, and/or metals salts of stearic acid such as magnesium or calcium stearate. Aerosol also optionally contain additional pharmaceutically-acceptable excipients such as surfactants, lubricants, cosolvents and other excipients to improve the physical stability of the formulation, to improve solubility, or to improve taste.

The particle size of a micronized compound of Formula (I) or Formula (II) contained in an aerosol formulation is less than 100 microns, while in other embodiments less than 20 microns. In certain embodiments the particle size is in the range of from 1 to 10 microns, in other embodiments from 1 to 5 microns, while in still other embodiments from 2 to 3 microns.

Thus provided herein is a pharmaceutical aerosol formulation comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a fluorocarbon or hydrogen-containing chlorofluorocarbon as propellant, optionally in combination with a surfactant and/or a cosolvent. In certain embodiments, in such pharmaceutical aerosol formulation the propellant is selected from 1,1,1,2-tetrafluoroethane, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propane and mixtures thereof.

In certain embodiments, suspensions and solutions comprising at least one compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, formulated for inhalation administration are administered via a nebulizer. The solvent or

suspension agent utilized for nebulization is any pharmaceutically-acceptable liquid such as water, aqueous saline, alcohols or glycols, (by way of example only, ethanol, isopropylalcohol, glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol or mixtures thereof). Saline solutions utilize salts which display little or no pharmacological activity after administration. Such salt include, but are not limited to, alkali metal or ammonium halogen salts or organic acids (by way of example only, ascorbic acid, citric acid, acetic acid and tartaric acid). Such suspensions optionally contain other pharmaceutically-acceptable excipients provided herein.

In certain embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are administered directly to the lung by inhalation using a Metered Dose Inhaler ("MDI"), which utilizes canisters that contain a suitable low boiling propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas, or a Dry Powder Inhaler (DPI) device which uses a burst of gas to create a cloud of dry powder inside a container, which is then be inhaled by the patient. In certain embodiments, capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator are formulated containing a powder mixture of a compound of Formula (I) or Formula (II) and a powder base such as lactose or starch. In certain embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are delivered to the lung using a liquid spray device, wherein such devices use extremely small nozzle holes to aerosolize liquid drug formulations that can then be directly inhaled into the lung. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are delivered to the lung using a nebulizer device, wherein a nebulizers creates an aerosols of liquid drug formulations by using ultrasonic energy to form fine particles that can be readily inhaled. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) are delivered to the lung using an electrohydrodynamic ("EHD") aerosol device wherein such EHD aerosol devices use electrical energy to aerosolize liquid drug solutions or suspensions.

In certain embodiments, the proportion of Formula (I) or Formula (II) or pharmaceutically acceptable salt thereof used in powders for inhalation or insufflation is within the range of from 0.1 to 10%. In other embodiments, the proportion of Formula (I) or Formula (II) or pharmaceutically acceptable salt thereof used in powders for inhalation or insufflation is within the range of from 0.1 to 5%. In certain embodiments, aerosol formulations contain from 20μg to 10mg of a compound of Formula (I) or Formula (II), while in other embodiments, aerosol formulations contain from 20μg to 2000μg of a compound of Formula (I) or Formula (II). In certain embodiments, aerosol formulations contain from 20μg to 500μg of a compound of Formula (I) or Formula (II). In certain embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II) is administered once daily by inhalation administration, while in other embodiments a compound of Formula (I) or

Formula (II) is administered several times daily by inhalation administration, By way of example only, such multiple daily dosages occur 2, 3, 4 or 8 times daily, giving for example 1 , 2 or 3 doses each time.

In certain embodiments, the pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, described herein, also contain one or more absorption enhancers. In certain embodiments, such absorption enhancers include, but are not limited to, sodium glycocholate, sodium caprate, N-lauryl-β-D-maltopyranoside, EDTA, and mixed micelles.

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered intranasally. The dosage forms for nasal administration are formulated as aerosols, solutions, drops, gels or dry powders. Aqueous formulations for administration to the lung or nose optionally include conventional excipients as provided herein, such as buffering agents, tonicity modifying agents and the like.

Rectal Administration

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered rectally in the form of suppositories, enemas, ointment, creams rectal foams or rectal gels. In certain embodiments such suppositories are prepared from fatty emulsions or suspensions, cocoa butter or other glycerides.

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered opthamically as eye drops. Such formulations are aqueous solutions that optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

Otic Administration

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are administered otically as ear drops. Such formulations are aqueous solutions that optionally contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

Depot Administration

In certain embodiments pharmaceutical compositions containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) are formulated as a depot preparation. Such formulations are administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. In certain embodiments, such formulations include polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

Combination Treatment

In certain embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II) of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) provided herein, is administered alone (without an additional therapeutic agent) for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In certain embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II) of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) provided herein, is administered alone (without an additional therapeutic agent) for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In other embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), is administered in combination with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In other embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), is administered in combination with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In other embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), is formulated in combination with one or more additional therapeutic agents and administered for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In other embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates),

the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), is formulated in combination with one or more additional therapeutic agents and administered for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In other embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), is administered sequentially with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In other embodiments, a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), is administered sequentially with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), prior to administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), prior to administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a

pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II) , subsequent to administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In other embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), subsequent to administration of one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In certain embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), concurrently with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity.

In certain embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a pharmaceutical composition containing at least one compound of Formula (I) or Formula (II), concurrently with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of a disease or disorder associated with c-kit kinase activity and PDGFR (α and/or β) kinase activity.

In certain embodiments of the combination therapies described herein, the compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and the additional therapeutics agent(s) act additively. In certain embodiments of the combination therapies described herein, the compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, and the additional therapeutics agent(s) act synergistically.

The additional therapeutic agents used in combination with at least one compound of Formula (I) or Formula (II) of the present invention, or a pharmaceutically acceptable

salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to antiemetic agents, anti-inflammatory agents, immunomodulatory agents, cytokines, antidepressants, hormones, alkylating agents, antimetabolites, antitumour antibiotics, antimitotic agents, topoisomerase inhibitors, cytostatic agents, anti-invasion agents, antiangiogenic agents, inhibitors of growth factor function, anticancer agents and toll-like receptor modulators.

In some embodiments, the compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, are used in combination with a second therapeutic agent for treating asthma. In certain combinations, the second therapeutic agent is a bronchodilator, an anti-inflammatory agent, a leukotriene antagonist, or an IgE blocker.

The antiemetic agents used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, metoclopromide, domperidone, prochlorperazine, promethazine, chlorpromazine, trimethobenzamide, ondansetron, granisetron, hydroxyzine, acethylleucine monoethanolamine, alizapride, azasetron, benzquinamide, bietanautine, bromopride, buclizine, clebopride, cyclizine, dimenhydrinate, diphenidol, dolasetron, meclizine, methallatal, metopimazine, nabilone, oxyperndyl, pipamazine, scopolamine, sulpiride, tetrahydrocannabinols, thiethylperazine, thioproperazine, tropisetron, and combinations thereof.

The anti-inflammatory agents used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, non-steroidal anti-inflammatory drugs such as salicylic acid, acetylsalicylic acid, methyl salicylate, diflunisal, salsalate, olsalazine, sulfasalazine, acetaminophen, indomethacin, sulindac, etodolac, mefenamic acid, meclofenamate sodium, tolmetin, ketorolac, dichlofenac, ibuprofen, naproxen, naproxen sodium, fenoprofen, ketoprofen, flurbinprofen, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetome, phenylbutazone, oxyphenbutazone, antipyrine, aminopyrine, apazone and nimesulide, leukotriene antagonists including, but not limited to, zileuton, aurothioglucose, gold sodium thiomalate and auranofin, steroids including, but not limited to, alclometasone diproprionate, amcinonide, beclomethasone dipropionate, betametasone, betamethasone benzoate, betamethasone diproprionate, betamethasone sodium

phosphate, betamethasone valerate, clobetasol proprionate, clocortolone pivalate, hydrocortisone, hydrocortisone derivatives, desonide, desoximatasone, dexamethasone, flunisolide, flucoxinolide, flurandrenolide, halcinocide, medrysone, methylprednisolone, methprednisolone acetate, methylprednisolone sodium succinate, mometasone furoate, paramethasone acetate, prednisolone, prednisolone acetate, prednisolone sodium phosphate, prednisolone tebuatate, prednisone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, triamcinolone diacetate, and triamcinolone hexacetonide and other anti-inflammatory agents including, but not limited to, methotrexate, colchicine, allopurinol, probenecid, thalidomide or a derivative thereof, 5-aminosalicylic acid, retinoid, dithranol or calcipotriol, sulfinpyrazone and benzbromarone.

The immunomodulatory agents used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, azathioprine, tacrolimus, cyclosporin methothrexate, leflunomide, corticosteroids, cyclophosphamide, cyclosporine A, cyclosporin G, mycophenolate mofetil, ascomycin, rapamycin (sirolimus), FK-506, mizoribine, deoxyspergualin, brequinar, mycophenolic acid, malononitriloamindes (such as, by way of example only, leflunamide), T cell receptor modulators, and cytokine receptor modulators, peptide mimetics, and antibodies (such as, by way of example only, human, humanized, chimeric, monoclonal, polyclonal, Fvs, ScFvs, Fab or F(ab)2 fragments or epitope binding fragments), nucleic acid molecules (such as, by way of example only, antisense nucleic acid molecules and triple helices), small molecules, organic compounds, and inorganic compounds. Examples of T cell receptor modulators include, but are not limited to, anti-T cell receptor antibodies (such as, by way of example only, anti-CD4 antibodies (such as, by way of example only, cM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1™ (IDEC and SKB), mAB 4162W94, Orthoclone and OKTcdr4a (Janssen-Cilag)), anti-CD3 antibodies (such as, by way of example only, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson & Johnson), or Rituxan (IDEC)), anti-CD5 antibodies (such as, by way of example only, an anti-CD5 ricin-linked immunoconjugate), anti-CD7 antibodies (such as, by way of example only, CHH-380 (Novartis)), anti-CD8 antibodies, anti-CD40 ligand monoclonal antibodies (such as, by way of example only, IDEC-131 (IDEC)), anti-CD52 antibodies (such as, by way of example only, CAMPATH 1H (Ilex)), anti-CD2 antibodies, anti-CD11a antibodies (such as, by way of example only, Xanelim (Genentech)), anti-B7 antibodies (such as, by way of example only, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-immunoglobulin, and toll receptor-like (TLR) modulators. Examples of cytokine receptor modulators include, but are not limited to, soluble cytokine receptors (such as, by way of example only, the extracellular domain of

a TNF-α receptor or a fragment thereof, the extracellular domain of an IL-1β receptor or a fragment thereof, and the extracellular domain of an IL-6 receptor or a fragment thereof), cytokines or fragments thereof (such as, by way of example only, interleukin (IL)-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF-α, interferon (IFN)-α, IFN-β, IFN-γ, and GM-CSF), anti-cytokine receptor antibodies (such as, by way of example only, anti-IFN receptor antibodies, anti-IL-2 receptor antibodies (such as, by way of example only, Zenapax (Protein Design Labs)), anti-IL-4 receptor antibodies, anti-IL-6 receptor antibodies, anti-IL-10 receptor antibodies, and anti-IL-12 receptor antibodies), anti-cytokine antibodies (such as, by way of example only, anti-IFN antibodies, anti-TNF-α antibodies, anti-IL-1β antibodies, anti-IL-6 antibodies, anti-IL-8 antibodies (such as, by way of example only, ABX-IL-8 (Abgenix)), and anti-IL-12 antibodies).

The alkylating agents used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, nitrogen mustards, ethylenimines, methylmelamines, alkyl sulfonates, nitrosoureas, carmustine, lomustine, triazenes, melphalan, mechlorethamine, cis-platin, oxaliplatin, carboplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, chlorambucil, hexamethylmelaine, thiotepa, busulfan, carmustine, streptozocin, dacarbazine and temozolomide.

The antimetabolites used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, cytarabile, gemcitabine and antifolates such as, by way of example only, fluoropyrimidines (by way of example only, 5-fluorouracil and tegafur), raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, and hydroxyurea.

The antitumour antibiotics used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, anthracyclines, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin.

The antimitotic agents used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, vinca alkaloids (by

way of example only, vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine), taxoids (by way of example only, taxol, paclitaxel and taxotere) and polokinase inhibitors.

The topoisomerase inhibitors used in combination with compounds of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, include, but are not limited to, epipodophyllotoxins by way of example only, etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, irinotecan and camptothecin.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a leukotriene biosynthesis inhibitor, 5-lipoxygenase (5-LO) inhibitor or 5-lipoxygenase activating protein (FLAP) antagonist such as; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; a N-(5-substituted)-thiophene-2-alkylsulfonamide; 2,6-di-tert-butylphenolhydrazones; a methoxytetrahydropyrans such as Zeneca ZD-2138; the compound SB-210661; a pyridinyl-substituted 2-cyanonaphthalene compound such as L-739,010; a 2- cyanoquinoline compound such as L-746,530; or an indole or quinoline compound such as MK-591, MK-886, and BAYx1005.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a receptor antagonist for leukotrienes (LTB4, LTC4, LTD4, and LTE4) selected from the group consisting of the phenothiazin-3-ls such as L-651,392; amidino compounds such as CGS-25019c; benzoxalamines such as ontazolast; benzenecarboximidamides such as BIIL 284/260; and compounds such as zafirlukast, ablukast, montelukast, SINGULAIR™, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), and BAYx7195.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a phosphodiesterase (PDE) inhibitor such as a methylxanthanine including theophylline and aminophylline; a selective PDE isoenzyme inhibitor including a PDE4 inhibitor, including, but not limited to, cilomilast or roflumilast, an inhibitor of the isoform PDE4D, or an inhibitor of PDE5.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts,

pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a histamine type 1 receptor antagonist such as cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, acrivastine, terfenadine, astemizole, azelastine, levocabastine, chlorpheniramine, promethazine, cyclizine, or mizolastine.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a gastroprotective histamine type 2 receptor antagonist. In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) and Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, described herein, with an antagonist of the histamine type 4 receptor.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with an alpha-l/alpha-2 adrenoceptor agonist vasoconstrictor sympathomimetic agent, such as propylhexedrine, phenylephrine, phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, naphazoline hydrochloride, oxymetazoline hydrochloride, tetrahydrozoline hydrochloride, xylometazoline hydrochloride, tramazoline hydrochloride or ethylnorepinephrine hydrochloride.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a glucocorticoid, such as flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate.

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with an immunoglobulin (Ig), gamma globulin, Ig preparation or an antagonist or antibody modulating Ig function such as anti-IgE (omalizumab).

In other embodiments, the combinations described herein include combination of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected

derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, with a chemotherapeutic agent to treat a cell proliferative disorder, including but not limited to, lymphoma, osteosarcoma, melanoma, or a tumor of breast, renal, prostate, colorectal, thyroid, ovarian, pancreatic, neuronal, lung, uterine or gastrointestinal tumor. Non-limiting examples of chemotherapeutic agents used in such combinations are anthracyclines, alkylating agents (e.g., mitomycin C), alkyl sulfonates, aziridines, ethylenimines, methylmelamines, nitrogen mustards, nitrosoureas, antibiotics, antimetabolites, folic acid analogs (e.g., dihydrofolate reductase inhibitors such as methotrexate), purine analogs, pyrimidine analogs, enzymes, podophyllotoxins, platinum-containing agents, interferons, and interleukins. Other non-limiting examples of chemotherapeutic agents used in such combinations are busulfan, improsulfan, piposulfan, benzodepa, carboquone, meturedepa, uredepa, altretamine, triethylenemelamine, triethylenephosphoramide, triethylenethiophosphoramide, trimethylolomelamine, chlorambucil, chlornaphazine, cyclophosphamide, estramustine, ifosfamide, mechlorethamine, mechlorethamine oxide hydrochloride, melphalan, novembichin, phenesterine, prednimustine, trofosfamide, uracil mustard, carmustine, chlorozotocin, fotemustine, lomustine, nimustine, ranimustine, dacarbazine, mannomustine, mitobronitol, mitolactol, pipobroman, aclacinomycins, actinomycin F(1), anthramycin, azaserine, bleomycin, cactinomycin, carubicin, carzinophilin, chromomycin, dactinomycin, daunorubicin, daunomycin, 6-diazo-5-oxo-1-norleucine, doxorubicin, epirubicin, mitomycin C, mycophenolic acid, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, plicamycin, porfiromycin, puromycin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin, denopterin, methotrexate, pteropterin, trimetrexate, fludarabine, 6-mercaptopurine, thiamiprine, thioguanine, ancitabine, azacitidine, 6-azauridine, carmofur, cytarabine, dideoxyuridine, doxifluridine, enocitabine, floxuridine, fluorouracil, tegafur, L-asparaginase, pulmozyme, aceglatone, aldophosphamide glycoside, aminolevulinic acid, amsacrine, bestrabucil, bisantrene, carboplatin, cisplatin, defofamide, demecolcine, diaziquone, elfornithine, elliptinium acetate, etoglucid, etoposide, flutamide, gallium nitrate, hydroxyurea, interferon-alpha, interferon-beta, interferon-gamma, interleukin-2, lentinan, lonidamine, mitoguazone, mitoxantrone, mopidamol, nitracrine, pentostatin, phenamet, pirarubicin, podophyllinic acid, 2-ethylhydrazide, procarbazine, razoxane, sizofiran, spirogermanium, paclitaxel, tamoxifen, teniposide, tenuazonic acid, triaziquone, 2,2',2"-trichlorotriethylamine, urethane, vinblastine, vincristine, and vindesine.

In certain embodiments, the combination treatments provided herein include administration of a compound of Formula (I) or Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutically acceptable solvates (e.g. hydrates), the N-oxide derivatives, protected derivatives, individual isomers and mixture of isomers thereof, or a

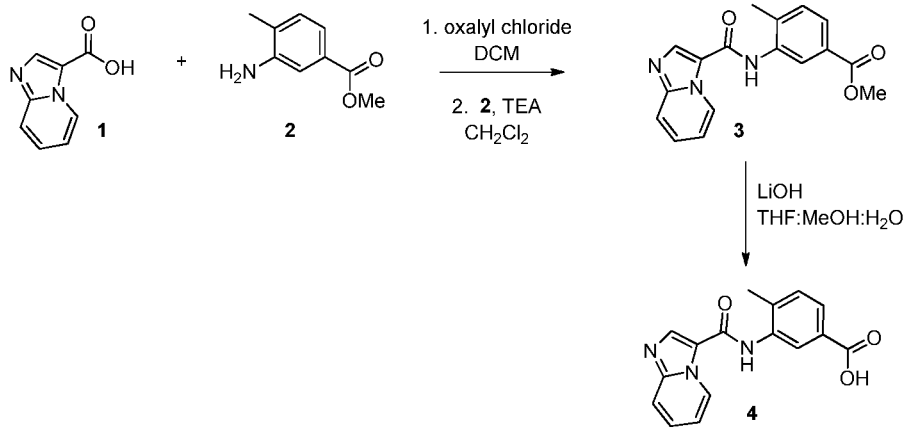
pharmaceutical composition containing a compound of Formula (I) and Formula (II) in combination with one or more additional therapeutic agents, for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). Such additional therapeutic agents include phosphodiesterase-5 inhibitors, prostanoids, endothelin receptor antagonists, calcium channel blockers, oxygen therapy, iloprost, sildenafil, tadalifil, digoxin, furosemide, spironolactone, warfarin, epoprostenol, treprostinil, bosentan and ambrisentan.

Examples

The following examples were offered to illustrate, but not to limit, the compounds of Formula (I) or Formula (II) of the present invemtion, and the preparation of such compounds.

Synthesis of intermediates

Synthesis of 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoic acid (**4**)

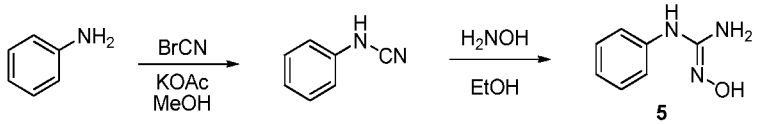


To a suspension of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**1**) (4.09 g, 25.3 mmol) in dichloromethane (100 mL) and DMF (0.25 mL) at 0 °C was added oxalyl chloride (4.15 mL, 48.0 mmol) dropwise over 10 minutes. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred until complete conversion was detected by LCMS. The reaction was subsequently reduced to dryness and suspended in dichloromethane (100 mL) and was added a solution of methyl 3-amino-4-methylbenzoate (**2**) (4.6 g, 27.9 mmol) in dichloromethane (100 mL) and triethylamine (7.1 mL). Contents were stirred at room temperature for 4 hours and diluted with dichloromethane (100 mL). The reaction was washed with water, saturated $NaHCO_3$, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude solid was triturated with diethyl ether to remove excess aniline and dried to afford methyl 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoate (**3**) as a white solid. MS *m/z* 310.1 $(M+1)^+$.

To a suspension of 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoate (**3**) (5.43 g, 17.6 mmol) in THF (225 ml) and MeOH (150 mL) was added LiOH 3 M (17.5 mL) and water (50 mL). The reaction was stirred at room temperature for 12 hours then reduced in volume on roto-vap to remove THF and MeOH. The mixture was diluted with

water (75 mL) and neutralized with HCl (17.5 mL of a 3M solution). The resulting precipitate was filtered, washed with water and dried under vacuum to afford 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoic acid (**4**) as a white solid. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.0 (s, 1H), 9.45 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 9.2, 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). MS m/z 296.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 2-hydroxy-1-phenylguanidine (**5**)

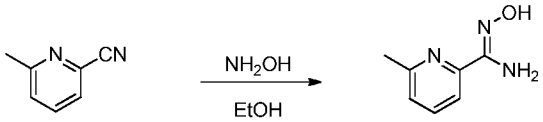


5

To a solution of BrCN (0.11 g, 1.1 mmo) in MeOH (10 mL) at 0 °C was added solid KOAc (0.32 g, 3.3 mmol) and a solution of aniline (0.1 mL, 1.1 mmol) in MeOH (1 mL). The reaction was stirred for 3 hours then partitioned with water (15 mL) and dichloromethane (25 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness to afford N-phenylcyanamide, which was immediately used without purification.

N-phenylcyanamide was dissolved in EtOH (7 mL) and treated with H_2NOH (1.5 eq of a 50% aq solution). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours then reduced to dryness to afford 2-hydroxy-1-phenylguanidine (**5**) as a clear yellow oil, which was used without purification.

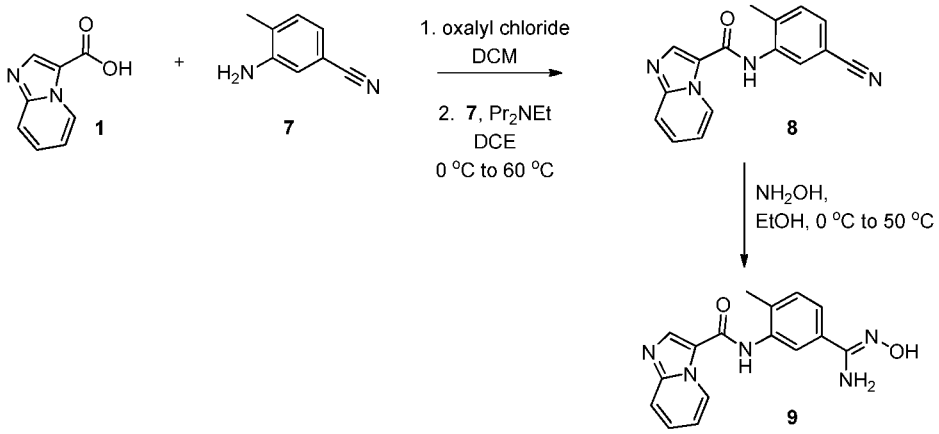
Synthesis of N'-hydroxy-6-methylpicolinimidamide (**6**)



6

6-Methylpicolinonitrile (12 mg, 0.1 mmol) was dissolved in EtOH (0.5 mL) and treated with NH_2OH (1.5 eq of a 50% aq solution). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours then reduced to dryness to afford N'-hydroxy-6-methylpicolinimidamide (**6**) as a clear yellow oil, which was used without purification.

Synthesis of N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**)

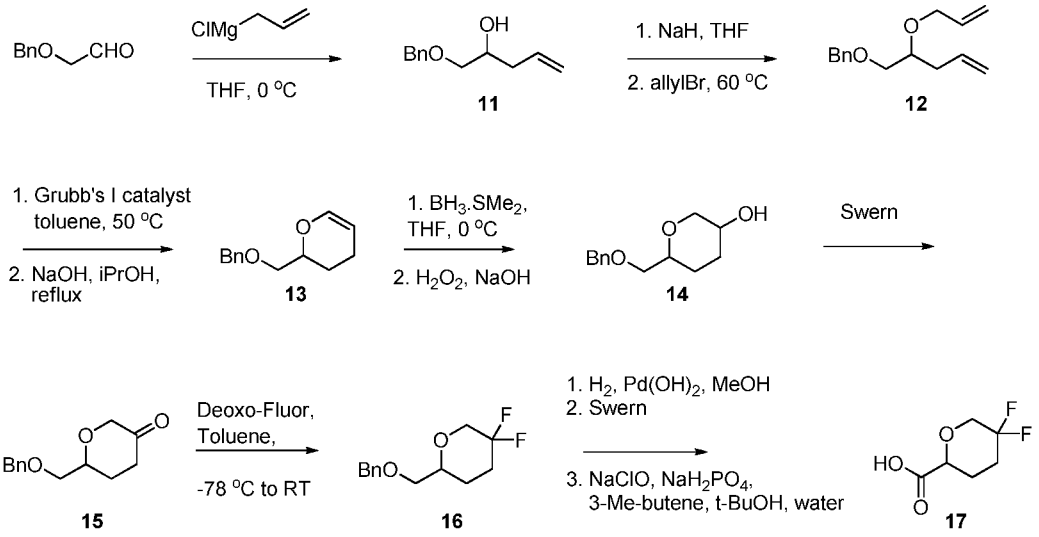


To a suspension of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**1**) (16.6 g, 102 mmol) in dichloromethane (300 mL) and DMF (0.5 mL) at 0 °C was added oxalyl chloride (45 mL, 510 mmol) dropwise over 10 minutes. The reaction was slowly warmed to room temperature and stirred until complete conversion was detected by LCMS in MeOH. The reaction was subsequently reduced to dryness and suspended in dichloroethane (100 mL) and was added to a solution of 3-amino-4-methylbenzonitrile (**7**) (15 g, 113 mmol) in dichloroethane (200 mL) and Pr_2NEt (55 mL) at 0 °C. After the addition, the cold bath was removed and contents were stirred at room temperature for 1 hour and then heated to 50 °C for another 2 hours. After the completion of the reaction, the mixture was cooled and a white precipitate formed. The mixture was filtered and the solid was washed with cold dichloromethane. About 10 g of the desired N-(5-cyano-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**8**) was obtained. The filtrate was washed with saturated NH_4Cl, saturated $NaHCO_3$, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and reduced to dryness. The crude solid was triturated with diethyl ether to remove excess aniline and filtered to afford another crop of N-(5-cyano-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**8**) as a white solid. MS *m/z* 277.1 (M+1).

To a stirred and cooled (0 °C) suspension of N-(5-cyano-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**8**) (10 g, 36.2 mmol) in EtOH (225 ml) was added NH_2OH (6 mL, 50% in water solution). After the addition, the reaction was stirred at room temperature for 2 hours then heated at 50 °C for another 2 hours. After cooling to room temperature, the mixture was stored in the fridge overnight. The resulting precipitate was filtered, washed with cold EtOH and dried under vacuum to afford N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) as a white solid. ^1H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.40 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz,

1H), 2.49 (s, 3H). MS *m/z* 310.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid (**17**)



2-(Benzyloxy)acetaldehyde (5 g, 33.3 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise to a stirred and cooled solution of allylmagnesium chloride (25 mL, 2 M in THF, 50 mmol) in THF (100 mL) at -78 °C. After the addition, the solution was allowed to warm to 0 °C and quenched with saturated NH_4Cl solution. After standard aqueous work up, the residue was purified over silica using EtOAc and hexane to give 1-(benzyloxy)pent-4-en-2-ol (**11**).

NaH (4.8 g, 120 mmol) was added portion wise to a stirred solution of 1-(benzyloxy)pent-4-en-2-ol (**11**) (15.3 g, 79.6 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. After addition, the mixture was warmed to room temperature and stirred for another hour before it was cooled to 0 °C. Allyl bromide (9 mL, 103.5 mmol) was added to the reaction and the resulting mixture was warmed to room temperature and then heated to 50 °C overnight. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with saturated NH_4Cl and worked up under standard conditions. The residue was purified over silica using Et_2O and hexane to give ((2-(allyloxy)pent-4-enyloxy)methyl)benzene (**12**).

Benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium, bis(tricyclohexylphosphine) benzylidine ruthenium(IV) chloride - Grubbs 1 generation catalyst (0.5 g, 0.54 mmol) was added in one portion to a stirred solution of ((2-(allyloxy)pent-4-enyloxy)methyl)benzene (**12**) (4 g, 17.2 mmol) in toluene (200 mL). The resulting mixture was heated at 50 °C under N_2 for 2 hours before isopropanol (18 mL) and NaOH (0.17 g) were added. The mixture was then heated at 120 °C overnight. The solvent was evaporated and the residue was purified over silica gel using Et_2O and hexane to give 2-(benzyloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (**13**).

$BH_3.SMe_2$ (17 mL, 1 M in THF) was added slowly to a stirred solution of 2-(benzyloxymethyl)-3,4-dihydro-2H-pyran (2.87 g, 14.06 mmol) (**13**) in THF (100 mL) at -78 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was quenched by the slow addition of 1M NaOH (50 mL) at 0 °C followed by H_2O_2 (13 mL, 30% in water). The resulting mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After aquous work up the residue was purified on silica gel using EtOAc and hexane to give 6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol (**14**).

DMSO (1.15 mL, 16.2 mmol) was added to a stirred solution of oxalyl chloride (1 mL, 10.8 mmol) in dichloromethane (60 mL) at -78 °C. After 10 minutes, a dichlotomethane solution of 6-(benzyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol (**14**) (1.20 g, 5.40 mmol) was added. Stirring was continued for one hour then triethylamine (3.8 mL, 27 mmol) was added and slowly warmed to 0 °C. The reaction was poured into saturated NH_4Cl solution and the organic phase was washed with brine and dried ($NaSO_4$). The residue was purified over silica gel using EtOAc and hexanes to give 6-(benzyloxymethyl)dihydro-2H-pyran-3(4H)-one (**15**).

Deoxo-Fluor (4.6 mL, 25 mmol) was added dropwise to a -78 °C solution of 6-(benzyloxymethyl)dihydro-2H-pyran-3(4H)-one (**15**) (1.1 g, 5.06 mmol) in toluene (20 mL) in a plastic container. The mixture was warmed to room temperature overnight and poured into saturated $NaHCO_3$ solution and extracted with Et_2O. After washing with brine and drying over $MgSO_4$, the residue was purified over silica gel using EtOAc and hexane to give 2-(benzyloxymethyl)-5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran (**16**).

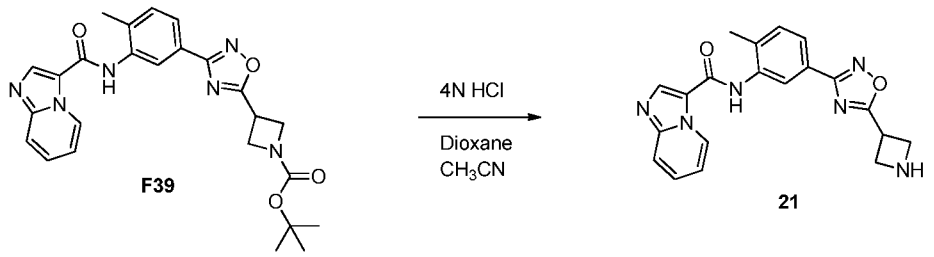
H_2 (balloon) was introduced to a stirred mixture of $Pd(OH)_2/C$ (0.2 g) and 2-(benzyloxymethyl)-5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran (**16**) (1.05 g, 4.3 mmol) in MeOH (20 mL). After 2 hours, the mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was evaporated to give the crude alcohol product. The oil was azeotroped with toluene to remove residual water and the product was used directly in the following step.

DMSO (0.3 mL, 4.11 mmol) was added to a stirred solution of oxalyl chloride (0.28 mL, 3.15 mmol) in dichlorometane (20 mL) at -78 °C. After 10 minutes, a dichlorometane solution of the alcohol from previous step (0.33 g, 1.37 mmol) was added. The stirring continued for one hour before triethylamine (1.0 mL, 6.85 mmol) was added and after 10 minutes the reaction was warmed to 0 °C. The reaction was poured into saturated NH_4Cl solution and the organic phase was washed with brine and dried ($NaSO_4$). The crude aldehyde was filtration through a pad of silica gel and used directly in the following step.

$NaClO_2$ (0.74 g, 8.22 mmol) was added in one portion to a stirred mixture of the aldehyde from previous step (1.37 mmol), 3-methyl-2-butene (2 mL) and NaH_2PO_4 (2.81 g, 20.5 mmol) in water (10 mL) and *t*-BuOH (10 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 hours, the mixture was partitioned with EtOAc and brine. The organic

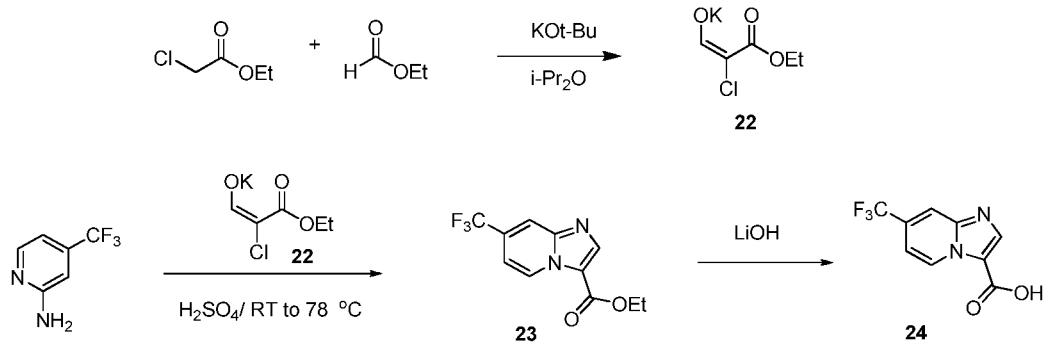
phase was dried ($MgSO_4$) and filtered. The residue was purified over silica gel using EtOAc and hexane to give 5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid (**17**) as a clear oil. MS *m/z* 167.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of N-(5-(5-(azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**21**)



To a vial was added *tert*-butyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F39**) (145 mg, 0.3 mmol) and 4N HCl in 1,4-dioxane (2 mL) and CH_3CN (1 mL). The reaction was stirred for 45 minutes. The solvent was concentrated and placed under high vacuum. The solid was taken in water/acetonitrile and the pH was adjusted to neutral with an aqueous solution of ammonium carbonate and lyophilized to afford N-(5-(5-(azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**21**) which was used directly in the next step. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.85 (s, 1 H), 9.66 – 9.64 (m, 1 H), 9.42 (bs, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 8.10 – 8.08 (m, 2 H), 8.02 – 7.98 (m, 1 H), 7.89 – 7.87 (m, 1 H), 7.59 – 7.53 (m, 2 H), 4.53 – 4.47 (m, 1 H), 4.36 – 4.29 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H). MS *m/z* 375.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24**)



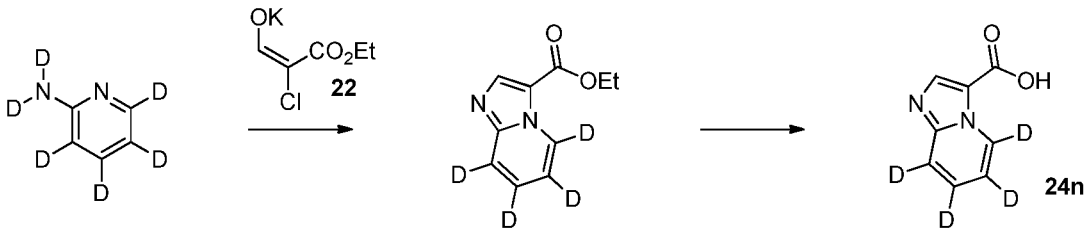
Ethyl 2-chloroacetate (20 mL, 187 mmol) and ethyl formate (15.1 mL, 187 mmol) were added simultaneously to a stirred and cooled suspension of potassium *tert*-butoxide (21.4 g, 188 mmol) in dry diisopropylether (300 mL). After the addition, the reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. The yellow suspension was filtered and the solid potassium 2-chloro-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate (**22**) was vacuum dried and used directly in the following step.

To a stirring suspension of 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine (128 mg, 0.791 mmol) and potassium 2-chloro-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate (**22**) (500 mg, 2.64 mmol) in EtOH (5 mL) at room temperature was added sulfuric acid (70 μL, 1.32 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight then heated at 78 °C for 3 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was concentrated. The residue was taken in water and the pH was adjusted between 6-8 with saturated sodium bicarbonate. The crude product was extracted with ethyl acetate. The organic was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product 7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**23**) was purified by silica chromatography. MS *m/z* 259.3 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of ethyl 7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**23**) (100 mg, 0.387 mmol) in THF : MeOH (4:1, 1.5 mL) was added 2N LiOH (0.25 mL). The reaction was heated at 60 °C for 1 hour. Then, cooled to room temperature and the pH was adjusted between 4-5 with 1N HCl. The solvent was partially concentrated and the resulting aqueous layer was lyophilized to give 7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid **(24)**. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.31 – 8.30 (m, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1 H). MS *m/z* 231.2 $(M+1)^+$.

The following compounds were prepared according to the protocol described for 7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24**).

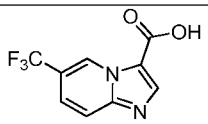
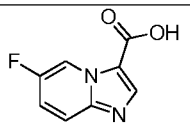
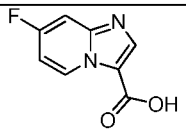
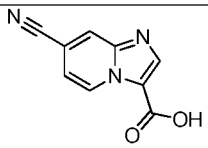
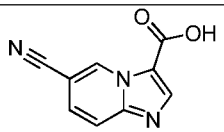
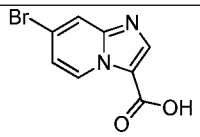
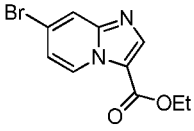
Synthesis of 5,6,7,8-deutero-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24n**)

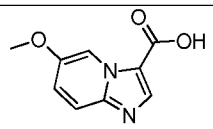
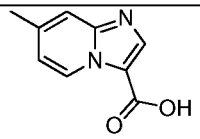
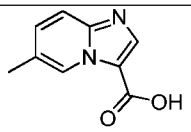
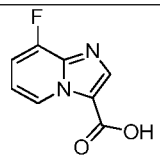
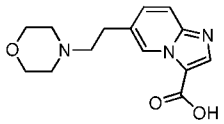
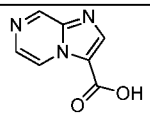
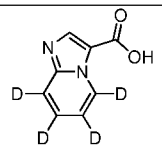
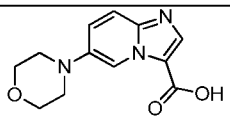
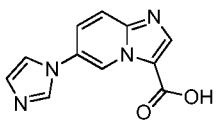
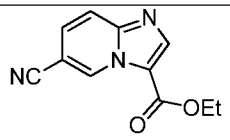
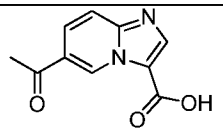


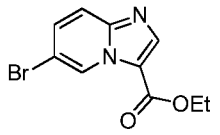
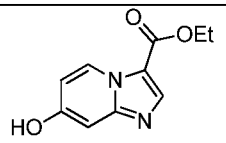
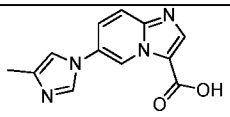
2-aminopyridine (D6) (10 g, 99.91 mmol) and potassium 2-chloro-3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate (**22**) (46.93 g, 250 mmol) were suspended in dry EtOH (300 mL) and H_2SO_4 (6.65 mL, 128.8 mmol) was added dropwise at ambient temperature. After the addition, the resulting mixture was heated at reflux for 3 hours before pyridine (20 mL) was added and reflux continued overnight. The reaction was then cooled and solvent evaporated. The residue was partitioned between saturated $NaHCO_3$ solution and EtOAc. The aqueous phase was further extracted with EtOAc and the combined organic phase was washed with brine and dried ($MgSO_4$). After filtration and concentration, the residue was

purified over silica using EtOAc/hexane to give ethyl 5,6,7,8-deutero-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 4.42 (q, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 1.34 (t, J = 8.4 Hz, 3 H). MS *m/z* 195.1 $(M+1)^+$.

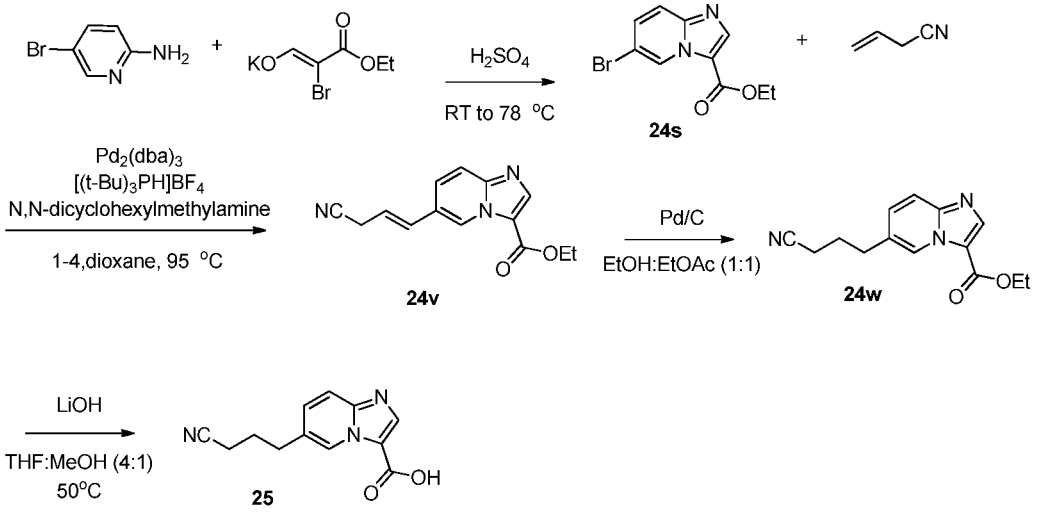
LiOH (15.8 g, 377.1 mmol) was added to a stirred solution of ethyl 5,6,7,8-deutero-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (18.7 g, 95.3 mmol) in THF (100 mL), MeOH (100 mL) and H_2O (100 mL). After 3 hours, the solvent was evaporated and the solid was resuspended in water. $NaHSO_4$ (50 g) was added to neutralize the solution and the precipitate was filtered. The solid 5,6,7,8-deutero-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24 n**) was dried in vaccum oven and used without further purification. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 8.22 (s, 1 H). MS *m/z* 167.0 $(M+1)^+$.

Intermediate number	Structure	Physical Data
24a		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.64 – 9.62 (m, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1 H). MS *m/z* 231.2 $(M+1)^+$.
24b		MS *m/z* 181.2 $(M+1)^+$.
24c		MS *m/z* 181.2 $(M+1)^+$.
24d		MS *m/z* 188.1 $(M+1)^+$.
24e		MS *m/z* 188.1 $(M+1)^+$.
24f		MS *m/z* 241.0 $(M+1)^+$.
24g		MS *m/z* 270.0 $(M+1)^+$.

24h		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 2.8, 9.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3H). MS m/z 193.1 (M+1)$^+$.
24i		MS m/z 177.6 (M+1)$^+$.
24j		MS m/z 177.6 (M+1)$^+$.
24k		MS m/z 209.06 (M+1)$^+$.
24l		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.21 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1 H), 3.72 – 3.69 (m, 4 H), 3.40 – 3.28 (m, 2 H), 2.99 – 2.92 (m, 4 H), 2.88 – 2.82 (m, 2 H). MS m/z 276.13 (M+1)$^+$.
24m		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.29 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.15 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1 H). MS m/z 164.1 (M+1)$^+$.
24n		MS m/z 167.0 (M+1)$^+$.
24o		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 8.79 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H). MS m/z 248.1 (M+1)$^+$.
24p		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.69 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.09 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H). MS m/z 248.1 (M+1)$^+$.
24q		MS m/z 216.0 (M+1)$^+$.
24r		MS m/z 205.0 (M+1)$^+$.

24s		MS *m/z* 270.0 (M+1) $^{+}$.
24t		MS *m/z* 207.1 (M+1) $^{+}$.
24u		MS *m/z* 243.1 (M+1) $^{+}$.

Synthesis of 6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**25**)



To a stirring suspension of 5-bromopyridin-2-amine (1.2 g, 7.05 mmol) and ethyl 2-chloro-3-hydroxyacrylate potassium salt (6.6 g, 28.19 mmol) (prepared in a similar manner as **22**) in EtOH (100 mL) at room temperature was added sulfuric acid (751 μL, 14.10 mmol) dropwise. The reaction mixture was heated at 78 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was concentrated. The residue was taken in water and the pH was adjusted between 6-8 with saturated sodium bicarbonate. The crude product was extracted with ethyl acetate. The organic was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product was purified by silica chromatography to yield ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **(24s)**. MS *m/z* 270.2 (M+1) $^{+}$.

A stirring mixture of ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **(24s)** (500 mg, 1.86 mmol), allyl cyanide (224 uL, 2.79 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (26 mg, 0.028 mmol), [(*t*-Bu)$_3$PH]BF$_4$ (16 mg, 0.056 mmol), and N,N-dicyclohexylmethylamine (433 μL, 2.04 mmol) in anhydrous 1,4-

dioxane (6 mL) was heated at 95 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The solvent was concentrated. The crude product was purified by silica chromatography to give ethyl 6-(3-cyanoprop-1-enyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **(24v)**. MS *m/z* 256.4 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of ethyl 6-(3-cyanoprop-1-enyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **(24v)** (400 mg, 1.57 mmol) in EtOH : EtOAc (1:1, 10 mL) was added catalytic Pd/C (10 wt%, wet basis). The reaction was hydrogenated by balloon overnight then filtered through celite. The crude product ethyl 6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **(24w)** was used in the next step without further purification. MS *m/z* 258.4 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of ethyl 6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **(24w)** (375 mg, 1.46 mmol) in THF : MeOH (4:1, 5 mL) was added 2N LiOH (500 μL). The reaction was heated at 50 °C for 45 minutes then cooled to room temperature and the pH was adjusted between 3-4 with 1N HCl. The solvent was partially concentrated and the remaining aqueous was lyophilized to yield 6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**25**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.21 – 9.19 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1 H), 2.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.97 – 1.90 (m, 2 H). MS *m/z* 230.3 $(M+1)^+$.

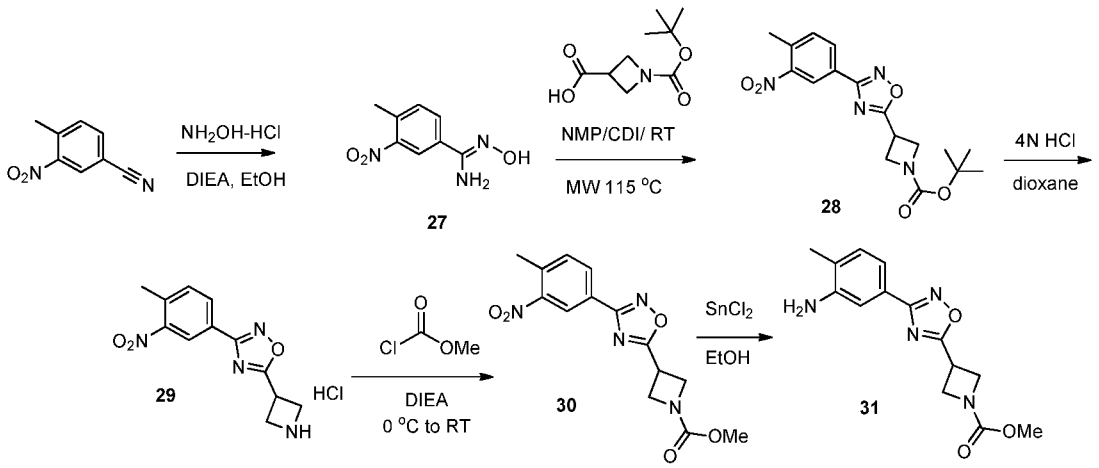
Synthesis of N-(5-(5-(aminomethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**26**)



F54 **26**

To a stirring suspension of *tert*-butyl (3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl(methyl)carbamate (**F54**) (90 mg, 0.195 mmol) in acetonitrile (1 mL) was added 4N HCl in dioxane (1 mL) and water (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. Then, the solvent was concentrated and the crude product was dried under high vacuum. The crude product N-(5-(5-(aminomethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**26**) was used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.04 (s, 1 H), 9.46 – 9.44 (m, 1 H), 8.74 (s, 2 H), 8.63 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.86 – 7.80 (m, 2 H), 7.59 – 7.54 (m, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.23 – 7.20 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H). MS *m/z* 349.4 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**)



A stirring mixture of 4-methyl-3-nitrobenzonitrile (2 g, 12.33 mmol), hydroxylamine hydrogen chloride (1 g, 14.80 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (3.2 mL, 18.50 mmol) in EtOH (20 mL) was heated at 78 °C for 3 hours. Then, the solvent was concentrated and the crude product was dried under high vacuum. The crude product was taken in water and the solid was collected by vacuum filtration. The crude product (**27**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 196.3 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of boc-azetidine-3-carboxylic acid (1.9 g, 9.22 mmol) in anhydrous NMP (12 mL) was added 1,1′-carbonyldiimidazole (CDI) (1.5 g, 9.22 mmol). The reaction was stirred for 5 minutes. Then, N'-hydroxy-4-methyl-3-nitrobenzimidamide (**27**) (1.2 g, 6.1 mmol) was added and the reaction was stirred for 25 minutes. Next, the reaction was heated in the microwave at 115 °C for 12 minutes. The crude product was extracted with ethyl acetate. The organic was washed with water/brine mixture followed by brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated and the crude product *tert*-butyl 3-(3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**28**) was taken in dichloromethane and minimal tetrahydrofuran and purified by silica chromatography. MS *m/z* 361.4 $(M+1)^+$.

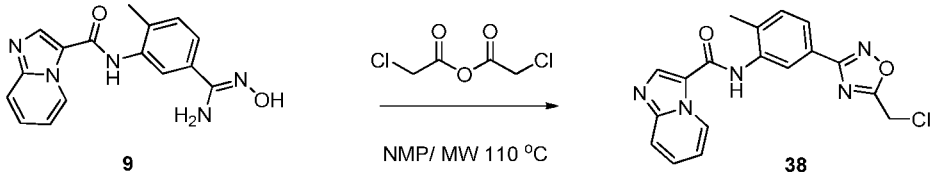
To stirring suspension of *tert*-butyl 3-(3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**28**) (1 g, 2.78 mmol) in acetonitrile (2 mL) was added 4 N HCl in dioxane (5 mL). The reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was concentrated and the crude product was dried under high vacuum to yield 5-(azetidin-3-yl)-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole hydrochloride (**29**). MS *m/z* 261.4 $(M+1)^+$.

To a stirring suspension of 5-(azetidin-3-yl)-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole hydrochloride (**29**) (825 mg, 2.78 mmol) in anhydrous dichloromethane (20 mL) at 0 °C was added N,N-diisopropylethylamine (1.2 mL, 6.95 mmol) and methyl

chloroformate (215 μL, 2.78 mmol) dropwise. The reaction was stirred to room temperature for 25 minutes. The crude product was purified by silica chromatography to yield 3-(3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**30**). MS *m/z* 425.39 $(M+1)^+$.

To a stirring suspenion of methyl 3-(3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**30**) (795 mg, 2.50 mmol) in EtOH (20 mL) was added stannous chloride dihydrate (2.3 g, 9.99 mmol). The reaction mixture was heated at 78 °C for 3 hours. Then, the reaction was cooled to room temperature and the solvent was partially concentrated. The pH was adjusted to slightly basic pH with a saturated solution of sodium bicarbonate. The resulting white suspension was filtered and washed with water and ethyl acetate. The aqueous was extracted with ethyl acetate and washed with water, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated to give methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 7.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.38 – 4.31 (m, 2 H), 4.27 – 4.20 (m, 1 H), 4.19 – 4.16 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H). MS *m/z* 289.12 $(M+1)^+$.

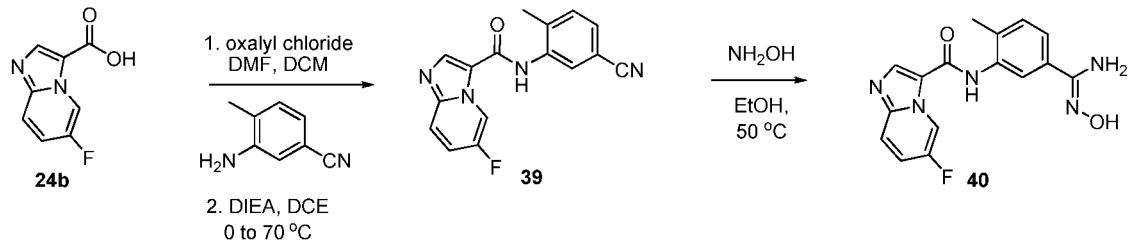
Synthesis of N-(5-(5-(chloromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**38**)



9 **38**

A mixture of N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) (500 mg, 1.62 mmol) and 2-chloroacetic anhydride (553 mg, 3.23 mmol) in anhydrous NMP (10 mL) was heated in the microwave at 110 °C for 12 minutes. The crude was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic was washed with a water/brine mixture and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to yield N-(5-(5-(chloromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**38**) . MS *m/z* 378.9 $(M+1)^+$.

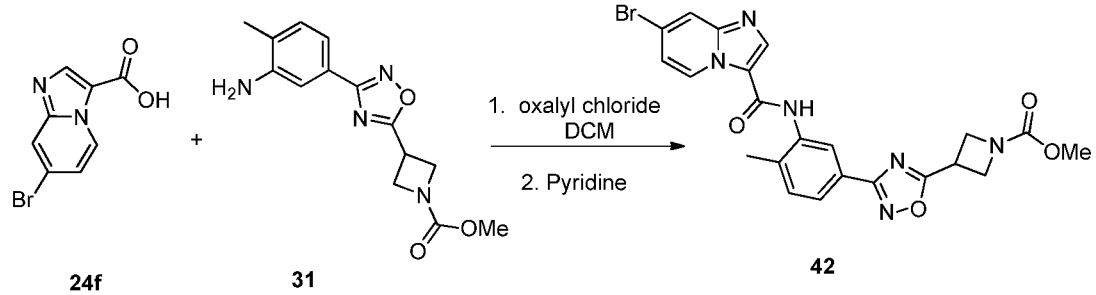
Synthesis of (Z)-6-fluoro-N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**40**)



Oxalyl chloride (10 mL, 110 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of 6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24b**) (2 g, 11 mmol) and catalytic amounts of DMF in dichloromethane (20 mL). After 5 hours, the solvent was evaporated and the solid was suspended in dry DCE (20 mL) and added to a stirred solution of 3-amino-4-methylbenzonitrile (1.45 g, 11 mmol) and DIEA (6 mmol) in DCE (10 mL) at 0 °C. After the addition, the reaction was heated at 60 °C for 5 hours. The mixture was subjected to standard aqueous work and silica purification to give N-(5-cyano-2-methylphenyl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**39**) as a solid. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1 H), 9.45 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1 H), 7.90 – 7.87 (m, 2 H), 7.68–7.63 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 295.1 $(M+1)^+$.

NH_2OH (5 mL, 16.1 mmol) was added in one portion to a stirred suspension of N-(5-cyano-2-methylphenyl)-6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**39**) (0.95 g, 3.23 mmol). The resulting suspension was heated at 60 °C overnight and then cooled to 0 °C. The product, (Z)-6-fluoro-N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**40**) was collected by filtration. MS m/z 328.1 $(M+1)^+$.

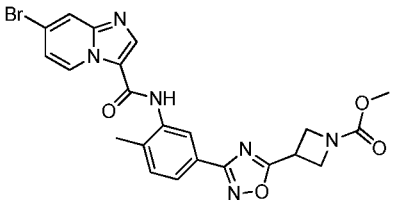
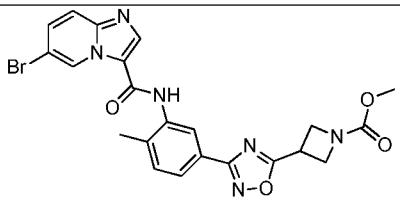
Synthesis of methyl 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**42**)



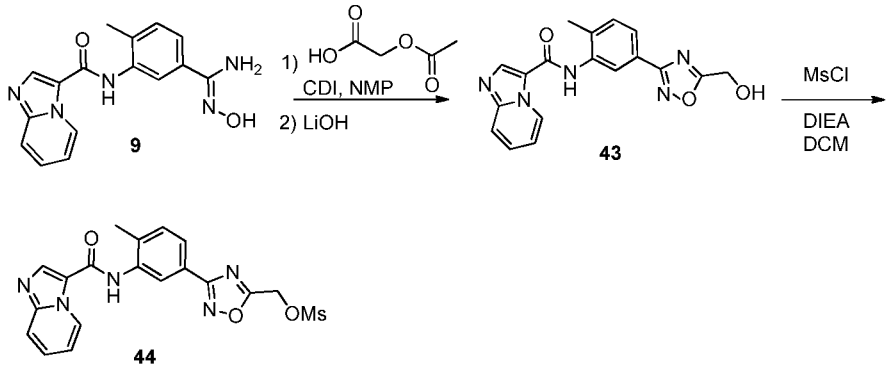
To a stirring suspension of 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24f**) (400 mg, 1.67 mmol), in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (325 μL, 3.72 mmol). Then, a drop of anhydrous DMF was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hour. The solvent was concentrated and the crude solid was added portion-wise to a stirring

solution of methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (429 mg, 1.49 mmol) in anhydrous pyridine (1 mL) at 0 °C. The reaction was stirred to room temperature under Argon for 30 minutes. Then, the reaction was quenched with water. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to yield methyl 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**42**). MS *m/z* 511.1 $(M+1)^+$.

The following compounds were prepared according to the protocol described for methyl 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**42**).

Intermediate number	Structure	Physical Data
42g		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.38 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.16-4.42 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 511.0, 513.0 $(M+1)^+$.
42j		MS *m/z* 511.0, 513.0 $(M+1)^+$.

Synthesis of (3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl methanesulfonate (**44**)

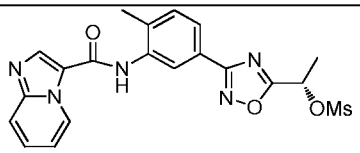
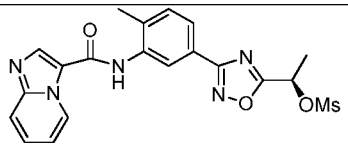
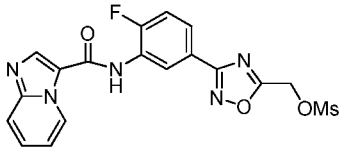


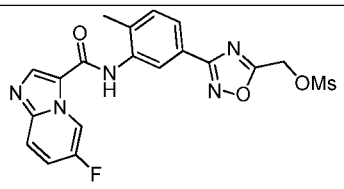
Carbonyl diimidazole (CDI) (324 mg, 2.0 mmol) was added to a stirred solution of 2-acetoxyacetic acid (236 mg, 2.0 mmol) in NMP. After 20 minutes, N-(5-(N'-

hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) (310 mg, 1.0 mmol) was added in one portion and the resulting solution was stirred for 1 hour before it was heated at 125 °C for 15 minutes in a microwave reactor. The reaction solution was subjected to standard aqueous work up to afford a residue which was hydrolyzed by lithium hydroxide monohydrate (252 mg, 6.0 mmol) in THF/MeOH/H_2O (3:2:1). After removal of all solvents 2M $NaHCO_3$ (10 mL) was added. The precipitate was filtered and dried in air to afford N-(5-(5-(hydroxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**43**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 350.1 $(M+1)^+$.

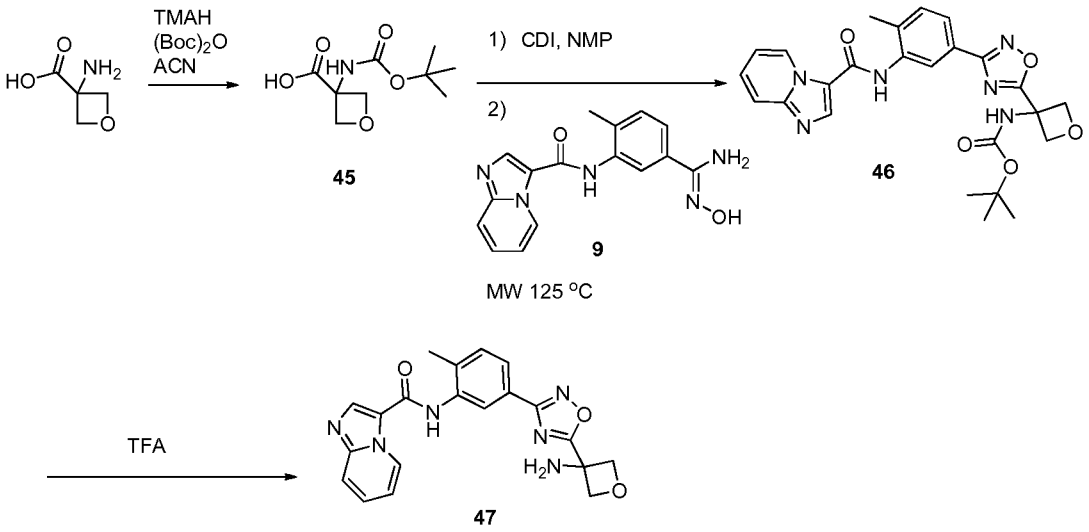
To a soultion of N-(5-(5-(hydroxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**43**) (210 mg, 0.6 mmol) and DIEA (0.32 mL, 1.8 mmol) in DCM (5 mL) was added MsCl (138 mg, 1.2 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes then subjected to standard aqueous work up. The crude product was purified by silica chromatography to yield (3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl methanesulfonate (**44**) (180 mg, 70% yield). MS *m/z* 428.1 $(M+1)^+$.

The following compounds were prepared according to the protocol described for (3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl methanesulfonate (**44**).

Intermediate number	Structure	Physical Data
44a		MS *m/z* 442.1 $(M+1)^+$.
44b	 (crude used without isolation)	MS *m/z* 442.1 $(M+1)^+$.
44c	 (crude used without isolation)	MS *m/z* 432.1 $(M+1)^+$.

44d		MS *m/z* 446.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of N-(5-(5-(3-aminooxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**47**)



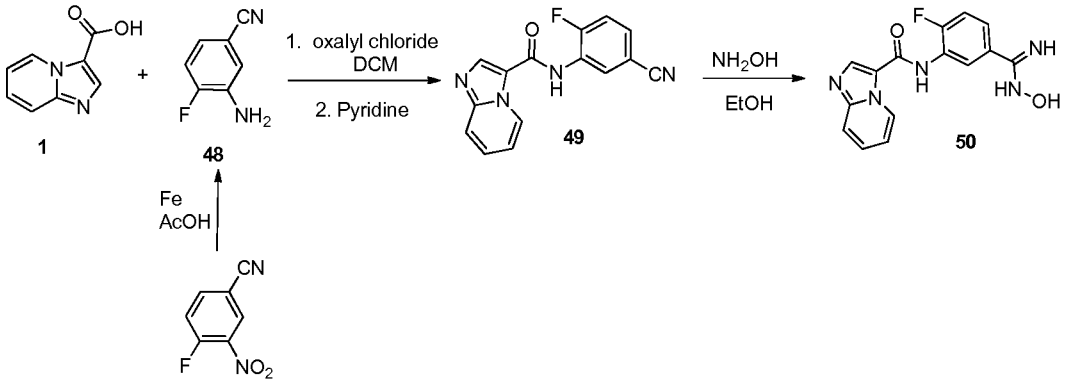
A mixture of 3-aminooxetane-3-carboxylic acid (117.0 mg, 1.0 mmol) and $NMe_4OH{\cdot}5H_2O$ (TMAH) (181.0 mg, 1.0 mmol) in CH_3CN (10 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. Then $(Boc)_2O$ (327.3 mg, 1.5 mmol) was added and the resulting mixture was stirred overnight. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with ether (20 mL). The aqueous layer was acidified to pH=2 by addition of citric acid (solid) and extracted with EtOAc (2x20 mL). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield crude 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)oxetane-3-carboxylic acid (**45**) which was used without further purification. MS *m/z* 218.1 $(M+1)^+$.

Carbonyl diimidazole (CDI) (162.2 mg, 1.0 mmol) was added to a stirred solution of 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)oxetane-3-carboxylic acid (**45**) (217.1 mg, 1.0 mmol)) in NMP (1.0 mL). After 20 minutes, N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) (150.0 mg, 0.5 mmol) was added in one portion and the resulting solution was stirred for 1 hour before it was heated at 125 °C for 15 minutes in a microwave reactor. The reaction solution was subjected to standard aqueous work up to afford a residue which was purified by silica chromatography to yield *tert*-butyl (3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)oxetan-3-yl)carbamate (**46**) (159 mg, 65% yield). MS

m/z 491.2 $(M+1)^+$.

(3-(3-(3-(Imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)oxetan-3-yl)carbamate (**46**) (29.5 mg, 0.06 mmol) was dissolved in TFA (0.5 mL) and stirred at room temperature for 10 minutes. Then TFA was removed under vacuum to yield crude N-(5-(5-(3-aminooxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**47**) as a TFA salt which was used without further purification. MS *m/z* 391.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of N-(2-fluoro-5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**50**)



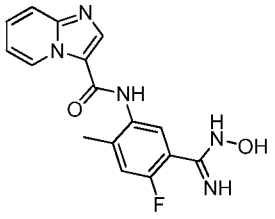
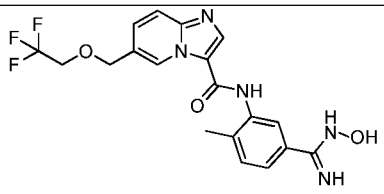
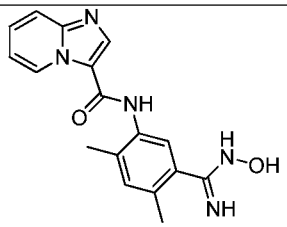
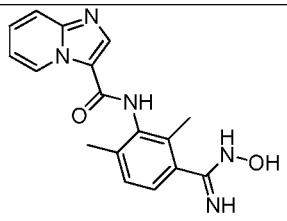
A mixture of 4-fluoro-3-nitrobenzonitrile (5.0 g, 30.1 mmol) and Fe powder (5.05 g, 90.3 mmol) in AcOH (100 mL) was heated at 80 °C for 1 hour under N_2. Then the solvent was removed under vacuum and water (200 mL) was added to the residue. The solution was adjusted to pH 6 by addition of Na_2CO_3 and extracted with DCM (2 x 200 mL). The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to yield 3-amino-4-fluorobenzonitrile (**48**), which was used without further purification. MS *m/z* 137.0 $(M+1)^+$.

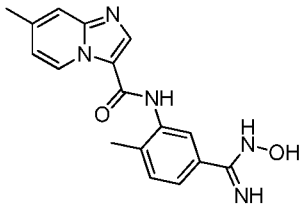
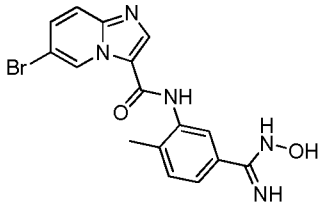
To a stirring suspension of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**1**) (3.0 g, 18.5 mmol) in anhydrous dichloromethane (50 mL) at 0 °C was added dropwise oxalyl chloride (4.84 mL, 55.5 mmol). Then, three drops of anhydrous DMF was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The solvent was concentrated and the crude solid was added to a stirring solution of 3-amino-4-fluorobenzonitrile (**48**) (2.5 g, 18.5 mmol) in anhydrous pyridine (50 mL) at room temperature. The reaction was stirred for 20 minutes and quenched with water (200 mL) with stirring for another 10 minutes. Then the precipitate was filtered and dried in air to yield N-(5-cyano-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**49**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.43 (td, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.22 (dt, J = 1.2, 6.8, 1H).

MS *m/z* 281.1 $(M+1)^+$.

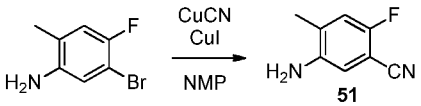
NH_2OH (10 mL, 32.1 mmol) was added in one portion to a stirred suspension of N-(5-cyano-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**49**) (3.6 g, 12.85 mmol) in EtOH (100 mL). The resulting suspension was heated at 70 °C for 3 hours and then the solvent was removed to yield N-(2-fluoro-5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**50**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.45 (td, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.19 (dt, *J* = 1.2, 6.8, 1H), 5.88 (s, 2H). MS *m/z* 314.1 $(M+1)^+$.

The following compounds were prepared according to the protocol described for N-(2-fluoro-5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**50**).

Intermediate number	Structure	Physical Data
50a		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.44 (td, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (td, *J* = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.17 (dt, *J* = 1.2, 6.8, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS *m/z* 328.1 $(M+1)^+$.
50b		MS *m/z* 422.1 $(M+1)^+$.
50c		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 9.44 (dt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS *m/z* 324.1 $(M+1)^+$.
50d		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS *m/z* 324.1 $(M+1)^+$.

50e		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS m/z 324.1 (M+1)$^+$.
50f		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.63 (m, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS m/z 388.0, 390.0 (M+1)$^+$.

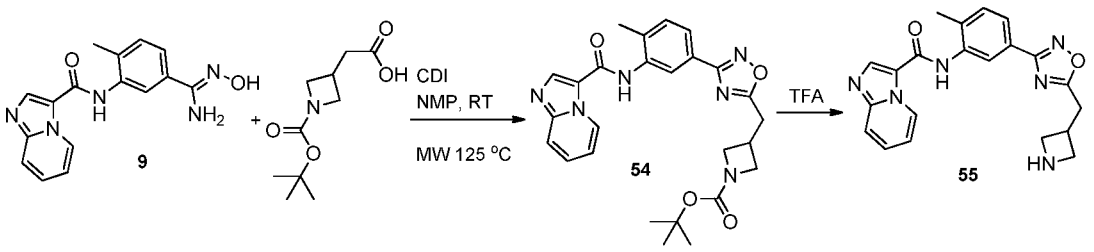
Synthesis of 5-amino-2-fluoro-4-methylbenzonitrile (51)



51

A mixture of 5-bromo-4-fluoro-2-methylaniline (2.04 g, 10.0 mmol), CuCN (889 mg, 10.0 mmol) and CuI (1.9 g, 10.0 mmol) in NMP was purged with N_2 for 5 minutes and then sealed and heated at 195 °C for 30 minutes under microwave condition. The mixture was subjected to standard aqueous workup to give a residue which was purified by silica chromatography to yield 5-amino-2-fluoro-4-methylbenzonitrile (**51**) (540 mg, 36% yield). MS m/z 151.0 (M+1)$^+$.

Synthesis of N-(5-(5-(azetidin-3-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**55**)

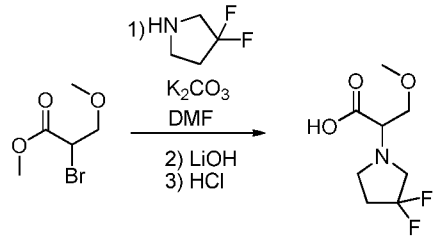


Carbonyl diimidazole (CDI) (52.0 mg, 0.32 mmol) was added to a stirred solution of 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl)acetic acid (69.0 mg, 0.32 mmol) in NMP (1.0 mL). After 20 minutes, N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) (49.5 mg, 0.16 mmol) was added in one portion and the resulting solution was stirred for 30 minutes before it was heated at 125 °C for 15 minutes in a microwave reactor. The reaction mixture was added dropwise to water (20 mL) with stirring. The precipitate was filterted and dried to give *tert*-butyl 3-((3-(3-

(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate (**54**). MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.

3-((3-(3-(Imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)azetidine-1-carboxylate (**54**) (29.3 mg, 0.06 mmol) was dissolved in TFA (0.5 mL) and stirred at room temperature for 10 minutes. Then TFA was removed under vacuum to yield crude N-(5-(5-(azetidin-3-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**55**) which was used without further purification. MS *m/z* 389.2 $(M+1)^+$.

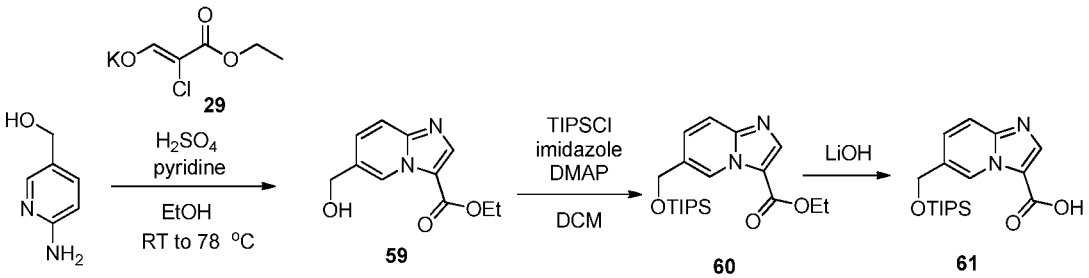
Synthesis of 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-3-methoxypropanoic acid (**58**)



58

A mixture of methyl 2-bromo-3-methoxypropanoate (132.0 mg, 0.66 mmol), 3,3-difluoropyrrolidine (70.6 mg, 0.66 mmol) and K_2CO_3 (91.2 mg, 0.66 mmol) in DMF (2 mL) was heated at 90 °C for 3 hours. The mixture was subjected to standard aqueous workup to afford a residue which was dissolved in THF/MeOH/H_2O (3:2:1, 5 mL). LiOH (6N, 3.3 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solution was acidified to pH5 by addition of 6N HCl. All solvents were removed under vacuum to give a crude 2-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-3-methoxypropanoic acid (**58**) which was used without purification. MS *m/z* 210.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**61**)



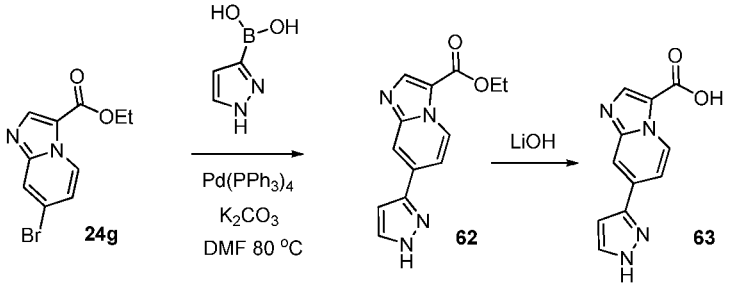
To a stirring suspension of (6-aminopyridin-3-yl)methanol (1.24 mg, 10.0 mmol) and ethyl 2-chloro-3-hydroxyacrylate, potassium salt (**29**) (3.76 g, 20.0mmol) in EtOH (10 mL) at room temperature was added conc sulfuric acid (10.0 mmol) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and pyridine (0.92 g, 12.0 mmol) was added. The resulting mixture was heated at 85 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was concentrated. The residue was taken in

water and the solution was adjusted to pH 8 with saturated sodium bicarbonate. The crude product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product ethyl 6-(hydroxymethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**59**) was purified by silica chromatography. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 5.57 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.0, 2H), 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* 221.1 $(M+1)^+$.

To a suspension of ethyl 6-(hydroxymethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**59**) (497.0 mg, 2.26 mmol), DMAP (12.2 mg, 0.1 mmol) and 1H-imidazole (154.0 mg, 2.26 mmol) in dichloromethane (10 mL), was added TIPSCl (523.0 mg, 2.71 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under vacuum to yield crude ethyl 6-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**60**). MS *m/z* 377.2 $(M+1)^+$.

The crude ethyl 6-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**60**) obtained above was dissolved in THF/MeOH/H2O (3:2:1, 5 mL). 6N LiOH (2.27 mL, 13.6 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. All solvents were removed and 6N HCl was added until pH 5-6. EtOAc (5 mL) was added and the mixture was stirred for 1 hour. The precipitate was filtered and dried to give 6-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**61**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 18H). MS *m/z* 349.2 $(M+1)^+$.

Synthesis of 7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**63**)

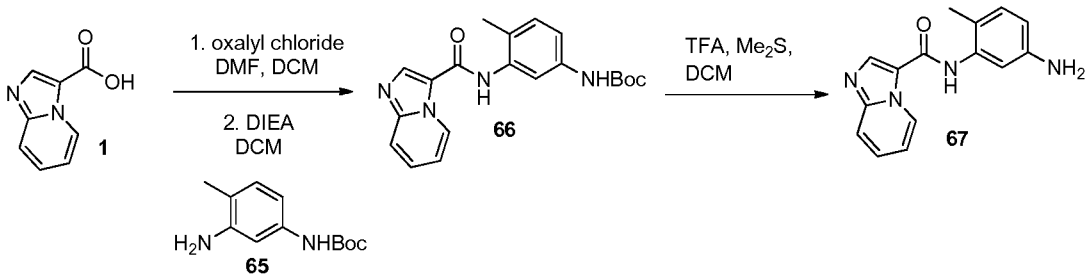


To a solution of 5-ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate **24g** (202 mg, 0.75 mmol) in DMF (2 mL) was added (1H-pyrazol-3-yl)boronic acid (101 mg, 0.903 mmol), 1.8 M K_2CO_3 (1.3 mL, 2.26 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (87 mg, 0.075 mmol). The reaction was evacuated and backfilled with nitrogen twice then heated at 160 ºC for 10 minutes in a microwave oven. After the reaction mixture was filtered through a pad of Celite, the mixture was diluted with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated to give ethyl 7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**62**). MS (*m/z*)

257.1 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of ethyl 7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**62**) (103 mg, 0.4 mmol) in THF:MeOH:H_2O (3:2:1, 1.6 mL) was added 6N LiOH (0.035 mL). The reaction was stirred at room temperature for 20 minutes. The pH was adjusted between 4-5 with 3N HCl. The resulting mixture was concentrated to yield 7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**63**). MS (*m/z*) 229.2 $(M+1)^+$.

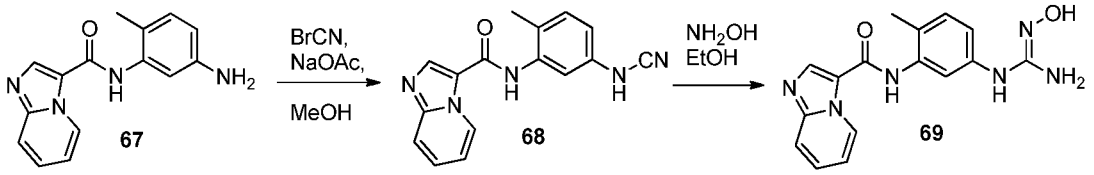
Synthesis of N-(5-amino-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (67)



Oxalyl chloride (10 mL) was added dropwise to a stirred solution of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**1**) (3 g, 18.5 mmol) in dry dichloromethane (100 mL) and a few drops of DMF. The resulting solution was stirred at room temperature for 5 hours before it was evaporated to dryness and fresh dichloromethane was added to the resulting acid chloride to make a suspension. In a separate flask, tert-butyl 3-amino-4-methylphenylcarbamate (**65**) (4.5 g, 20.3 mmol) and DIEA (10 mL) was dissolved in dichloromethane (100 mL) and the above acid chloride solution was added slowly. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. Saturated NH_4Cl was added to the reaction solution and the phases were separated. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and filtered. After evaporation, the residue was purified over silica gel column using hexane and EtOAc to give tert-butyl 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenylcarbamate (**66**) as a slightly yellow solid.

TFA (50 mL) was added to a stirred suspension of tert-butyl 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenylcarbamate (**66**) in Me_2S (5 mL) and dichloromethane (10 mL). After 2 hours the solution was evaporated and partitioned with dichloromethane and saturated $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted several times with dichloromethane and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4. N-(5-amino-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**67**) was isolated and used without further purification. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.38 – 7.33 (m, 2 H), 6.98 – 6.94 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H). MS *m/z* 267.1 $(M+1)^+$.

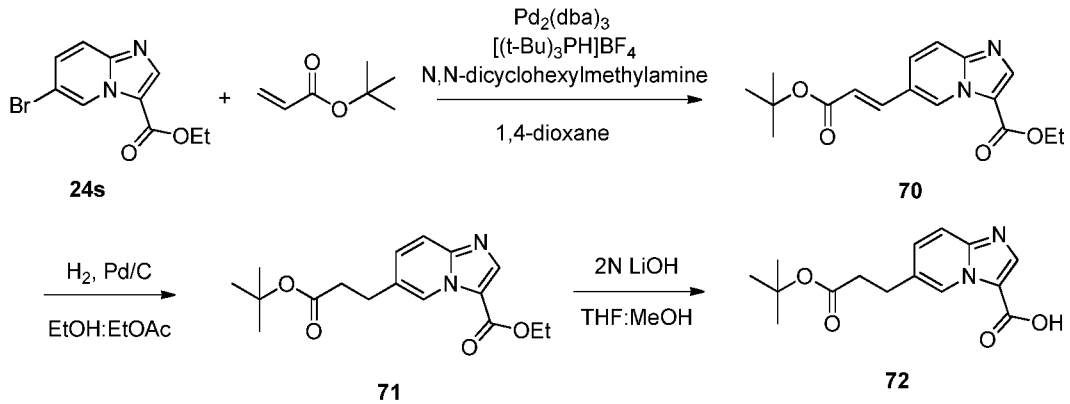
Synthesis of (E)-N-(5-(2-hydroxyguanidino)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**69**)



To N-(5-amino-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**67**) (4.53 g, 15 mmol) in MeOH (100 mL) was added KOAc (4.41 g, 45 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 5 minutes then cooled to 0 °C before a solution of BrCN (1.62 g, 15 mmol) in MeOH (30 mL) was added dropwise. The resulting mixture was slowly warmed to room temperature and stirred overnight. The solvent was evaporated and to the residue was added water (150 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, filtered and washed with water (2 x 20 mL), then air dried to give N-(5-cyanamido-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**68**) as a white solid.

To a suspension of N-(5-cyanamido-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**68**) 3.52 g (12.1mmol) in 200 mL of EtOH was added 0.75 mL NH_2OH (50 wt% in water, 12.1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The precipitate was filtered, washed with EtOH (10 mL) and air dried to give N-(5-(2-hydroxyguanidino)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**69**) as a white solid, which was used directly in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400MHz, *d*6-DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.46 (dd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.76 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.52 – 7.43 (m, 2 H), 7.18 – 7.06 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H). MS *m/z* 325.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**72**)



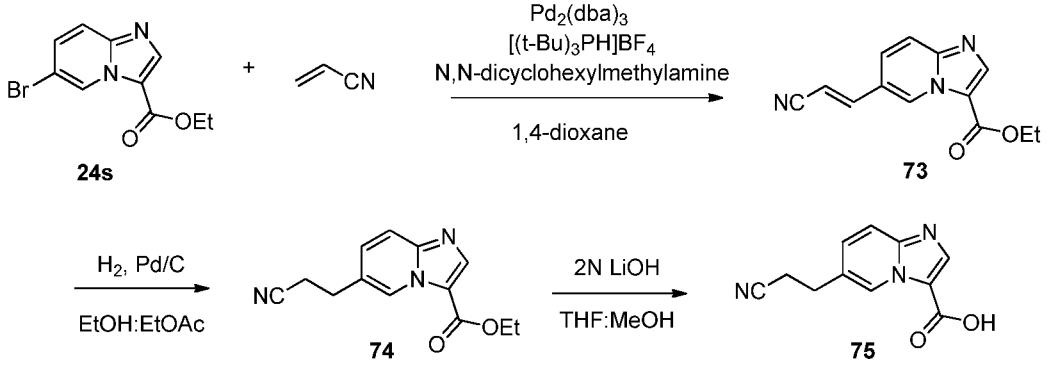
A stirring mixture of ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24s**) (500 mg, 1.86 mmol), tert-butyl acrylate (408 uL, 2.79 mmol), tris(dibenzylideneacetone)diplalladium(0) (51 mg, 0.056 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$ (27 mg, 0.093 mmol) and N,N-dicyclohexylmethylamine (738 uL, 3.48 mmol) in anhydrous 1,4-

dioxane (5 mL) was heated at 95 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to yield ethyl 6-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**70**). MS *m/z* 317.14 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 6-(3-(tert-butoxy)-3-oxoprop-1-en-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**70**) (460 mg, 1.80 mmol) and 10 wt% Pd/C (wet) in ethanol:ethylacetate (1:1, 10 mL) was hydrogenated overnight. The reaction was filtered over celite and the solvent was concentrated. Crude ethyl 6-(3-tert-butoxy-3-oxopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**71**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 319.16 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 6-(3-tert-butoxy-3-oxopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**71**) (400 mg, 1.26 mmol) and 2N LiOH (1 mL) in THF:MeOH (4:1, 4 mL) was heated at 60 °C for 30 minutes. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted between 3-5 with 10% citric acid. The solvent was partially reduced. The resulting solid was collected by vacuum filtration and washed with excess water. Crude 6-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**72**) was dried and used in the next step without further purification. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.11 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1 H), 2.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.60 (t, *J* = 7.2, 2 H), 1.33 (s, 9 H). MS *m/z* 291.13 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**75**)

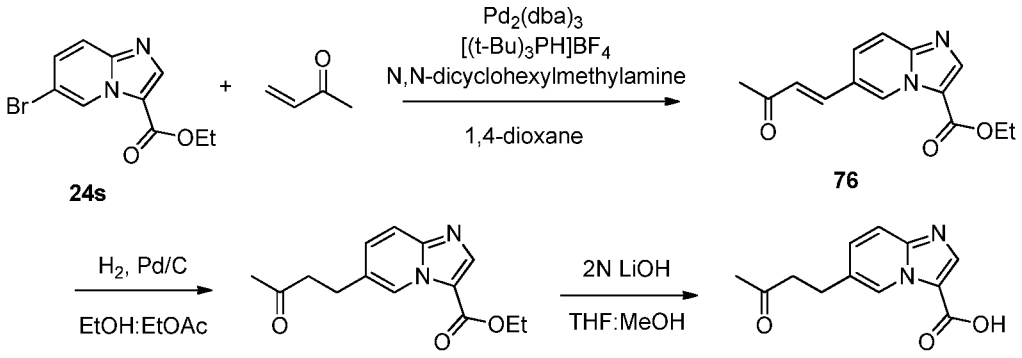


A stirring mixture of ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24s**) (250 mg, 0.929 mmol), acrylonitrile (92 uL, 1.39 mmol), tris(dibenzylideneacetone)diplalladium(0) (26 mg, 0.0279 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$ (13 mg, 0.0465 mmol) and N,N-dicyclohexylmethylamine (217 uL, 1.02 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (4 mL) was heated at 95 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The solvent was concentrated and crude 6-(2-cyanovinyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**73**) was purified by silica chromatography. MS *m/z* 242.09 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 6-(2-cyanovinyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**73**) (115 mg, 0.451 mmol) and 10 wt% Pd/C (wet) in ethanol:ethylacetate (1:1, 5 mL) was hydrogenated overnight. The reaction was filtered over celite and the solvent was removed. Crude ethyl 6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**74**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 244.10 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**74**) (100 mg, 0.411 mmol) and 2N LiOH (0.2 mL) in THF:MeOH (4:1, 3 mL) was heated at 50 °C for 45 minutes. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted between 3-5 with 10% citric acid. The solvent was partially reduced. The resulting solid was collected by vacuum filtration and washed with excess water. Crude 6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**75**) was dried and used in the next step without further purification. MS *m/z* 416.07 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**78**)



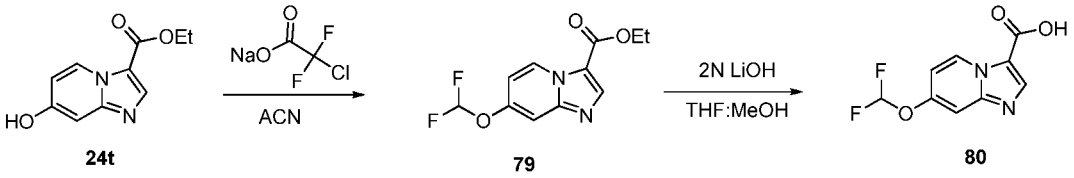
A stirring mixture of ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24s**) (250 mg, 0.929 mmol), methyl vinyl ketone (151 uL, 1.86 mmol), tris(dibenzylideneacetone)diplalladium(0) (26 mg, 0.0279 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$ (13 mg, 0.0465 mmol) and N,N-dicyclohexylmethylamine (217 uL, 1.02 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (4 mL) was heated at 95°C overnight. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The solvent was concentrated and crude 6-(3-oxobut-1-enyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**76**) was purified by silica chromatography. MS *m/z* 259.10 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 6-(3-oxobut-1-enyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**76**) (200 mg, 0.774 mmol) and 10 wt% Pd/C (wet) in ethanol:ethylacetate (1:1, 8 mL) was hydrogenated overnight. The reaction was filtered over celite and the solvent was concentrated. Crude 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**77**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 261.12 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**77**) (190 mg, 0.730 mmol) and 2N LiOH (0.2 mL) in THF:MeOH (4:1, 3 mL) was heated at

50°C for 45 minutes. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted between 3-5 with 10% citric acid. The solvent was partially reduced. The resulting solid was collected by vacuum filtration and washed with excess water. Crude 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**78**) was dried and used in the next step without further purification. MS *m/z* 233.08 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**80**)

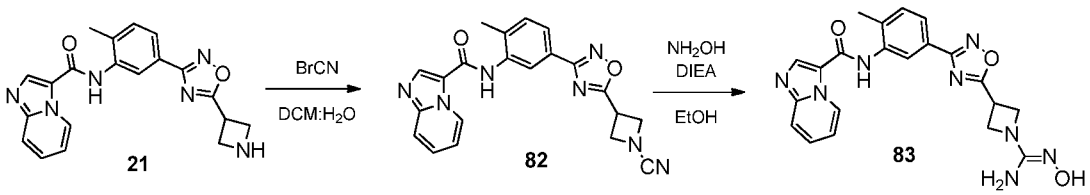


24t **79** **80**

A mixture of ethyl 7-hydroxyimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24t**) (500 mg, 2.43 mmol) and sodium chlorodifluoroacetate (444 mg, 2.91 mmol) in anhydrous acetonitrile (8 mL) was heated in the microwave at 125 °C for 12 minutes. The solvent was concentrated and the crude product ethyl 7-(difluoromethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**79**) was purified by silica chromatography. MS *m/z* 257.07 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 7-(difluoromethoxy)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**79**) (150 mg, 0.585 mmol) and 2N LiOH (1 mL) in THF:MeOH (4:1, 5 mL) was heated at 60 °C for 45 minutes. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted between 4-5 with 1N HCl. The solvent was partially reduced and the crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to yield 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**80**). MS *m/z* 229.03 $(M+1)^+$.

Synthesis of N-(5-(5-(1-(N'-hydroxycarbamimidoyl)azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**83**)



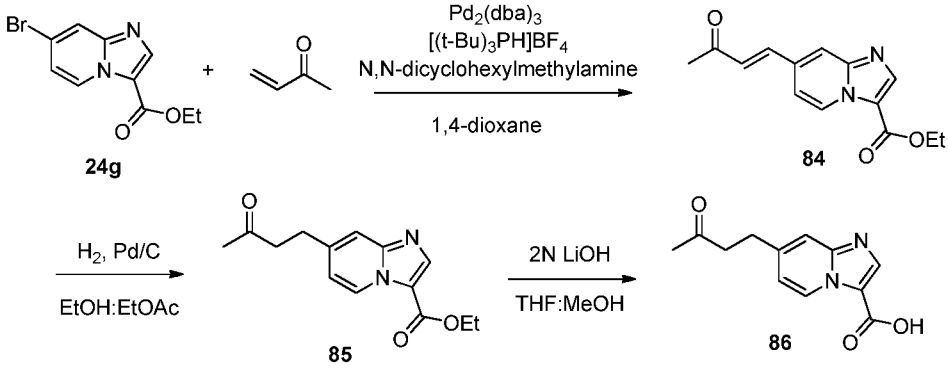
21 **82** **83**

To a stirring mixture of N-(5-(5-(azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride (**21**) (200 mg, 0.487 mmol), potassium carbonate (202 mg, 1.46 mmol) and cyanogen bromide (103 mg, 0.974 mmol) in dichloromethane:water (1:1, 15 mL) were heated at 45 °C for 1.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and the layers were separated. The aqueous layer was washed with 3 times with DCM and dried over anhydrous sodium sulfate. The combined organics were concentrated. The resulting solid was washed with hexanes to give N-(5-(5-(1-cyanoazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-

methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**82**). MS *m/z* 400.14 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of N-(5-(5-(1-cyanoazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**82**) (50 mg, 0.125 mmol), hydroxylamine HCl (13 mg, 0.188 mmol) and DIEA (44 uL, 0.250 mmol) in ethanol was heated at 78 °C for 2 hours. The solvent was concentrated and dried under high vacuum. Crude N-(5-(5-(1-(N'-hydroxycarbamimidoyl)azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**83**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 433.17 $(M+1)^+$.

Synthesis of 7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**86**)

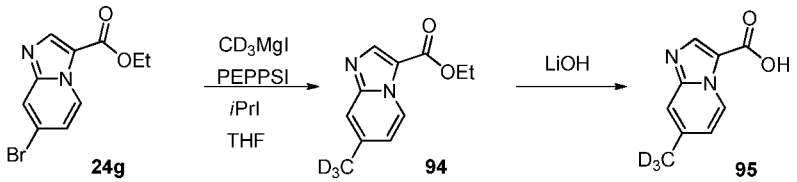


A stirring mixture of ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24g**) (500 mg, 1.86 mmol), methyl vinyl ketone (301 uL, 3.72 mmol), tris(dibenzylideneacetone)diplalladium(0) (51 mg, 0.056 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$ (27 mg, 0.093 mmol) and N,N-dicyclohexylmethylamine (433 uL, 2.04 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (10 mL) was heated at 95 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and filtered. The solvent was concentrated and crude ethyl 7-(3-oxobut-1-enyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**84**) was purified by silica chromatography. MS *m/z* 259.10 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 7-(3-oxobut-1-enyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**84**) (92 mg, 0.356 mmol) and 10 wt% Pd/C (wet) in ethanol:ethylacetate (1:1, 8 mL) was hydrogenated overnight. The reaction was filtered over celite and the solvent was concentrated. Crude ethyl 7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**85**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 261.12 $(M+1)^+$.

A stirring mixture of ethyl 7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**85**) (90 mg, 0.346 mmol) and 2N LiOH (0.5 mL) in THF:MeOH (4:1, 3 mL) was heated at 60 °C for 45 minutes. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted between 3-5 with 10% citric acid. The solvent was partially concentrated and the crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to yield 7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**86**). MS *m/z* 233.08 $(M+1)^+$.

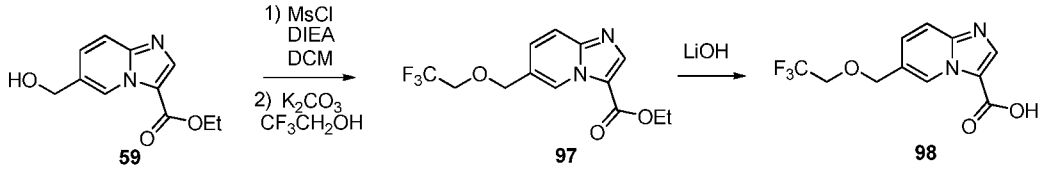
Synthesis of 7-methyl-d_3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**95**)



To a stirring solution of ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24g**) (500 mg, 1.86 mmol), PEPPSI (63.2mg, 0.093 mmol) and 2-iodopropane (928 uL, 9.3 mmol) in anhydrous THF (3 mL) at 0°C under a stream of nitrogen was added methyl-d_3-magnesium iodide (5.6 mL, 5.57 mmol). The reaction was stirred to room temperature for 5 hours. Then, the reaction was quenched with NH_4Cl. The crude product was extracted with ether, washed with water and brine and dried over sodium sulfate. The product was purified on silica gel using 10% MeOH in dichloromthane to yield ethyl 7-methyl-d_3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**94**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 8.85 (dd, J = 0.4, 7.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.86 (dd, J =1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS m/z 208.1 $(M+1)^+$.

To a stirring suspension of ethyl 7-methyl-d_3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**94**) (142 mg, 0.69 mmol) in THF: MeOH: H_2O (3:2:1, 3 mL) was added 6N LiOH (0.34 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours then neutralized with sodium bisulfate monohydrate and concentrated to afford 7-methyl-d_3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**95**), which was immediately used without purification. MS (m/z) 180.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**98**)

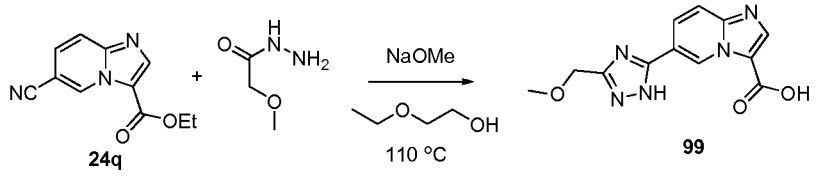


To a soultion of ethyl 6-(hydroxymethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**59**) (460 mg, 2.2 mmol) and DIEA (0.78 mL, 4.4 mmol) in DCM (5 mL) was added MsCl (303 mg, 2.64 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes then subjected to standard aqueous work up to give a residue. The crude product was dissolved in 2,2,2-trifluoroethanol (2 mL) and and was added K_2CO_3 (608 mg, 4.4 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 2 hours. Once complete, the reaction mixture was diluted and extracted with EtOAc. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford a residue which was purified by silica chromatography to yield ethyl 6-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**97**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76 (dd, J =

0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* 303.1 $(M+1)^+$.

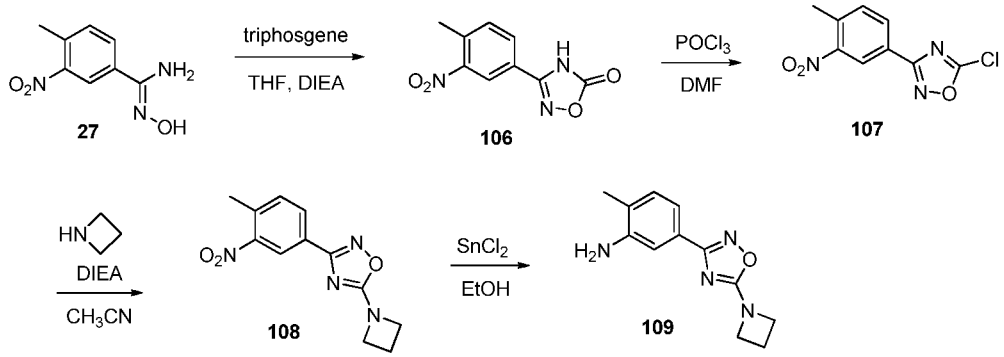
A solution of ethyl 6-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**97**) (280 mg, 0.92 mmol) in THF/MeOH/H_2O (3:2:1, 5 mL) was treated with 6N LiOH (0.92 mL, 5.52 mmol) and stirred at room temperature for 1 hour. All solvents were removed and 6N HCl was added to adjust pH 5-6. Then the mixture was purified by HPLC to give 6-((2,2,2-trifluoroethoxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**98**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.34 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H). MS *m/z* 275.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(3-(methoxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**99**)



To a solution of ethyl 6-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24q**) (265 mg, 1.23 mmol) and 2-methoxyacetohydrazide (193 mg, 1.85 mmol) in 2-ethoxyethanol (5 mL) was added NaOMe (0.5 M in MeOH, 3.7 mL). The mixture was heated at 110 °C in a sealed vial overnight. The reaction mixture was purified by HPLC to give 6-(3-(methoxymethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**99**). MS *m/z* 274.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 5-(5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylaniline (**109**)



To a solution of (Z)-N'-hydroxy-4-methyl-3-nitrobenzimidamide (**27**) (30 g, 153.71 mmol, 1.00 equiv) and DIEA (39.7 g, 307.18 mmol, 2.00 equiv) in tetrahydrofuran (300 mL) was added dropwise to a solution of triphosgene (18.2 g) in tetrahydrofuran (50 mL). The reaction was stirred for 1 hour at room temperature then heated to reflux for an

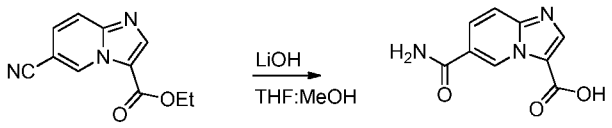
additional hour. The resulting solution was poured into 500 mL of water and extracted with 3 x 300 mL of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine (3 x 200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated under vacuum, and purified by flash chromatography (DCM/MeOH=20:1) to afford of 3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one as a pale yellow solid (**106**). MS *m/z* 222.1 $(M+1)^+$.

To a solution of 3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one (**106**) (12 g, 54.26 mmol) in $POCl_3$ (120 mL) was added N, N-dimethylformamide (12 mL). The resulted solution was heated to reflux for 72 hours then concentrated under vacuum. The residue was dissolved in water (250 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 250 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 250 mL), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (PE/EA=10:1) to afford 5-chloro-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (**107)** as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (dd, *J* =1.5, 8.4Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =8.1Hz, 1H), 2.70 (s, 3H). MS *m/z* 240.7 $(M+1)^+$.

To a solution of 5-chloro-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (**107)** (3.6 g, 15.02 mmol, 1.00 equiv) in CH_3CN (40 mL) was added triethylamine (3.03 g, 29.94 mmol) and azetidine hydrochloride (1.68 g, 17.96 mmol). The resulting solution was stirred for 1 hour at room temperature, concentrated under vacuum and purified by prep-HPLC to afford 5-(azetidin-1-yl)-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (**108**) as a white solid. MS *m/z* 261.1 $(M+1)^+$.

To a stirred solution of 5-(azetidin-1-yl)-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (**108)** (1.4 g, 5.38 mmol) in ethanol (25 mL) was added $SnCl_2{\cdot}2H_2O$ (6.07 g, 26.90 mmol). The resulting solution was stirred for 20 min at reflux then cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue was poured into saturated sodium hydroxide (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 250 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (PE/EA=10:1) to afford 5-(5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylaniline (**109)** (0.8 g, 65% yield) as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.36 (m, 2H), 7.12 (d, *J* =7.8Hz, 1H), 4.32 (t, *J* =7.5Hz, 4H), 3.69 (brs, 2H), 2.47-2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 3H). MS *m/z* 231.1 $(M+1)^+$.

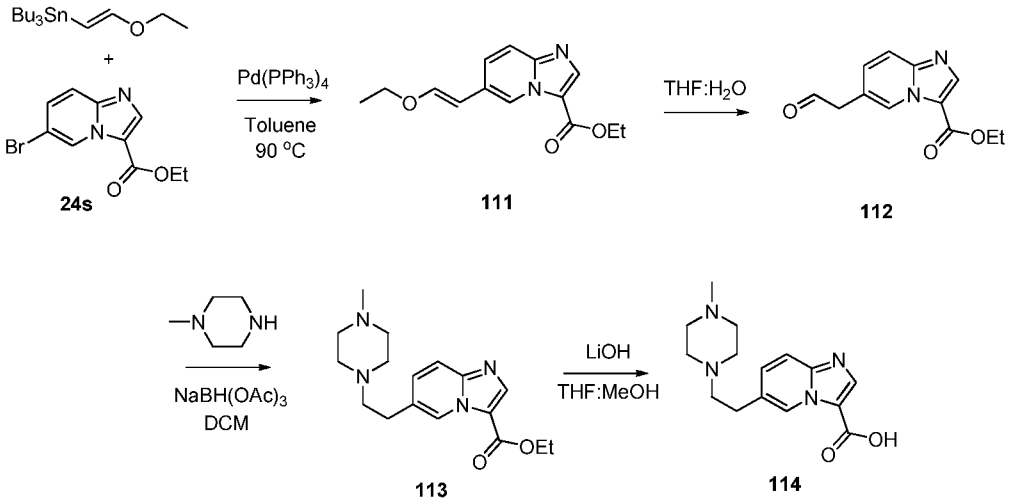
Synthesis of 6-carbamoylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**110**)



24q **110**

To a stirring solution of ethyl 6-cyanoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24q**) (500 mg, 2.32 mmol) in THF:MeOH (4:1, 5 mL) was added 2N LiOH (4 mL). The reaction was heated at 60 °C for 2 h then acidified with 10% citric acid. The solvent was partially concentrated and the resulting solid was collected by vacuum filtration and was washed with excess water. The product was purified from the crude solid to afford 6-carbamoylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**110**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 8.33 – 8.31 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H). MS *m/z* 205.05 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**114**)



To a stirring mixture of ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24s**) (1 g, 3.72 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (215 mg, 0.19 mmol) in anhydrous toluene (10 mL) under argon was added tributyl[2-ethoxyethenyl]stannane (1.7 g, 4.65 mmol). The reaction mixture was heated in a microwave sealed tube overnight at 90 °C. The reaction was cooled to room temperature and was filtered through celite. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to afford (E)-ethyl 6-(2-ethoxyvinyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**111**). MS *m/z* 261.3 $(M+1)^+$.

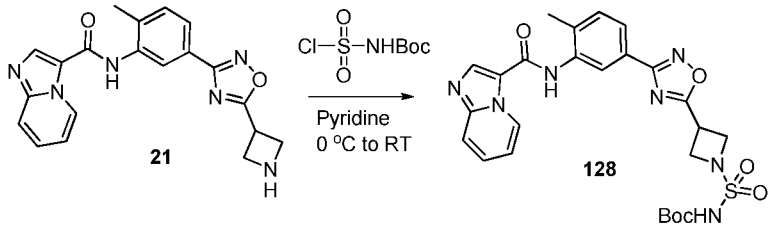
A stirring solution of ethyl 6-(2-ethoxyvinyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**111**) (240 mg, 1.15 mmol) in THF:H_2O (1:1, 4 mL) was heated at 50 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature and neutralized with saturated solution of

sodium bicarbonate. The ccrude product was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated and crude ethyl 6-(2-oxoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**112**) was used in the next step without further purification. MS *m/z* 233.3 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of crude ethyl 6-(2-oxoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**112**) (214 mg ,0.92 mmol) in DCM (5 mL) and 1-methylpiperazine (231 μL, 2.30 mmol) at room temperature was added portion-wise sodium triacetoxyborohydride (586 mg, 2.77 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The solvent was concentrated. The crude was taken in 10% sodium bicarbonate and ethyl acetate. The organic was washed with water, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to afford methyl 6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**113**). MS *m/z* 304.4 $(M+1)^+$.

To a stirring solution of methyl 6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**113**) (215 mg, 0.68 mmol) in THF:MeOH (4:1, 4 mL) was added 2N LiOH (3 mL). The reaction was heated at 60 °C for 45 minutes. The pH was adjusted between 4-5 with 1N HCl and concentrated. The crude product was purified by preparative HPLC to affod 6-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**114**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.65 – 4.19 (m, 8H), 3.49 – 3.30 (m, 2H), 3.04 – 2.99 (m, 2H), 2.81 (s, 3H). MS *m/z* 316.1 $(M+1)^+$.

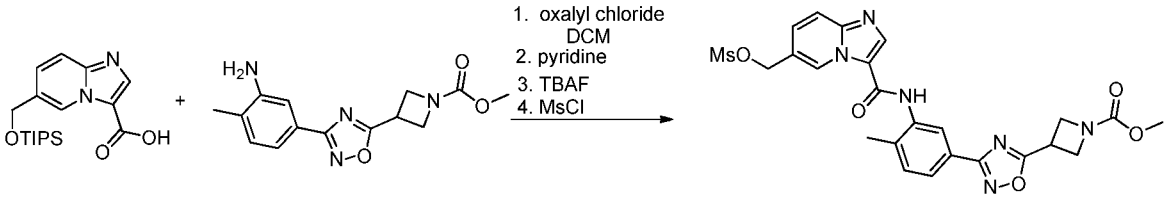
Synthesis of *tert*-butyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidin-1-ylsulfonylcarbamate (**128**)



To a stirring solution of N-(5-(5-(azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**21**) (50 mg, 0.133 mmol) in anhydrous pyridine (1.5 mL) at 0 °C was added *tert*-butyl chlorosulfonylcarbamate (35 mg, 0.160 mmol). The reaction was stirred to room temperature for 1 hour. The reaction was quenched with water and the solvent was concentrated. The crude product *tert*-butyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidin-1-ylsulfonylcarbamate (**128**) was purified by preparative HPLC. ^{1}H NMR

(400MHz, d_6-DMSO) δ 11.27 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.55 – 9.53 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 4.37 – 4.33 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). MS m/z 554.17 $(M+1)^+$.

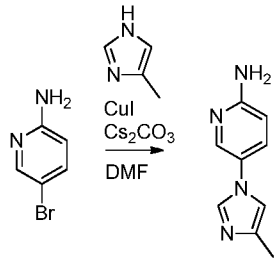
Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (133)



61 31 133

To a stirring suspension of 6-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**61**) (70 mg, 0.20 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL) at room temperature oxalyl chloride was added dropwise (0.05 mL, 2.22 mmol). Then, one drop of anhydrous DMF was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The solvent was concentrated and the crude solid was added to a stirring solution of methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (51.1 mg, 0.18 mmol) in anhydrous pyridine (5 mL) at room temperature. The reaction was stirred for 20 minutes. Water (20 mL) was added to the reaction mixture and extraction with EtOAc afforded a residue after removing organic solvents. To the above residue, was added THF (0.5 mL) and TBAF (1M in THF, 0.30 mL) and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. THF was removed and the residue was dissolved in EtOAc (20 mL) and washed with water twice. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give a crude residue which was dissovled in DCM (1 mL) and followed by addtion of DIEA (52 mg, 0.40 mmol) and MsCl (46 mg, 0.4 mmol). The reaction was stirred for 10 minutes. The mixture was diluted with DCM (10 mL) and washed with water. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**133**) which was used without further purification. MS m/z 541.1 $(M+1)^+$.

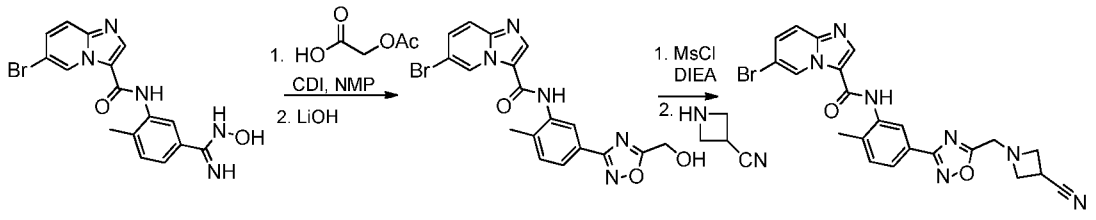
Synthesis of 5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-2-amine (**134**)



134

To a microwave tube with a magnetic stirring bar was charged CuI (382 mg, 2.0 mmol), Cs_2CO_3 (6.5 g, 20.0 mmol), 4-methyl-1H-imidazole (1.15 g, 14.0 mmol), 5-bromopyridin-2-amine (1.75 g, 10.0 mmol), and DMF (10 mL) under N_2. The system was sealed and then evacuated twice and back filled with N_2. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and then heated at 120 °C for 48 h. The reaction mixture was then cooled to ambient temperature, diluted with 30 mL of ethyl acetate, washed with water. The combined organic layers were concentrated, and the resulting residue was purified by column chromatography on silica gel to provide 5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)pyridin-2-amine (**134**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 8.09 (m, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 2.14 (d, J = 1.2 Hz, 3H). MS *m/z* 175.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-bromo-N-(5-(5-((3-cyanoazetidin-1-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**143**)



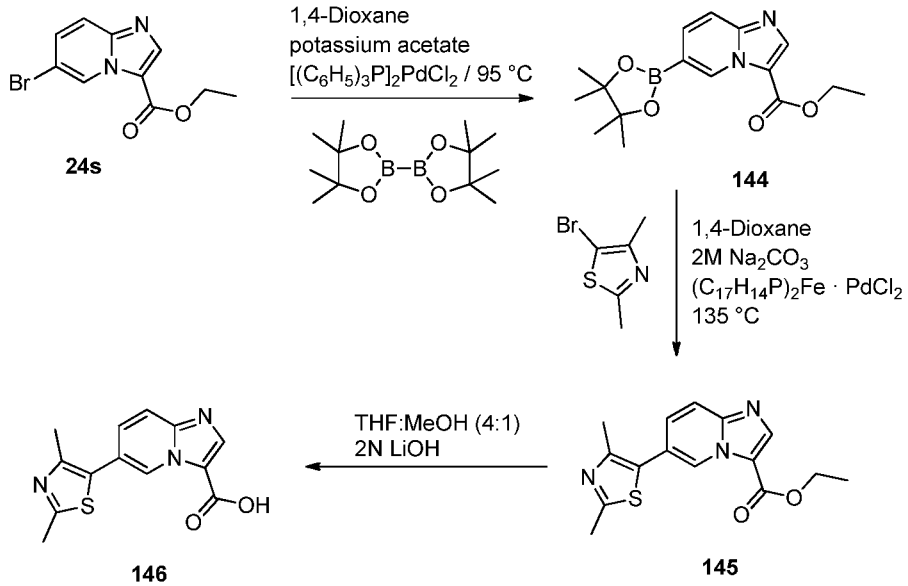
50f 142 143

Carbonyl diimidazole (CDI) (2.3 g, 14.24 mmol) was added to a stirred solution of 2-acetoxyacetic acid (1.68 g, 14.24 mmol) in NMP (10 mL). After 30 minutes, 6-bromo-N-(5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**50f**) (1.38 g, 3.56 mmol) was added in one portion and the resulting solution was stirred for 30 minutes before it was heated at 125 °C for 15 minutes in a microwave reactor. The reaction solution was subjected to standard aqueous work up to afford a residue which was hydrolyzed by lithium hydroxide monohydrate (897 mg, 21.36 mmol) in THF/MeOH/H_2O (3:2:1). After removal of all solvents 2M $NaHCO_3$ (10 mL) was added. The precipitate was filtered and dried in air to afford 6-bromo-N-(5-(5-(hydroxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**142**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J

= 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 427.9, 429.9 $(M+1)^+$.

To a soultion of 6-bromo-N-(5-(5-(hydroxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**142**) (200 mg, 0.47 mmol) and DIEA (0.25 mL, 1.41 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added MsCl (108.1 mg, 0.94 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and then diluted with dichloromethane (10 mL) and washed with water. The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give a residue which was dissolved in DMF (2 mL). Then azetidine-3-carbonitrile (116 mg, 1.41 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 80 °C for 1 hour. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc. The organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give the crude product which was purified by silica chromatography to yield 6-bromo-N-(5-(5-((3-cyanoazetidin-1-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**143**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.62 (dd, *J* = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 0.8, 9.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 2.0, 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 492.0, 494.0 $(M+1)^+$.

Synthesis of 6-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**146**)



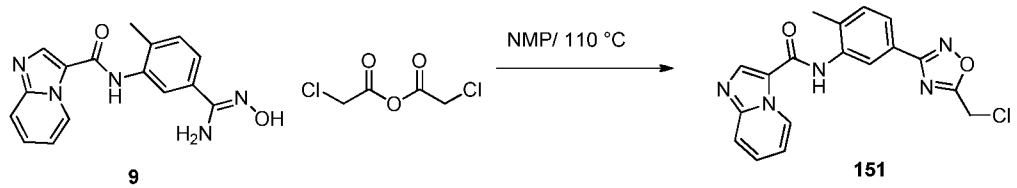
A mixture of ethyl 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**24s**) (500 mg, 1.86 mmol), bis(pinacolato)diboron (472 mg, 1.86 mmol), dichloro-bis(triphenylphosphine)palladium (65 mg, 0.093 mmol) and potassium acetate (456 mg, 4.65 mmol) in anhydrous dioxane (8 mL) was heated at 95 °C for 4 hours. The reaction turned black. The reaction was cooled and filtered through celite. The solvent was

concentrated. The oil was taken in EtOAc. The organic was washed with water/brine mixture, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product was purified by silica chromatography. MS *m/z* 317 $(M+1)^+$.

A mixture of 5-bromo-2,4-dimethylthiazole (171 mg, 0.89 mmol), ethyl 6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**144**) (250 mg, 1.07 mmol), [1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (39 mg, 0.05 mmol) and a solution of 2M sodium carbonate (300 uL) in anhydrous dioxane (4 mL) was heated in the microwave at 135 °C for 25 minutes. The reaction was filtered through celite. The crude product was taken in water and ethylacetate. The organic was washed with water/brine mixture and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product was purified by silica chromatography. MS *m/z* 302.09 $(M+1)^+$.

A mixture of ethyl 6-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (**145**) (190 mg, 0.630 mmol) and 2N LiOH (1 mL) in THF:MeOH (4:1, 4 mL) was heated at 60 °C for 30 minutes. The reaction was cooled to room temperature and the pH was adjusted between 4-5 with 10% citric acid. The solvent was partially reduced and the resulting solid was collected by vacuum filtration to give 6-(2,4-dimethylthiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**146**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 0.8, 9.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS *m/z* 274.06 $(M+1)^+$.

<u>Synthesis of N-(5-(5-(chloromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**151**)</u>

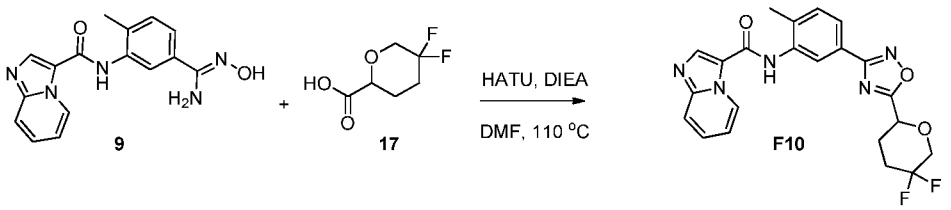


9 **151**

A mixture of N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide **9** (500 mg, 1.62 mmol) and 2-chloroacetic anhydride (553 mg, 3.23 mmol) in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone (10 mL) was heated in the microwave at 110 °C for 12 minutes. The crude was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic was washed with water/brine mixture and dried over anhydrous sodium sulfate. The crude product was purified by silica chromatography. MS *m/z* 368.08 $(M+1)^+$.

<u>Synthesis of final compounds</u>

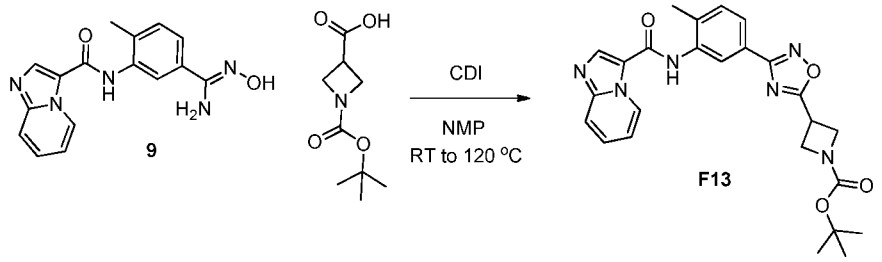
<u>Synthesis of N-(5-(5-(5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F10**)</u>



9 17 F10

HATU (0.134 g, 0.355 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid (**17**) (53 mg, 0.31 mmol) and DIEA (60 L, 0.355 mmol) in dry DMF (3 mL). After 10 minutes, N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) (0.1 g, 0.323 mmol) was added in one portion and continued to stir for another 30 minutes, then heated at 110 °C for 30 minutes. The reaction was filtered and purified by preparative reverse phase HPLC to afford N-(5-(5-(5,5-difluorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F10**) as a white solid. ^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS *m/z* 440.1 $(M+1)^+$.

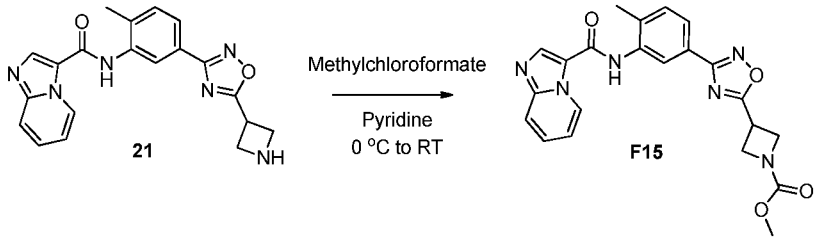
Synthesis of *tert*-butyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F13**)



9 F13

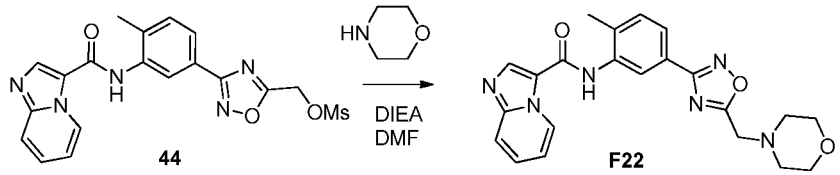
To a stirring solution of Boc-azetidine-3-carboxylic acid (162 mg, 0.8 mmol) in anhydrous NMP (4 mL) was added CDI (131 mg, 0.8 mmol). The reaction was stirred for 2 minutes. N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**9**) (250 mg, 0.8 mmol) was added and the reaction was stirred for 15 minutes, then heated via microwave at 120 °C for 15 minutes. The crude was purified by reverse phase HPLC to afford *tert*-butyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F13**) as a white solid. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s 1H), 9.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 12, 2.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.06-4.38 (m, 5H) 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS *m/z* 476.2 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F15**)



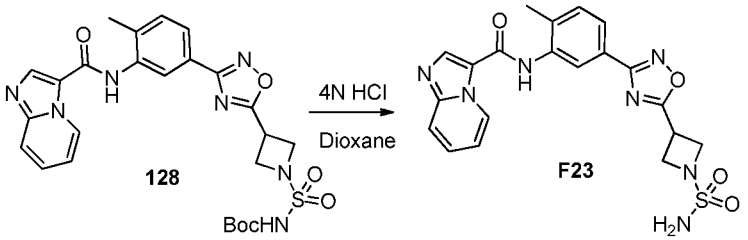
To a stirring solution of N-(5-(5-(azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**21**) (25 mg, 0.0667 mmol) in anhydrous pyridine (1 mL) was added methylchloroformate (5 µL, 0.667 mmol). The reaction was stirred to room temperature for 10 minutes. The pH was adjusted to neutral with 10% citric acid. The crude was purified by reverse phase HPLC to afford methyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F15**) as a white solid. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s 1H), 9.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.15-4.44 (m, 5H) 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 433.3 $(M+1)^+$.

Synthesis of N-(2-methyl-5-(5-(morpholinomethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F22**)



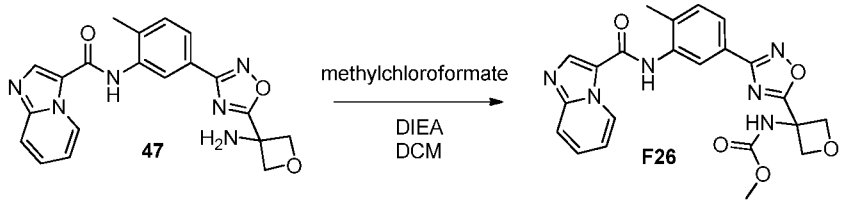
A solution of (3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl methanesulfonate (**44**) (21.4 mg, 0.05 mmol), DIEA (13.0 mg, 0.1 mmol) and morpholine (13.0 mg, 0.15 mmol) in DMF (1 mL) was heated at 80 °C for 4 hours. The crude product was purified by preparative HPLC to yield N-(2-methyl-5-(5-(morpholinomethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F22**). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). MS m/z 419.2 $(M+1)^+$. Note: if HCl salt of morpholine (0.15 mmol) was used, $AgNO_3$ (0.15 mmol) was needed to avoid replacement of OMs group by Cl.

Synthesis of N-(2-methyl-5-(5-(1-sulfamoylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F23**)



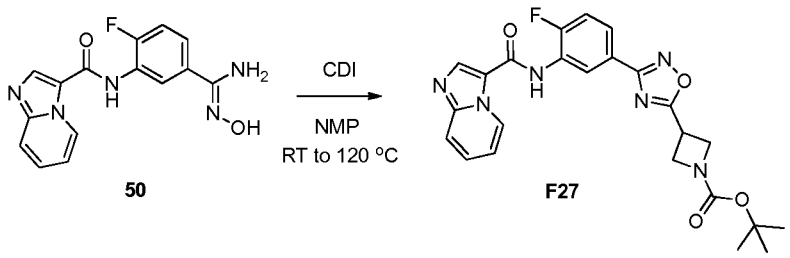
To a stirring solution of *tert*-butyl 3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidin-1-ylsulfonylcarbamate (**128**) (25 mg, 0.0452 mmol) in CH_3CN (0.5 mL) was added HCl (4N in dioxane, 1 mL). The reaction was stirred for 30 minutes. The solvent was concentrated and the crude was purified by preparative HPLC to give N-(2-methyl-5-(5-(1-sulfamoylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F23**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H),7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 454.59 $(M+1)^+$.

Synthesis of (3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)oxetan-3-yl)carbamate (**F26**)



To a stirring solution of N-(5-(5-(3-aminooxetan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**47**) (8.0 mg, 0.02 mmol) and DIEA (5.2 mg, 0.04mmol) in anhydrous dichloromethane (1 mL) was added methylchloroformate (2.3 mg, 0.024 mmol). The reaction was stirred to room temperature for 10 minutes. The solvent was removed and the crude was purified by preparative HPLC to afford methyl methyl (3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)oxetan-3-yl)carbamate (**F26**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz 1H),7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 449.1 $(M+1)^+$.

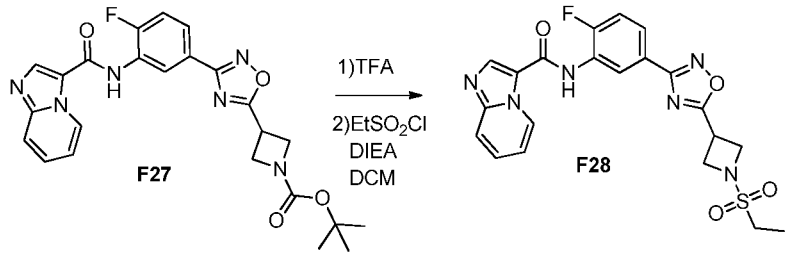
Synthesis of 3-(3-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F27**)



50 F27

To a stirring solution of Boc-azetidine-3-carboxylic acid (162 mg, 0.8 mmol) in anhydrous NMP (4 mL) was added CDI (131 mg, 0.8 mmol). The reaction was stirred for 10 minutes. N-(2-fluoro-5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**50**) (125 mg, 0.4 mmol) was added and the reaction was stirred for 15 minutes, then heated via microwave at 125 °C for 15 minutes. The crude was purified via reverse phase HPLC to afford *tert*-butyl 3-(3-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F27**) as a white solid. MS *m/z* 479.2 $(M+1)^+$.

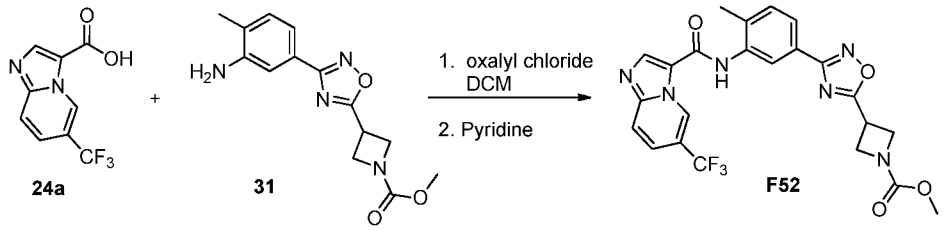
Synthesis of N-(5-(5-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F28**)



F27 F28

Tert-butyl 3-(3-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F27**) (14.4 mg, 0.03 mmol) was dissolved in TFA (0.5 mL) and stirred at room temperature for 10 minutes. Then TFA was removed under vacuum. The residue was dissolved in anhydrous dichloromethane (1 mL) and DIEA (13.0 mg, 0.10 mmol) and ethanesulfonyl chloride (5.8 mg, 0.045 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The solvent was removed and the crude was purified by preparative HPLC to afford N-(5-(5-(1-(ethylsulfonyl)azetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F28**). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.09 (dd, *J* = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.00 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z* 471.1 $(M+1)^+$.

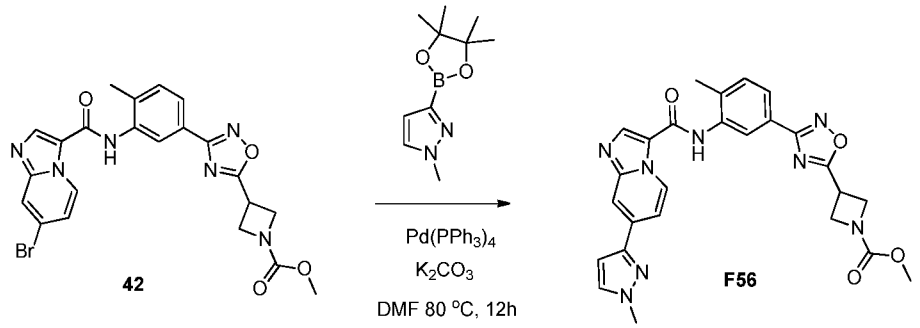
Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F52**)



24a 31 F52

To a stirring suspension of 6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24a**) (50 mg, 0.217 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (19 μL, 0.228 mmol). Then, a drop of anhydrous DMF was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solvent was concentrated and the crude solid was added portion-wise to a stirring solution of methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (47 mg, 0.163 mmol) in anhydrous pyridine (1 mL) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature under Argon for 10 minutes and quenched with water. The crude product was purified by preparative HPLC to yield methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F52**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.90 – 9.85 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 5H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 501.43 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F56**)

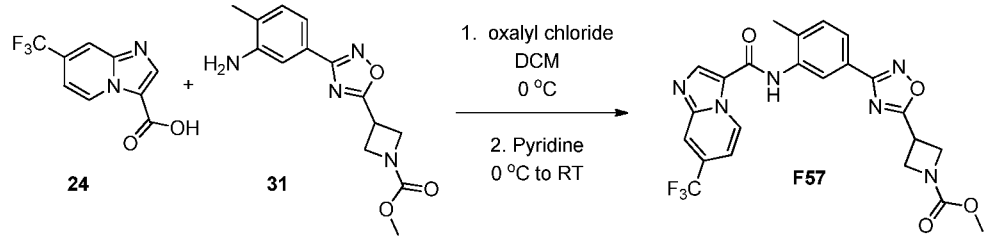


42 F56

Methyl 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**42**) (40 mg, 0.078 mmol), 1-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (19.6 mg, 0.094 mmol) and and $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0.0078 mmol) were added to a flask equipped with a stir bar. The flask was evacuated and backfilled with nitrogen several times. DMF (1 mL) and 1.8 M K_2CO_3 (0.094 mmol) were added by syringe. The flask was sealed and heated at 80 ºC for 12 hours. The reaction was filtered and directly purified by preparative reverse phase HPLC to afford methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-

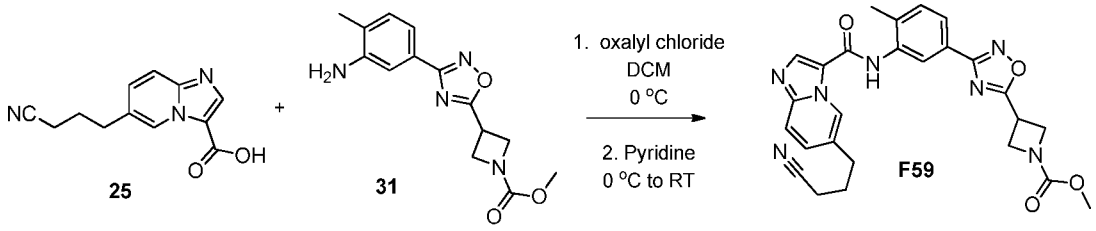
a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F56**). MS *m/z* 513.2 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F57**)



To a stirring suspension of 7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24**) (89 mg, 0.387 mmol) in anhydrous dichloromethane (3 mL) at 0 °C under Argon oxalyl chloride (34 uL, 0.407 mmol) was added dropwise. Then, a drop of anhydrous DMF was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 hours. The solvent was concentrated and the crude solid was added to a stirring solution of methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (19 mg, 0.0645 mmol) in anhydrous pyridine (1.5 mL) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature under Argon for 20 minutes. The crude product was filtered and purified by preparative HPLC to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F57**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.64 – 9.61 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.33 – 8.30 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.

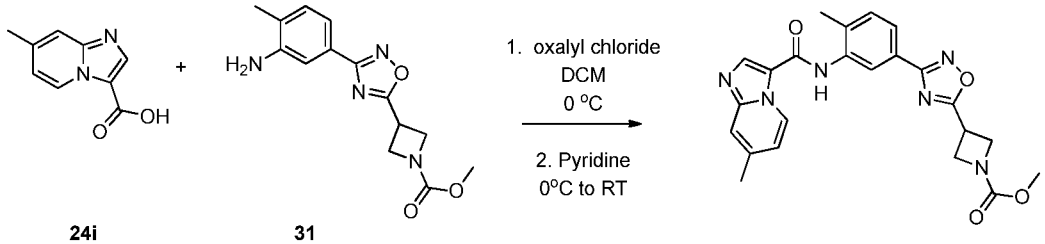
Synthesis of methyl 3-(3-(3-(6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F59**)



To a stirring suspension of 6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**25**) (50 mg, 0.218 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (20 μL, 0.240 mmol). Then, a drop of anhydrous DMF was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The solvent was concentrated and the crude solid was dried under vacuum. To a mixture of the acid chloride and methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-

carboxylate (**31**) (31 mg, 0.109 mmol) cooled to °C under Argon was added anhydrous pyridine (2 mL). The reaction was stirred to room temperature under Argon for 20 minutes. The solvent was concentrated. The crude product methyl 3-(3-(3-(6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F59**) was purified by silica chromatography. ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.38 – 9.36 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.81 – 2.77 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m 2H). MS *m/z* 500.52 $(M+1)^+$.

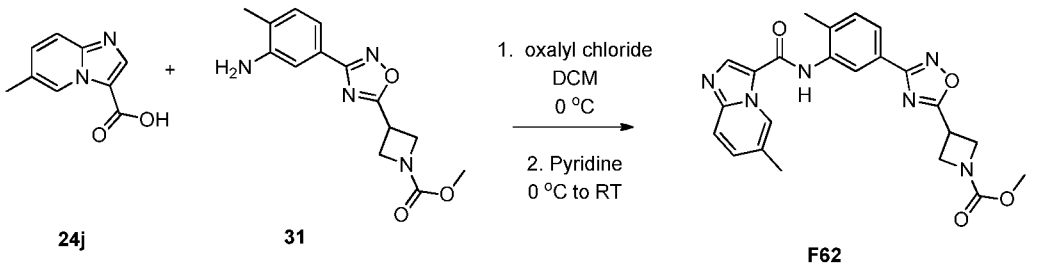
Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F61**)



24i **31** **F61**

To a stirring suspension of 7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24i**) (100 mg, 0.568 mmol) in anhydrous dichloromethane (5 mL) at 0° C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (53 uL, 0.624 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at 0 ° C for 1 hour. The solvent was concentrated. A stirring mixture of the acid chloride and methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (82 mg, 0.283 mmol) in anhydrous pyridine (2 mL) was stirred at room temperature for 2 hour. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F61**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 447.17 $(M+1)^+$.

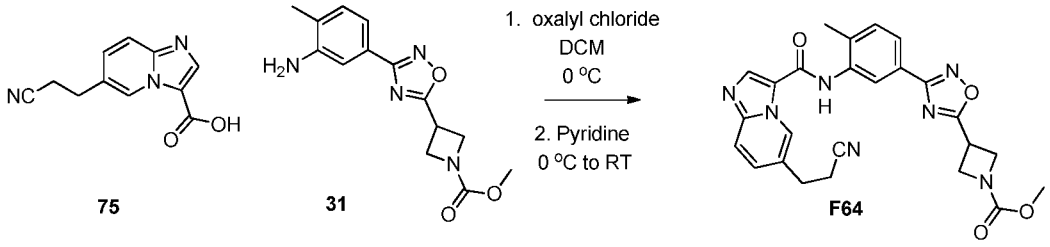
Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F62**)



24j 31 F62

To a stirring suspension of 6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24j**) (35 mg, 0.196 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 ° C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (17 uL, 0.206 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at 0 ° C for 1 hour. The solvent was concentrated. A stirring mixture of the acid chloride and methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (28 mg, 0.098 mmol) in anhydrous pyridine (1.5 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was concentrated and the crude product was purified by silica chromatography to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F62**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 447.17 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(3-(6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F64**)

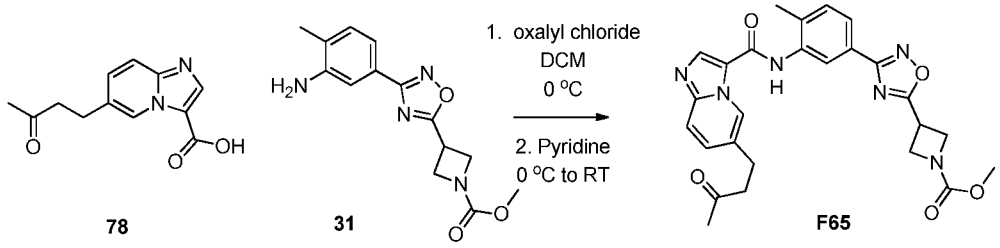


75 31 F64

To a stirring suspension of 6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**75**) (50 mg, 0.232 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (22 uL, 0.256 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The solvent was concentrated and the crude solid was dried under vacuo. Methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (33 mg, 0.116 mmol) and anhydrous pyridine (2 mL) were added to the acid chloride. The reaction was stirred to room temperature under Argon for 20 minutes. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give methyl 3-(3-(3-(6-(2-

cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F64**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 486.18 $(M+1)^+$.

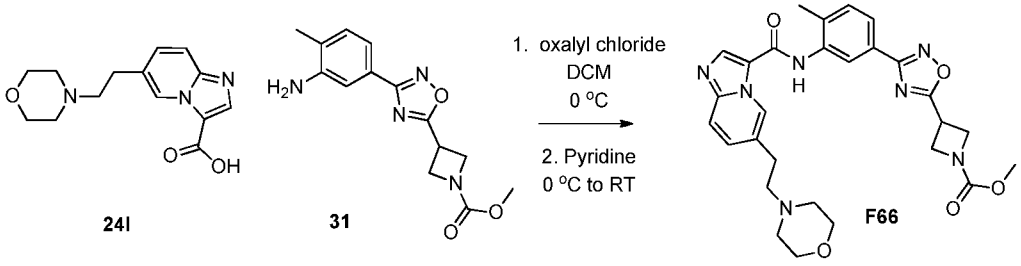
Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F65**)



78 31 F65

To a stirring suspension of 6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**78**) (50 mg, 0.215 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (20 uL, 0.237 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The solvent was concentrated and the crude solid was dried under vacuo. Next, methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (27 mg, 0.0796 mmol) and anhydrous pyridine (1 mL) were added to the acid chloride. The reaction was stirred to room temperature under Argon for 20 minutes. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F65**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS *m/z* 503.2 $(M+1)^+$.

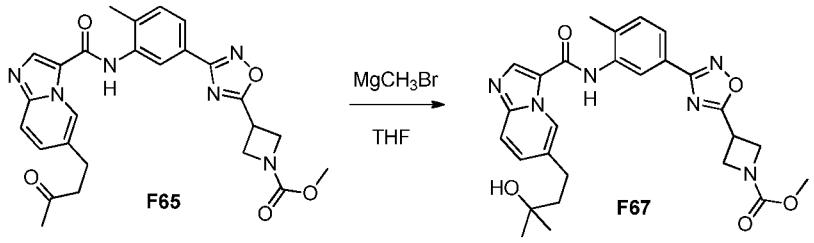
Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(2-morpholinoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F66**)



24l 31 F66

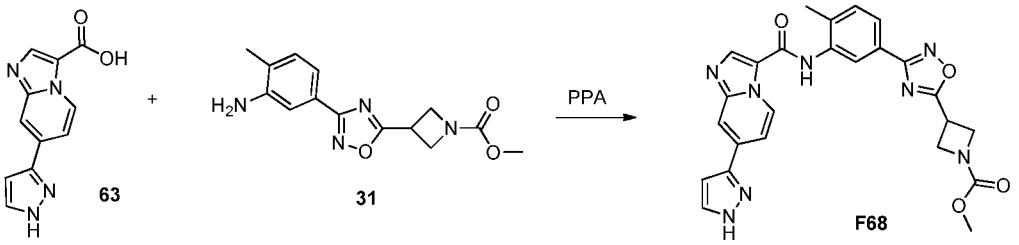
To a stirring suspension of 6-(2-morpholinoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24l**) (50 mg, 0.182 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (17 uL, 0.200 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The solvent was concentrated. A stirring mixture of the acid chloride and methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (26 mg, 0.0908 mmol) in anhydrous pyridine (1.5 mL) was stirred at room temperature for 2 hours. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(2-morpholinoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F66**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 4.39 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 3.14 – 3.10 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 546.24 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(3-(6-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F67**)



To a stirring solution of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F65**) (10 mg, 0.0199 mmol) in anhydrous THF (1 mL) at -78 °C under a stream of Argon was added methylmagnesium bromide (27 uL, 0.080 mmol). The reaction was stirred to room temperature for 15 minutes then cooled to 0 °C and quenched with 1N HCl. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give methyl 3-(3-(3-(6-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F67**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 – 2.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). MS m/z 519.23 $(M+1)^+$.

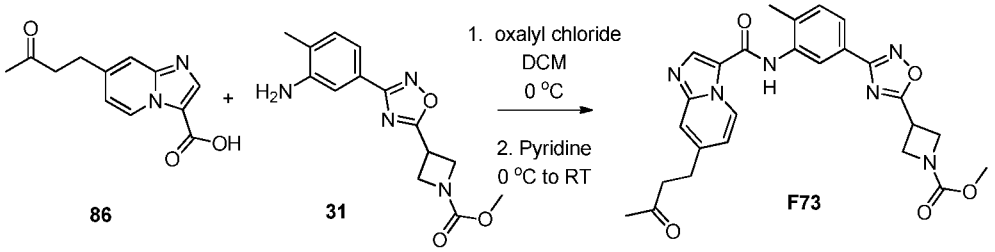
Synthesis of (methyl 3-(3-(3-(7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F68**)



63 31 F68

To a stirring solution of 7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**63**) (31.7 mg, 0.14 mmol), and methyl (3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methylcarbamate (**31**) (52 mg, 0.18 mmol) in ethyl acetate (0.1 mL) was added propylphosphonic anhydride (50 wt % in ethyl acetate 0.41 mL). The reaction was heated at 80 °C for 12 hours. The resulting mixture was diluted in ethyl acetate and washed with 1N Na_2CO_3. After aqueous workup, the residue was purified by reverse phase HPLC to afford methyl 3-(3-(3-(7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F68**). MS (*m/z*) 499.1 $(M+1)^+$.

Synthesis methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F73**)

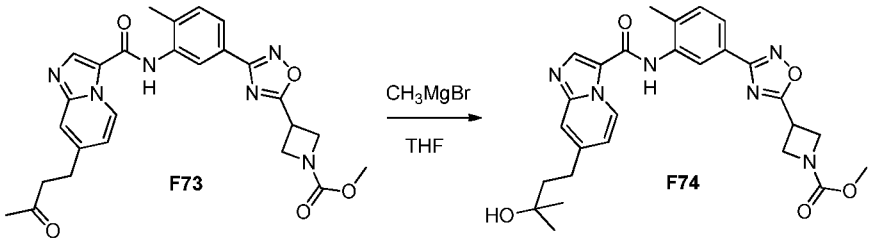


86 31 F73

To a stirring suspension of 7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**86**) (40 mg, 0.172 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) at 0 °C under Argon was added dropwise oxalyl chloride (16 uL, 0.189 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The solvent was concentrated and the crude solid was dried under vacumm. Methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (25 mg, 0.086 mmol) and anhydrous pyridine (1 mL) were added to the acid chloride. The reaction was stirred to room temperature under Argon for 20 minutes. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F73**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.44 – 9.41 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.98 – 2.91 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS *m/z* 503.2

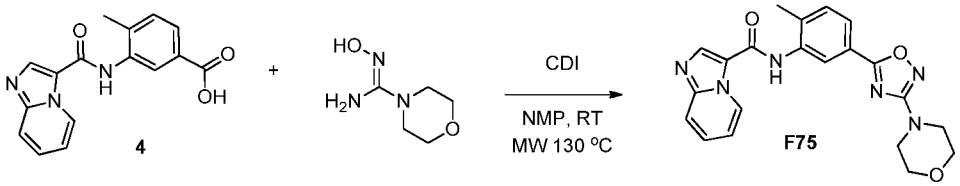
$(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(3-(7-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F74**)



To a stirring solution of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F194**) (10 mg, 0.0199 mmol) in anhydrous THF (1 mL) at -78 °C under a stream of Argon was added methylmagnesium bromide (27 uL, 0.080 mmol). The reaction was stirred to room temperature for 15 minutes and quenched at 0 °C with 1N HCl. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give methyl 3-(3-(3-(6-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F74**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.41 – 9.38 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.74 – 1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). MS *m/z* 519.23 $(M+1)^+$.

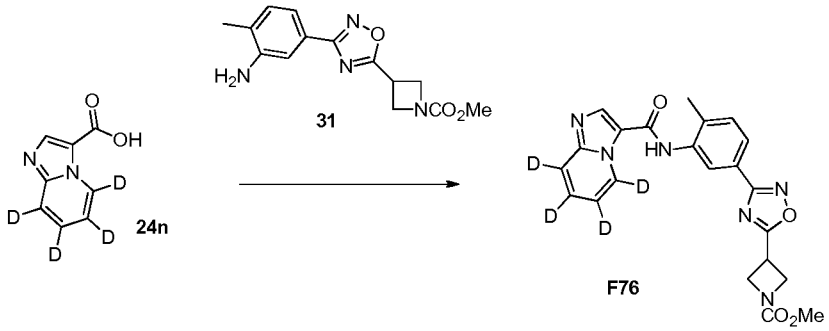
Synthesis of N-(2-methyl-5-(3-morpholino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F75**)



A stirring suspension of 3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoic acid (**4**) (41 mg, 0.138 mmol) in anhydrous NMP (1 mL) was heated in the microwave at 105 °C for 2 minutes to dissolve all solid. Then, 1,1′-carbonyldiimidazole (22 mg, 0.138 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 15 minutes. N'-hydroxymorpholine-4-carboximidamide (20 mg, 0.138 mmol) was added and the reaction was stirred for 30 minutes. The reaction was heated in the microwave at 130 °C for 15 minutes. The crude product was purified by reverse phase preparative HPLC to give N-(2-methyl-5-(3-morpholino-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F75**). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 – 9.48 (m, 1H),

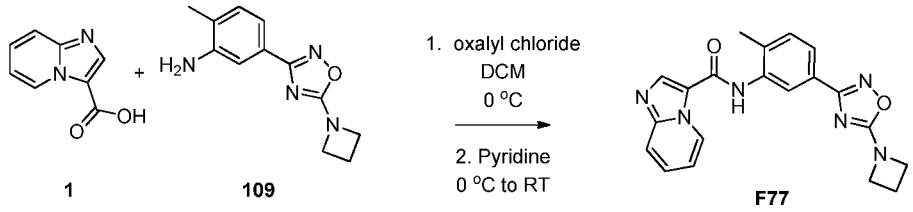
8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.41 – 3.38 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). MS *m/z* 405.16 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(5,6,7,8-(D_4)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F76**)



Oxalyl chloride (6 mL, 69 mmol) was added dropwise to a stirred suspension of 5,6,7,8-deutero-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**24n**) (1.91 g, 11.5 mmol) and DMF (0.1 ml). The mixture was stirred overnight and the volatiles were evaporated. Methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (3.23 g, 11.2 mmol) in dry pyridine (50 mL) was added to the solid acid chloride at 0 °C. After the addition, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 3 hours before it was heated (50 °C) for 5 hours. The solvent was evaoprated and the residue was stirred in saturated NH_4Cl and EtOAc. A precipitate formed and was filtered and washed with water, and EtOAc to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(5,6,7,8-(D_4)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F76**) as a grey solid. ^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 4.32 – 4.29 (m, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS *m/z* 438.1 $(M+1)^+$.

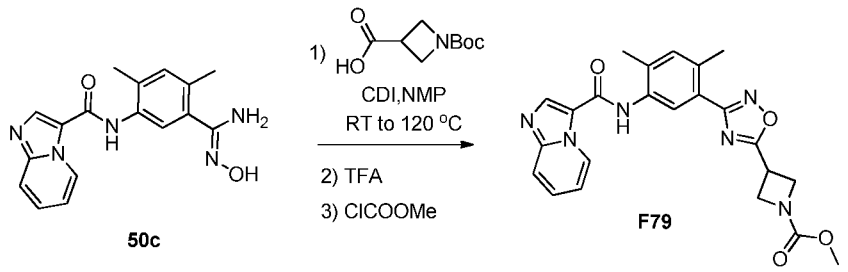
Synthesis of N-(5-(5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F77**)



To a stirring suspension of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**1**) (71 mg, 0.39 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) was added dropwise oxalyl chloride (173 uL, 1.98 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was

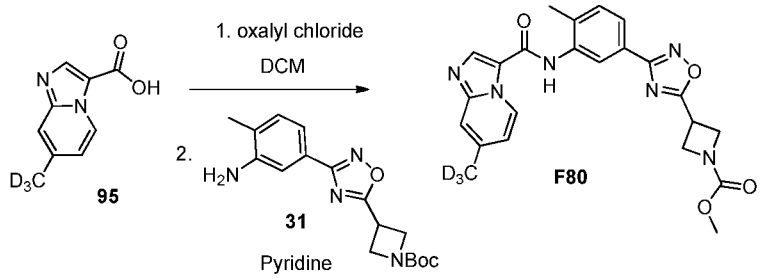
concentrated. A stirring mixture of the acid chloride and 5-(azetidin-1-yl)-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (**109**) (85 mg, 0.29 mmol) in anhydrous pyridine (2 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. The crude product was purified on silica gel using 10% MeOH in dichloromethane to give N-(5-(5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F77**). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 374.15 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(5-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-2,4-dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F79**)



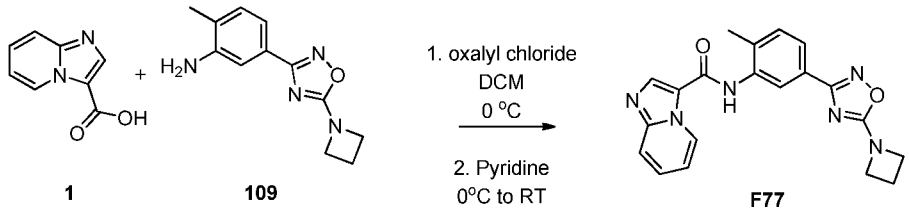
To a stirring solution of Boc-azetidine-3-carboxylic acid (20 mg, 0.1 mmol) in anhydrous NMP (1 mL) was added CDI (16.3 mg, 0.1 mmol). The reaction was stirred for 10 minutes. Then, N-(5-(N'-hydroxycarbamimidoyl)-2,4-dimethylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**50c**) (15 mg, 0.05 mmol) was added and the reaction was stirred for 15 minutes. The reaction was heated in the microwave at 125 °C for 15 minutes. The reaction mixture was added dropwise to water (20 mL) and extracted with EtOAc. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to afford a residue which was dissolved in 0.5 mL of TFA and stirred for 10 minutes. Then TFA was removed under vacuum and the residue was dissolved in DCM (1mL) followed by addition of TEA (15 mg, 0.15mmol) and methyl chloroformate (6 mg, 0.06 mmol). The solvent was removed and the residue was purified by HPLC to give methyl 3-(3-(5-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-2,4-dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F79**). MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-methyl-d3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F80**)



To a stirring suspension of 7-methyl-d_3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**95**) (71 mg, 0.39 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) was added dropwise oxalyl chloride (173 uL, 1.98 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was concentrated. A stirring mixture of the acid chloride and methyl 3-(3-(3-amino-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**31**) (85 mg, 0.29 mmol) in anhydrous pyridine (2 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. The crude product was purified on silica gel using 10% MeOH in dichloromethane to give methyl 3-(3-(4-methyl-3-(7-methyl-d_3-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F80**). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (dd, J =1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS m/z 450.1 $(M+1)^+$.

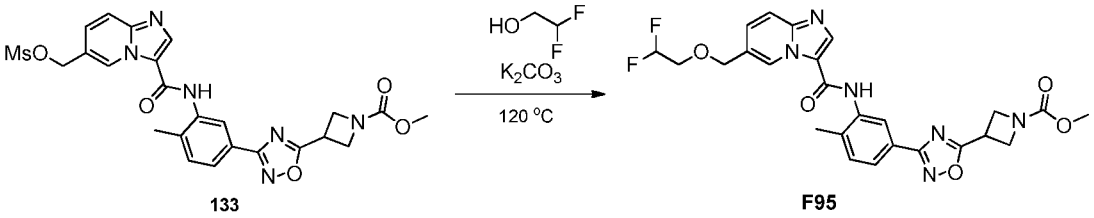
<u>Synthesis of N-(5-(5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F77**)</u>



To a stirring suspension of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (**1**) (71 mg, 0.39 mmol) in anhydrous dichloromethane (2 mL) was added dropwise oxalyl chloride (173 uL, 1.98 mmol). Then, a drop of anhydrous N,N-dimethylformamide was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The solvent was concentrated. A stirring mixture of the acid chloride and 5-(azetidin-1-yl)-3-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1,2,4-oxadiazole (**109**) (85 mg, 0.29 mmol) in anhydrous pyridine (2 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes. The crude product was purified on silica gel using 10% MeOH in dichloromethane to give N-(5-(5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (**F77**). ^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86

– 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 374.15 $(M+1)^+$.

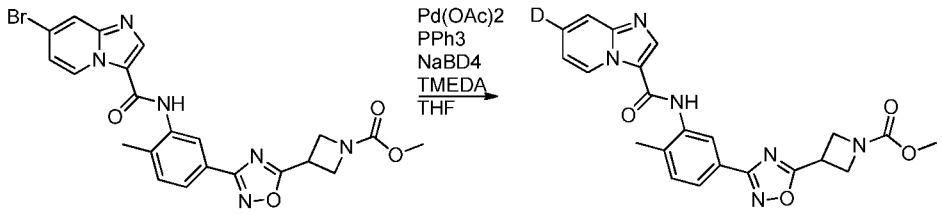
Synthesis of methyl 3-(3-(3-(6-((2,2-difluoroethoxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F95**)



133 **F95**

Methyl 3-(3-(4-methyl-3-(6-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**133**) (15.0 mg, 0.028 mmol) and K_2CO_3 (8.3 mg, 0.06 mmol) in 2,2-difluoroethanol (0.5 mL) was heated at 120 °C for 5 minutes. The reaction mixture was purified by preparative HPLC to afford methyl 3-(3-(3-(6-((2,2-difluoroethoxy)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F95**). MS *m/z* 527.1 $(M+1)^+$.

Synthesis of methyl 3-(3-(3-(7-deuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F97**)



42g **F97**

Method A:

A mixture of methyl 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**42g**) (0.185 g, 0.36 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was degassed by bubbling argon for few minutes. Then, $Pd(OAc)_2$ (7.9 mg, 0.036 mmol, PPh_3 (38.0 mg, 0.144 mmol), TMEDA (83.4 mg, 0.72 mmol) and finally $NaBD_4$ (60.6 mg, 1.44 mmol) were introduced in sequence. The mixture was heated at 65 °C under argon for 2 hours. The residue was taken up in brine and extracted with ethyl acetate. The organic phase was separated, dried over Na_2SO_4, the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography to give methyl 3-(3-(3-(7-deuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F97**). ^1H NMR (400MHz, CD_4OD) δ 9.53 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz,

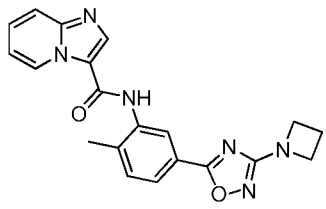
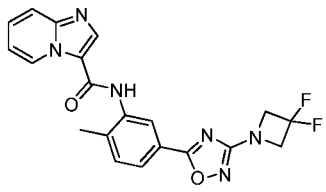
1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS *m/z* 434.1 $(M+1)^+$.

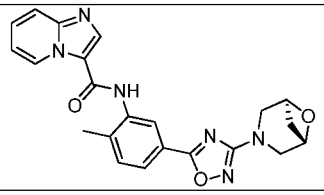
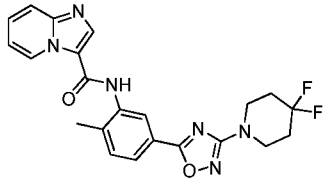
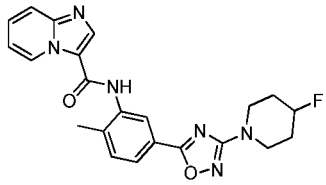
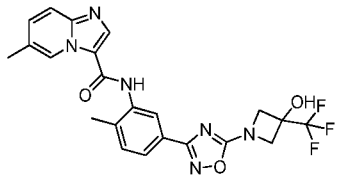
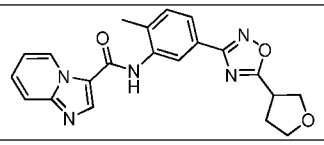
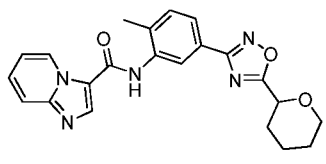
Method B:

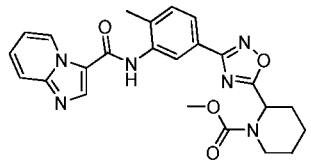
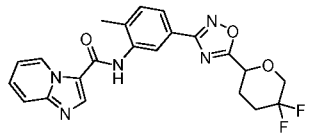
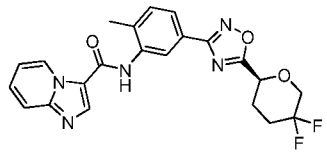
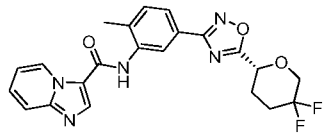
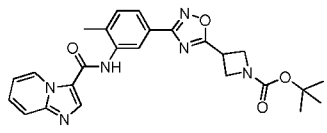
Methyl 3-(3-(3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**42g**) (0.20 g, 0.39 mmol) was treated with MeOD (1 mL), stirred for 10 minutes and concentrated. Then the residue was added to MeOD (5 mL) and followed by addition of 5% Pd on alumina (150 mg). The reaction mixture was charged with D_2 balloon and stirred at room temperature for 2 hours. After the reaction was completed, the mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated to give a crude which was purified by flash chromatography to give methyl 3-(3-(3-(7-deuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate (**F97**). 1H NMR (400MHz, CD4OD) δ 9.53 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS m/z 434.1 (M+1)+.

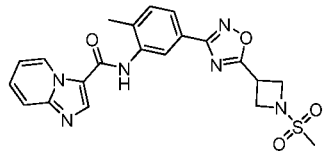
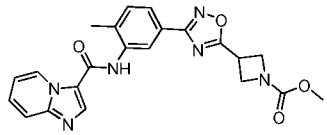
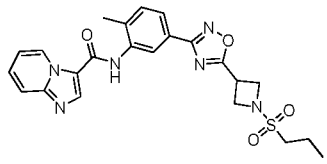
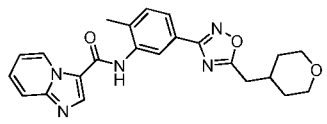
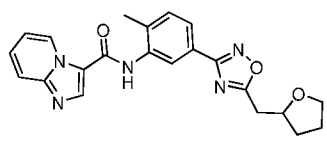
Representative compounds of Formula (I) and Formula (II) with IC_{50} values in the range of 1 nM to 100 nM, and prepared following the procedures described above, are set forth in Table 1.

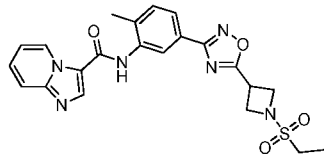
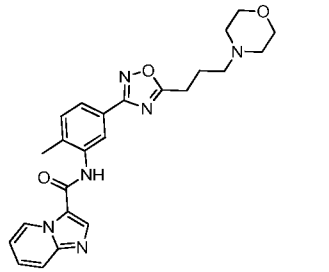
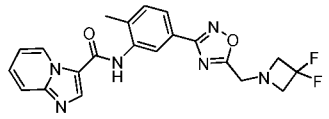
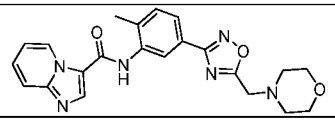
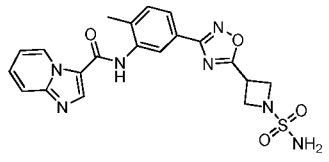
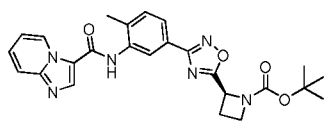
Table 1

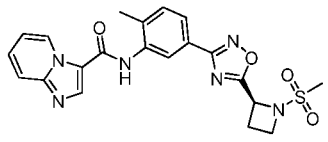
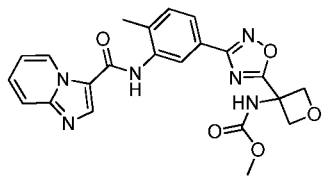
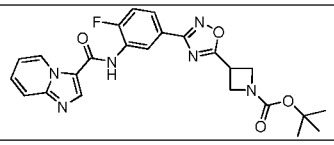
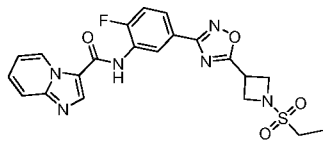
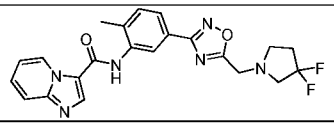
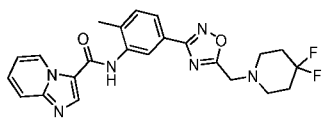
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F1		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.50 – 9.48 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 4H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.39 (, 3H). MS *m/z* 374.1 $(M+1)^+$.	0.049
F2		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (, m, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H). MS *m/z* 410.1 $(M+1)^+$.	0.013

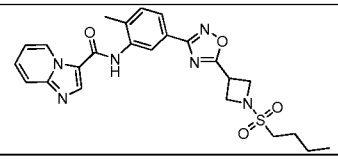
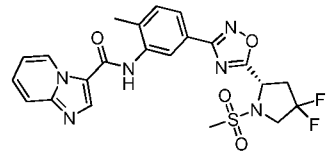
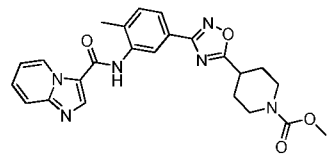
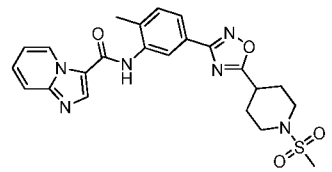
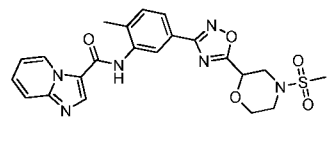
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F3		MS *m/z* 417.4 $(M+1)^+$.	0.09
F4		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.51 –9.49 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.87 –7.85 (m, 2H), 7.67 –7.64 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.30 –7.28 (m, 1H), 3.60 –3.58 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.12 –2.06 (m, 4H). MS *m/z* 438.16 $(M+1)^+$.	0.035
F5		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.52 –9.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.90 –7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.71 –7.68 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 4.96 –4.85 (m, 1H), 3.61 –3.57 (m, 2H), 3.45 –3.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.02 –1.93 (m, 2H), 1.81 –1.74 (m, 2H). MS *m/z* 420.17 $(M+1)^+$.	0.034
F6		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 –7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.54 –4.51 (m, 2H), 4.33 –4.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 472.15 $(M+1)^+$.	0.026
F7		MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.078
F8		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 – 9.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.15 – 8.13 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.95 – 7.91 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 12.4, 2.8, Hz, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 – 1.86 (m, 4H), 1.72 – 1.55 (m, 2H). MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.	0.042

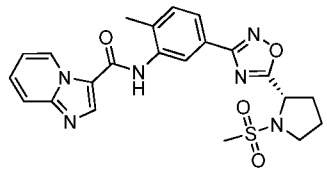
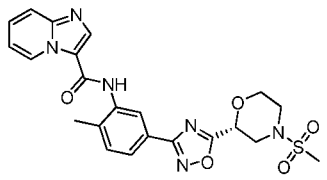
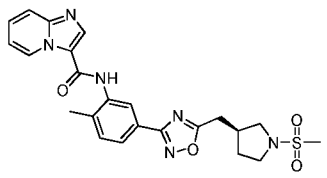
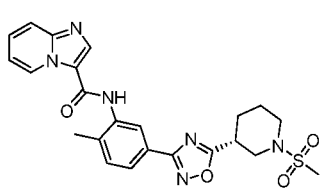
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F9		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.14 – 8.13 (m, 1H), 8.04 – 8.03 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0, 1H), 5.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.75 – 3.06 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.61 – 1.40 (m, 4H). MS m/z 461.1 $(M+1)^+$.	0.035
F10		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS m/z 440.1 $(M+1)^+$.	0.023
F11		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS m/z 440.1 $(M+1)^+$.	0.023
F12		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.21 (m, 4H). MS m/z 440.1 $(M+1)^+$.	0.032
F13		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s 1H), 9.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 12, 2.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 8.0, 1H), 7.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.06-4.38 (m, 5H) 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS m/z 476.2 (M+1).	0.623

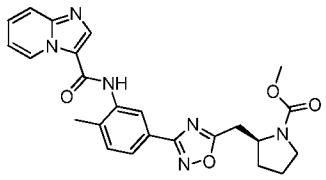
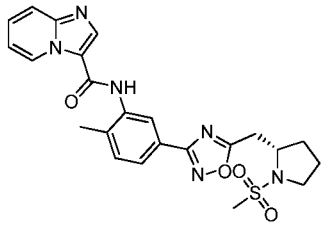
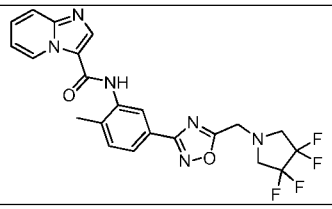
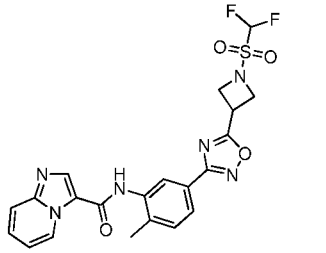
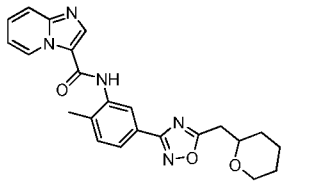
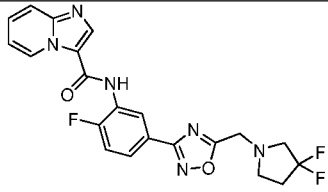
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F14		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.52 – 9.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 3H), 4.22 – 4.19 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 453.4 $(M+1)^+$.	0.042
F15		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s 1H), 9.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.15-4.44 (m, 5H) 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) MS *m/z* 433.3 (M+1).	0.02
F16		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.43 (d, *J*=7.0, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 4.14 (s, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.66 (dd, *J* = 7.5 Hz, 15.2, 2H), 0.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H). MS *m/z* 481.5 $(M+1)^+$.	0.035
F17		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.41 – 1.25 (m, 2H). MS *m/z* 418.4 $(M+1)^+$.	0.027
F18		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.51 (m, 1H), 3.09-3.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.61-1.78 (m, 2H).	0.064

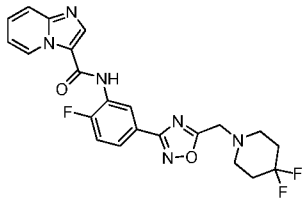
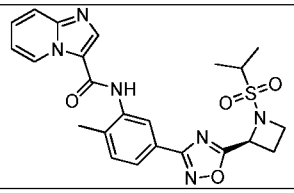
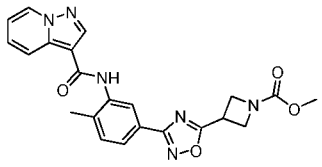
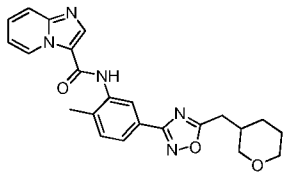
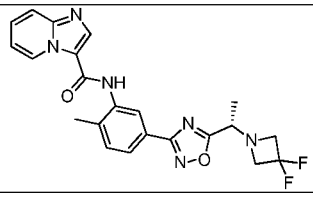
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 404.4 $(M+1)^+$.	
F19		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.05 (s, 1 H), 9.47 – 9.45 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 – 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.91 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 3H), 4.25 – 4.20 (m, 2H), 3.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* 467.5 $(M+1)^+$.	0.033
F20		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.91-4.01 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 5H), 3.47 (s, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s, 2H). MS *m/z* 446.5 $(M+1)^+$.	0.095
F21		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H). MS *m/z* 425.1 $(M+1)^+$.	0.044
F22		MS *m/z* 419.2 $(M+1)^+$.	0.073
F23		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),7.87 – 7.84 (m, 2H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 454.5 $(M+1)^+$.	0.088
F24		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.76 – 2.64 (m, 1H), 2.37	0.08

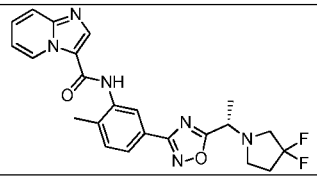
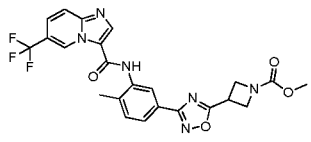
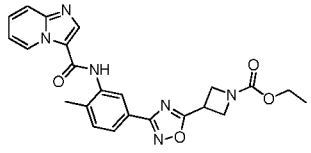
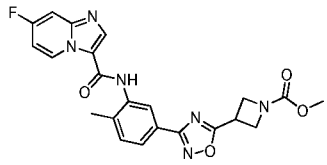
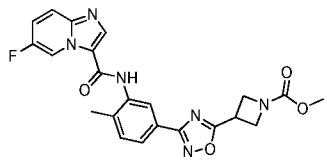
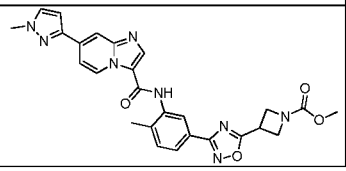
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		(s, 3H), 1.22 (s, 9H). MS *m/z* 475.5 $(M+1)^+$.	
F25		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.51 – 9.49 (m,1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 5.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.38 (s 3H). MS *m/z* 453.5 $(M+1)^+$.	0.046
F26		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz 1H), 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 449.0 $(M+1)^+$.	0.103
F27		MS *m/z* 479.2 $(M+1)^+$.	0.997
F28		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 9.09 (dd, *J* = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, *J* = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.00 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z* 471.2 $(M+1)^+$.	0.12
F29		MS *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.	0.016
F30		^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ = 9.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 8H).	0.02

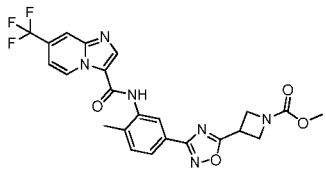
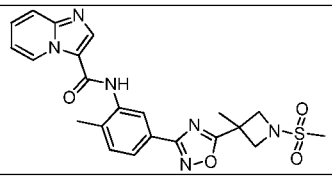
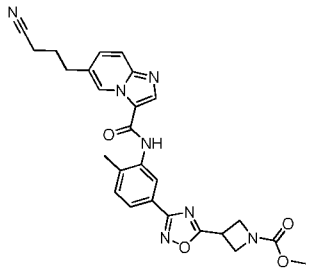
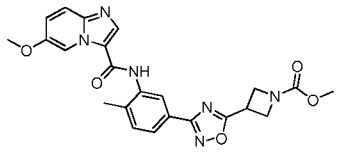
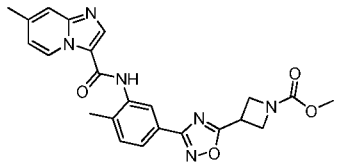
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 453.2 $(M+1)^+$.	
F31		MS *m/z* 495.2 $(M+1)^+$.	0.054
F32		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 5.5, 13.5 Hz, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.61-5.74 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.7, 23.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.7, 23.8 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.21 (m 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 503.4 $(M+1)^+$.	0.055
F33		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.72 – 7.61 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H),3.05 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.70 (dd, *J* = 11.3, 20.4 Hz, 2H). MS *m/z* 461.5 $(M+1)^+$.	0.084
F34		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 2.85-3.15 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.87 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H). MS *m/z* 481.5 $(M+1)^+$.	0.095
F35		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90 – 7.80 (m, 2H), 7.73 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 3H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 483.5 $(M+1)^+$.	0.066

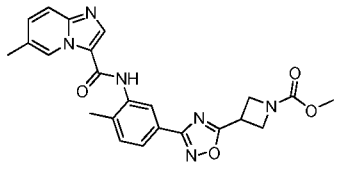
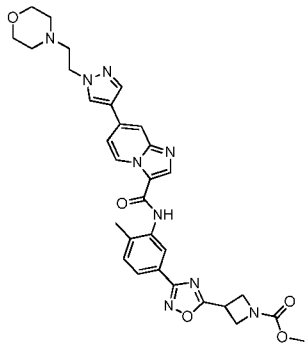
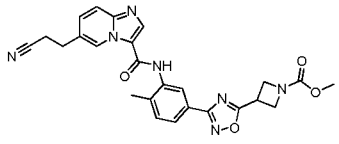
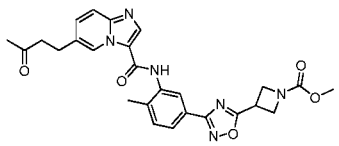
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F36		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.51 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 – 7.73 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.32 (dd, J = 3.9, 8.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.01-3.21 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21 - 1.87 (m, 4H). MS m/z 467.51 $(M+1)^+$.	0.093
F37		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.50 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 4.06 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 2H), 3.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 483.51 $(M+1)^+$.	0.06
F38		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H). MS m/z 481.54 $(M+1)^+$.	0.09
F39		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.52 (dd, J = 3.5, 4.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.9, 6.9 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H). MS m/z 481.54 $(M+1)^+$.	0.049

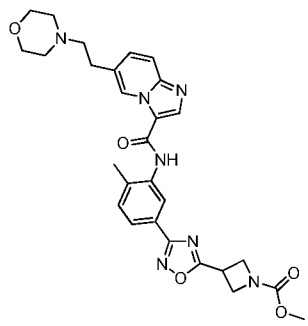
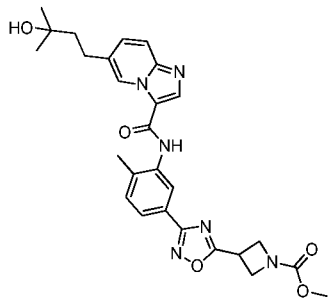
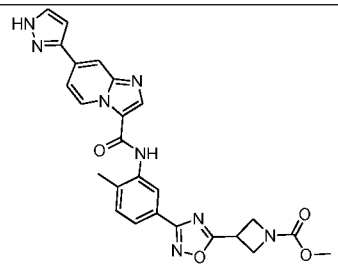
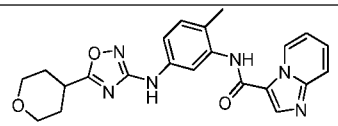
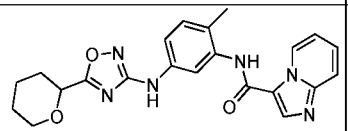
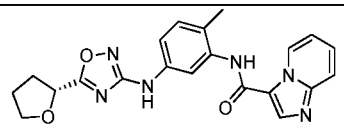
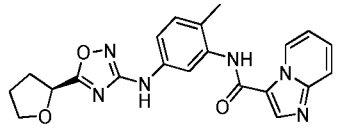
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F40		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.72 – 1.88 (m, 3H). MS m/z 461.49 $(M+1)^+$.	0.094
F41		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.34 – 3.21 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 1.72 – 1.88 (m, 3H). MS m/z 481.54 $(M+1)^+$.	0.092
F42		MS m/z 475.2 $(M+1)^+$.	0.013
F43		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 52 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.47 (m, 3H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 489.2 $(M+1)^+$.	0.024
F44		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 9.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 3.07-3.37 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 1.68-1.80 (m, 3H), 1.23-1.59 (m, 6H) MS m/z 418.46 $(M+1)^+$.	0.017
F45		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.11(t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.94 (t, J	0.09

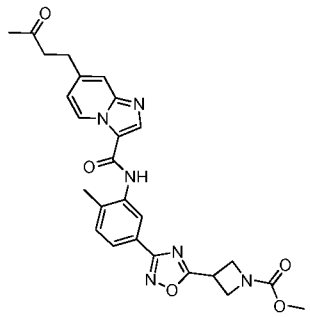
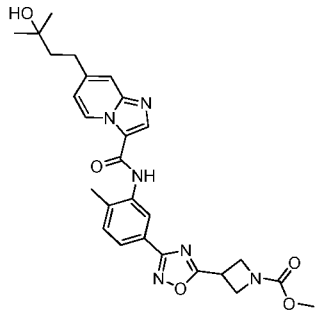
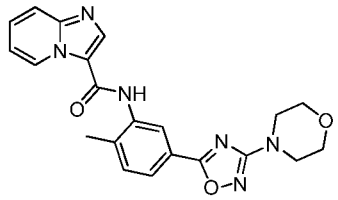
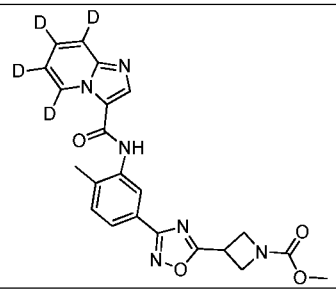
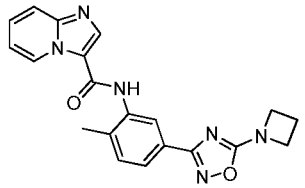
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		= 7.2 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H). MS *m/z* 443.1 $(M+1)^+$.	
F46		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (m, 1H), 9.07 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 2.02 (m, 4H). MS *m/z* 457.1 $(M+1)^+$.	0.073
F47		MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	0.047
F48		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.53 (s,1H), 8.36 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.41 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS *m/z* 433.2 $(M+1)^+$.	0.08
F49		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.54 – 9.50 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 1.1, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 2.3, 11.1 Hz, 1H), 3.73 (dt, *J* = 3.6, 10.9 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 3.0, 10.8 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 9.3, 11.1 Hz, 1H), 2.93 (qd, *J* = 7.2, 15.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 1H). MS *m/z* 418.46 $(M+1)^+$.	0.04
F50		MS *m/z* 439.0 $(M+1)^+$.	0.077

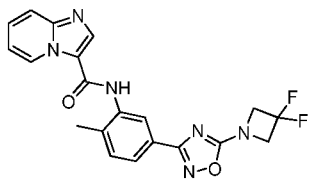
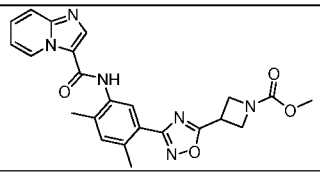
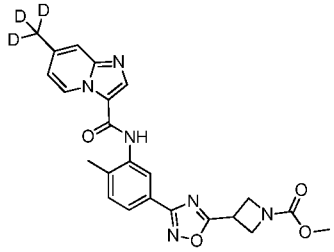
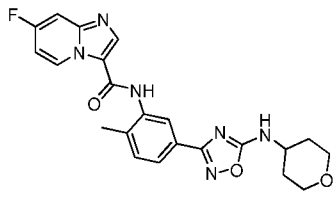
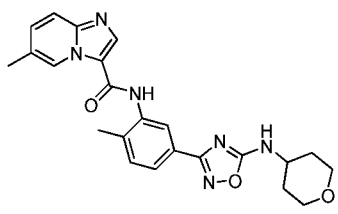
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F51		MS *m/z* 453.2 $(M+1)^+$.	0.043
F52		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 1.9, 9.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.39-4.10 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	0.218
F53		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.4, 11.7 Hz, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 6.9, 1H), 4.37 (s,3H), 4.27 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H) . MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.093
F54		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.49 (dd, *J* = 2.5, 5.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J* = 3.4, 8.9, 9.6 Hz, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34– 4.24 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 19.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H) MS *m/z* 451.1 $(M+1)^+$.	0.037
F55		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.48 – 9.46 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 451.42 $(M+1)^+$.	0.054
F56		MS *m/z* 513.2 $(M+1)^+$.	0.006

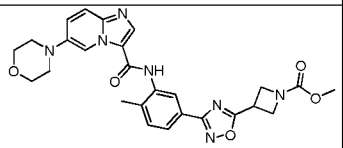
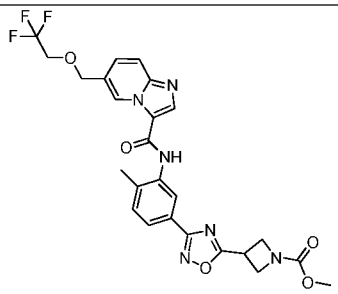
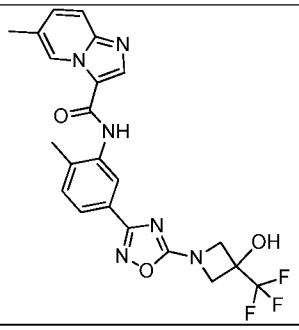
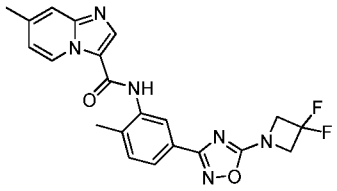
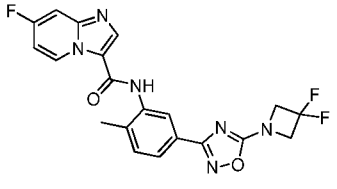
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F57		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.25 (s, 1H), 9.64 – 9.61 (m, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.33 – 8.30 (m, 1H), 8.10 (dd, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	0.13
F58		MS *m/z* 467.1 $(M+1)^+$.	0.089
F59		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.38 – 9.36 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.81 – 2.77 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.97 – 1.90 (m 2H). MS *m/z* 500.52 $(M+1)^+$.	0.033
F60		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.32-4.25 (m, 1 H), 4.20 (bs, 2 H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.1 $(M+1)^+$.	0.028
F61		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 9.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 447.17 $(M+1)^+$.	0.026

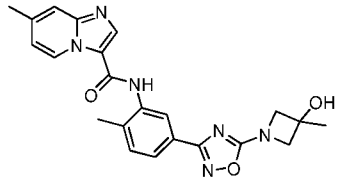
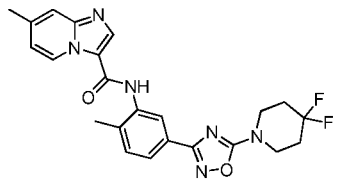
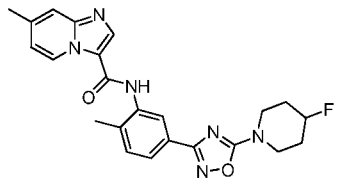
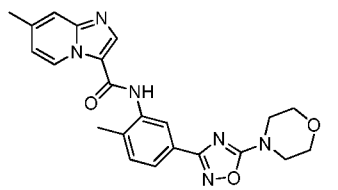
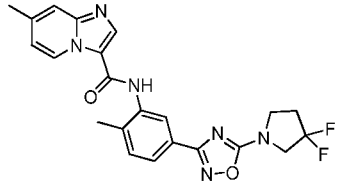
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F62		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS m/z 447.17 $(M+1)^+$.	0.036
F63		MS m/z 612.2 $(M+1)^+$.	0.013
F64		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.0, 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 486.18 $(M+1)^+$.	0.064
F65		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.85 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). MS m/z 503.2 $(M+1)^+$.	0.033

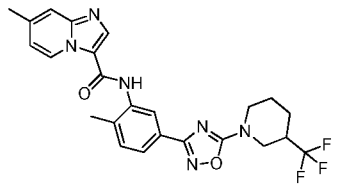
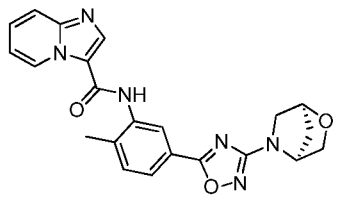
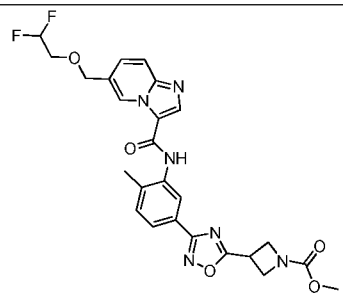
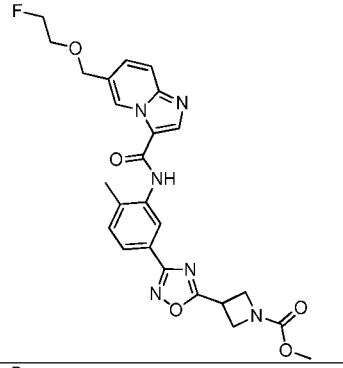
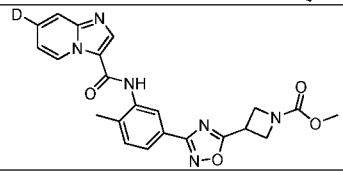
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F66		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 4.39 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 4.03 – 4.00 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 – 3.44 (m, 4H), 3.14 – 3.10 (m, 4H), 2.38 (s, 3H). MS m/z 546.24 $(M+1)^+$.	0.05
F67		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.76 – 2.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.15 (s, 6H). MS m/z 519.23 $(M+1)^+$.	0.029
F68		MS m/z 499.1 $(M+1)^+$.	0.013
F69		MS m/z 419.1 $(M+1)^+$.	0.039
F70		MS m/z 419.1 $(M+1)^+$.	0.006
F71		MS m/z 405.2 $(M+1)^+$.	0.011
F72		MS m/z 405.2 $(M+1)^+$.	0.006

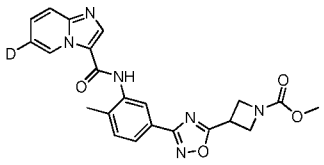
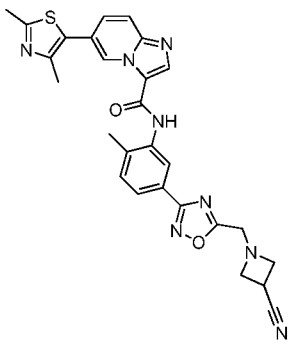
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F73		^{1}H NMR (400MHz, *d*-DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.44 – 9.41 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.98 – 2.91 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS *m/z* 503.2 $(M+1)^+$.	0.03
F74		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.41 – 9.38 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.74 – 1.69 (m, 2H), 1.17 (s, 6H). MS *m/z* 519.23 $(M+1)^+$.	0.051
F75		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 – 9.48 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 4H), 3.41 – 3.38 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). MS *m/z* 405.16 $(M+1)^+$.	0.061
F76		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 8.71 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 – 4.44 (m, 2H), 4.32 – 4.29 (m, 2H), 4.24 – 4.19 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS *m/z* 438.1 $(M+1)^+$.	0.051
F77		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 4H), 2.48 – 2.40	0.132

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		(m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 374.15 $(M+1)^+$.	
F78		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.52 – 9.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90 – 7.87 (m, 1H), 7.74 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 4H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 410.13 $(M+1)^+$.	0.055
F79		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.037
F80		^{1}H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* =1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). MS *m/z* 450.1 $(M+1)^+$.	0.044
F81		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.51 – 9.47 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 – 8.53 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 2H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93 – 1.89 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H). MS *m/z* 436.17 $(M+1)^+$.	0.084
F82		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.60 –7.57 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 –3.84 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 3.43 –3.37 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.93 –1.89 (m, 2H), 1.58 –1.48 (m, 2H).	0.055

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 432.19 $(M+1)^+$.	
F83		MS *m/z* 518.2 $(M+1)^+$.	0.04
F84		^{1}H NMR (400MHz, *d6*-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.52 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 1.6, 9.6Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.12-4.21 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 545.1 $(M+1)^+$.	0.038
F85		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 –7.54 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.54 –4.51 (m, 2H), 4.33 –4.30 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 472.15 $(M+1)^+$.	0.026
F86		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.43 –9.42 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 –7.73 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 –7.27 (m, 1H), 4.78 –4.71 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS *m/z* 424.15 $(M+1)^+$.	0.093
F87		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 9.49 –9.46 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.71 –7.67 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.26 –7.22 (m, 1H), 4.78 –4.71 (m, 4H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 428.12 $(M+1)^+$.	0.091

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F88		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 –4.07 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (s, 3H). MS m/z 418.18 $(M+1)^+$.	0.062
F89		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 3.77 –3.74 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 –2.10 (m, 4H). MS m/z 452.18 $(M+1)^+$.	0.031
F90		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.02 –4.86 (m, 1H), 3.72 –3.62 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.06 –1.94 (m, 2H), 1.87 –1.81 (m, 2H). MS m/z 434.19 $(M+1)^+$.	0.033
F91		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.93 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 3.73 –3.71 (m, 4H), 3.61 –3.58 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS m/z 418.18 $(M+1)^+$.	0.064
F92		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.93 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.05 –3.99 (m, 2H), 3.85 –3.81 (m, 2H), 2.64 –2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS m/z 438.16 $(M+1)^+$.	0.021

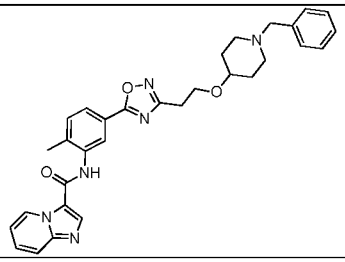
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F93		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.17 –4.13 (m, 1H), 4.01 –3.96 (m, 1H), 3.30 –3.21 (m, 2H), 2.82 –2.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.00 –1.97 (m, 1H), 1.84 –1.81 (m, 1H), 1.64 – 1.56 (m, 2H). MS m/z 484.18 $(M+1)^+$.	0.048
F94		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.53 –9.51 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.91 –7.88 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 1.2, 5.6 Hz, 1H), 7.72 –7.69 (m, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 –7.32 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.77 –3.74 (m, 2H), 3.48 –3.46 (m, 1H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96 –1.94 (m, 1H), 1.88 –1.86 (m, 1H). MS m/z 416.16 $(M+1)^+$.	0.092
F95		MS m/z 527.1 $(M+1)^+$.	0.019
F96		MS m/z 509.1 $(M+1)^+$.	0.026
F97		^{1}H NMR (400MHz, $d4$-MeOD) δ 9.53 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 0.8, 7.2	0.044

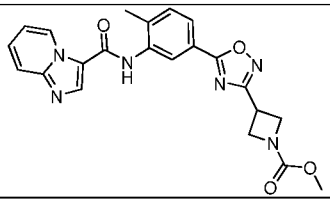
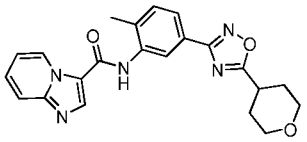
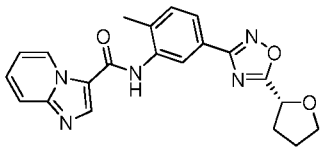
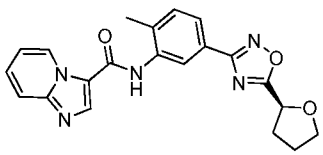
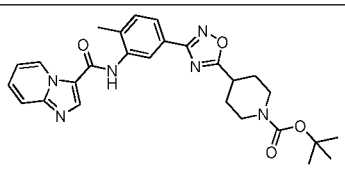
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) MS *m/z* 434.1 $(M+1)^+$.	
F98		^{1}H NMR (400MHz, *d4*-MeOD) δ 9.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) MS *m/z* 434.1 $(M+1)^+$.	0.043
F99		MS *m/z* 525.1 $(M+1)^+$.	0.049

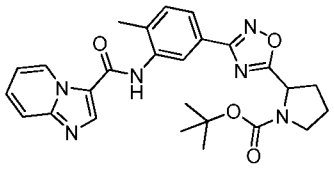
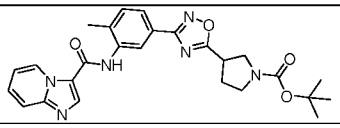
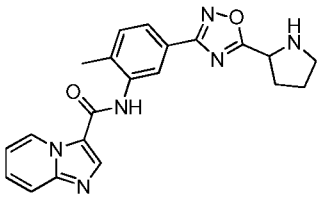
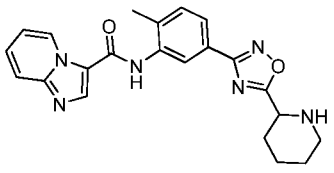
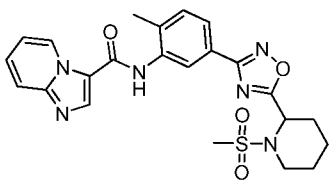
***20% FBS, otherwise 1% FBS**

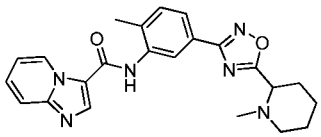
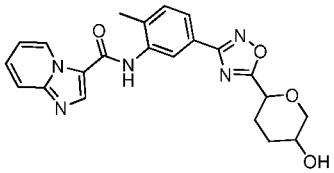
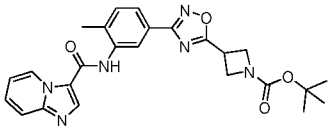
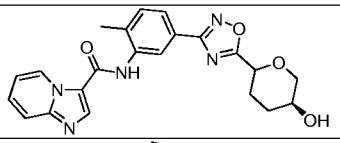
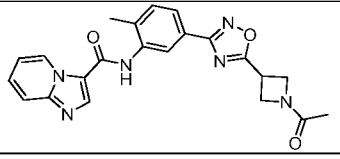
Representative compounds of Formula (I) and Formula (II) with C-kit inhibition IC_{50} values greater than 100 nM and prepared following the procedures described above, are set forth in Table 2.

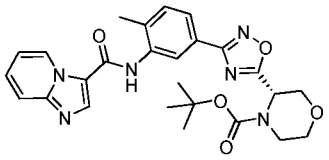
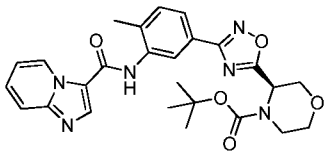
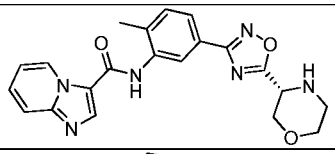
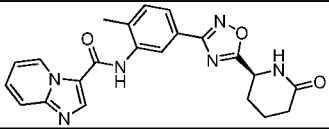
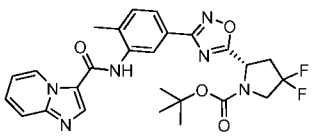
Table 2

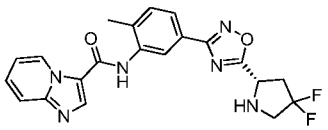
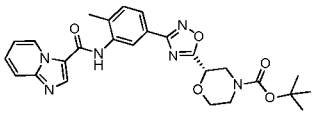
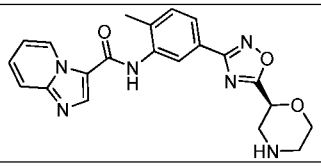
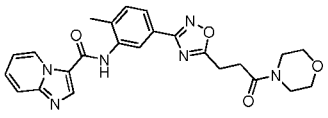
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F100		MS *m/z* 537.2 $(M+1)^+$.	0.198

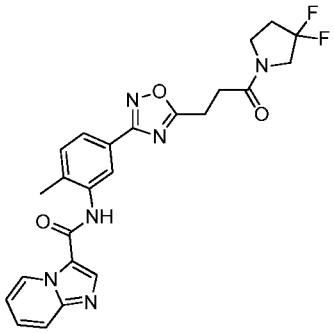
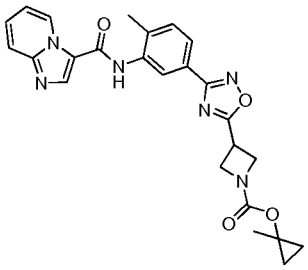
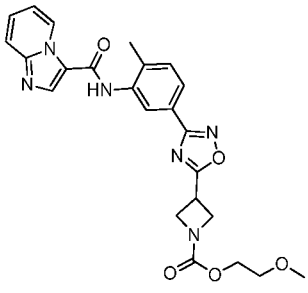
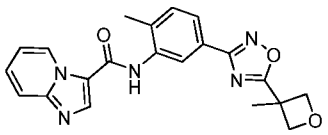
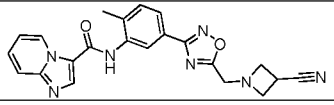
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F101		MS *m/z* 433.2 $(M+1)^+$.	0.332
F102		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 – 8.14 (m, 1 H), 7.98 – 7.92 (m, 3H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 4.03 (ddd, J = 12, 4, 4, Hz, 2 H), 3.61 (ddd, J = 12, 12, 4 Hz, 2 H), 3.40 – 3.30 (m, 1 H), 2.46 (s, 3H), 2.11 – 2.07 (m, 2 H), 2.02 – 1.96 (m, 2 H), MS *m/z* 404.1 $(M+1)^+$.	0.286
F103		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1 H), 8.07 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 11.6, 1 H), 3.70 (ddd, J = 11.6, 3.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 1 H), 1.82 – 1.63 (m, 2 H), MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.229*
F104		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.15 (m, 1 H), 8.07 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 10.4, 2.8 Hz, 1 H), 4.08 (d, J = 11.6, 1 H), 3.70 (ddd, J = 11.6, 3.2, 3.2 Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.11 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 1 H), 1.82 – 1.63 (m, 2 H), MS *m/z* 390.1 $(M+1)^+$.	0.224*
F105		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 – 9.68 (m, 1 H), 8.73 – 8.70 (m, 1 H), 8.16 – 8.14 (m, 1 H), 7.97 – 7.87 (m, 3 H), 7.51 – 7.39 (m, 2 H), 4.12 – 4.07 (m, 1 H), 3.54 – 3.50 (m, 2 H), 3.23 – 3.20	0.505

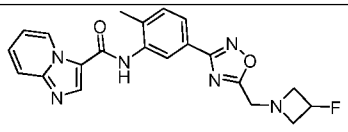
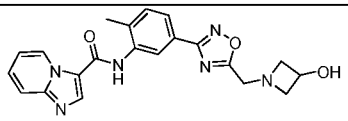
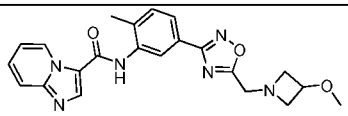
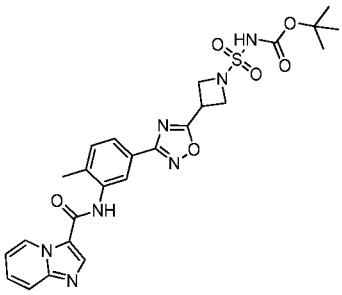
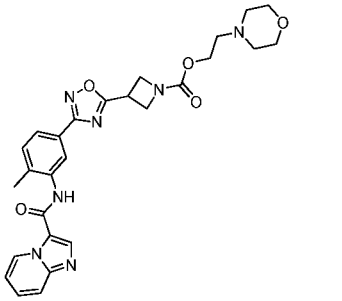
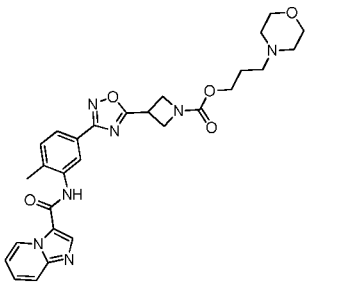
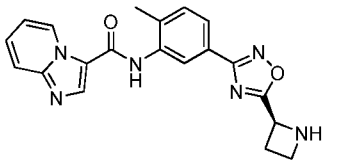
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		(m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.20 – 2.04 (m, 2 H), 1.86 – 1.79 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H). MS *m/z* 503.1 $(M+1)^+$.	
F106		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 – 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.15 – 8.13 (m, 1 H), 8.06 – 8.00 (m, 2 H), 7.95 – 7.91 (m, 1 H), 7.58 – 7.48 (m, 2 H), 5.12 (dd, J = 8.0, 4.0, Hz, 1 H), 3.69 – 3.63 (m, 1 H), 3.56 – 3.50 (m, 1 H), 2.51 – 2.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.18 – 2.03 (m, 3 H), 1.28 (s, 9 H). MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.935
F107		MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.912
F108		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.73 – 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.15 – 8.13 (m, 1 H), 8.06 – 8.00 (m, 2 H), 7.95 – 7.91 (m, 1 H), 7.58 – 7.48 (m, 2 H), 5.12 (dd, J = 8.0, 4.0, Hz, 1 H), 3.63 – 3.60 (m, 1 H), 3.48 – 3.45 (m, 1 H), 2.49 – 2.35 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.10 – 2.05 (m, 3 H). MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.648*
F109		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.79 – 8.70 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 3 H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.01 – 1.95 (m, 2 H), 1.75 – 1.68 (m, 2 H), 1.50 – 1.30 (m, 2 H). MS *m/z* 403.2 $(M+1)^+$.	0.215
F110		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.77 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.14 – 8.13 (m, 1 H), 8.04 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0, 1 H), 5.54 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.83 – 3.80 (m, 1 H), 3.65 – 3.55 (m, 1	0.227*

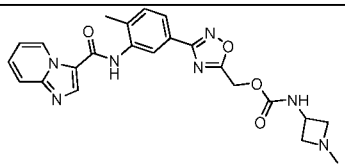
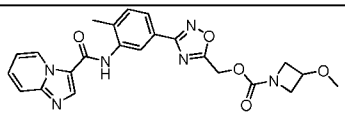
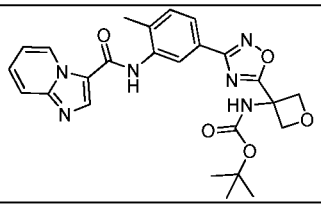
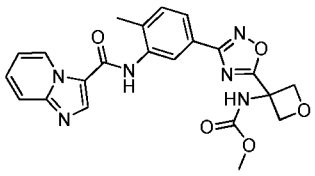
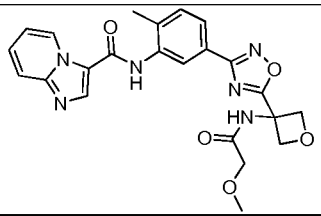
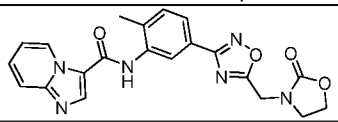
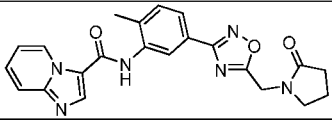
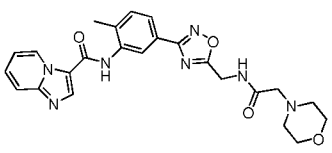
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		H), 3.07 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.04 – 1.94 (m, 2 H), 1.80 – 1.71 (m, 2 H), 1.61 – 1.40 (m, 4 H). MS *m/z* 481.2 $(M+1)^+$.	
F111		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.14 – 8.13 (m, 1 H), 8.04 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0, 1 H), 5.01 – 4.98 (m, 1 H), 3.75 – 3.72 (m, 1 H), 3.37 – 3.30 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.46 – 2.38 (m, 2 H), 2.21 – 216 (m, 1 H), 2.07 – 1.90 (m, 2 H), 1.82 – 1.74 (m, 1 H). MS *m/z* 417.2 $(M+1)^+$.	0.243
F112		^{1}H NMR (400MHz, d_4-MeOH) δ 9.76 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.14 – 8.13 (m, 1 H), 8.04 – 8.03 (m, 2 H), 7.95 – 7.93 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 6.8, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0, 1 H), 4.79 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1 H), 4.10 – 4.05 (m, 1 H), 3.75 – 3.70 (m, 1 H), 3.38 – 3.31 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 – 2.19 (m, 2 H), 2.04 – 1.95 (m, 1 H), 1.70 – 1.60 (m, 1 H). MS *m/z* 420.1 $(M+1)^+$.	0.227
F113		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s 1H), 9.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 12, 2.0 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.0, 1H), 7.51 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (t,d, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 4.06-4.38 (m,5H) 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) MS *m/z* 476.2 (M+1).	0.623
F114			0.183
F115		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1 H), 9.51 – 9.49 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6, Hz, 1 H), 7.86 – 7.84 (m, 2 H),	0.464

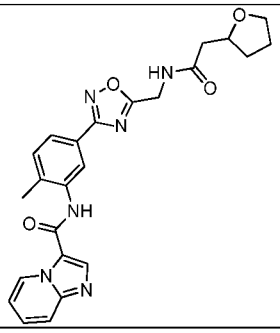
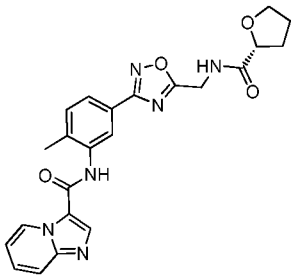
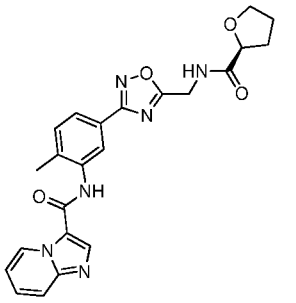
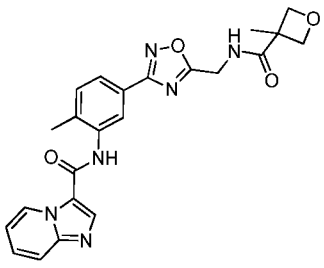
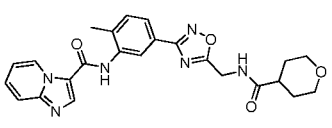
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		7.66 – 7.61 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 – 7.25 (m, 1 H), 4.60 – 4.56 (m, 1 H), 4.43 – 4.40 (m, 1 H), 4.31 – 4.25 (m, 2 H), 4.12 – 4.10 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H). MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	
F116		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.52 – 9.49 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 – 7.85 (m, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.69 – 7.64 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 – 7.27 (m, 1 H), 5.44 – 5.41 (m, 1 H), 4.35 – 4.32 (m, 2 H), 3.87 – 3.82 (m, 2 H), 3.74 – 3.70 (m, 1 H), 3.53 – 3.48 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.792
F117		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.52 – 9.48 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.89 – 7.85 (m, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.68 – 7.64 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.32 – 7.28 (m, 1 H), 5.44 – 5.41 (m, 1 H), 4.35 – 4.31 (m, 2 H), 3.87 – 3.83 (m, 2 H), 3.74 – 3.70 (m, 1 H), 3.53 – 3.47 (m, 1), 2.37 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.629
F118		MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	0.936
F119		MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	0.434
F120		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.51– 9.48 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.87 – 7.82 (m, 2 H), 7.67 – 7.63 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H), 5.48 – 5.43 (m, 1 H), 3.96 – 3.90 (m, 3 H), 3.18 – 3.06 (m, 1 H), 2.37 (s,	0.311

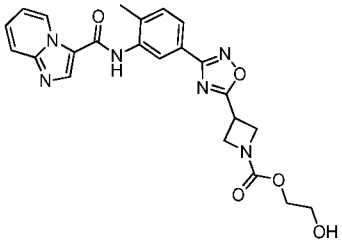
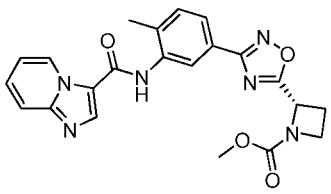
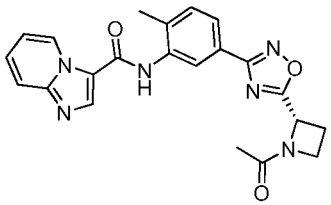
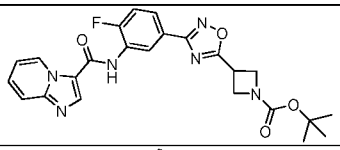
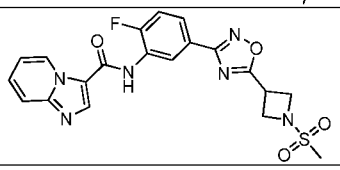
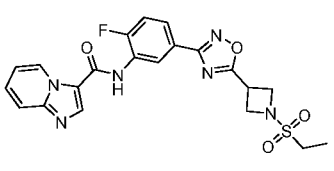
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		3 H), 1.30 (s, 9 H). MS *m/z* 525.40 $(M+1)^+$.	
F121		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1 H), 9.49 – 9.47 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.85 – 7.82 (m, 2 H), 7.61 – 7.57 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 – 7.22 (m, 1 H), 4.97 – 4.93 (m, 1 H), 3.40 – 3.34 (m, 2 H), 2.94 – 2.68 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 425.40 $(M+1)^+$.	0.205
F122		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.52 – (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.88 – 7.83 (m, 2 H), 7.68 – 7.63 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 – 7.27 (m, 1 H), 5.08 – 5.05 (m, 1 H), 3.94 – 3.89 (m, 2 H), 3.71 – 3.60 (m, 3 H), 3.26 – 3.19 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.40 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.296
F123		MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	0.527
F124		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 4.4, Hz, 2H), 2.30 (s, 3H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.426

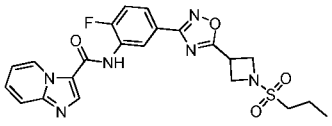
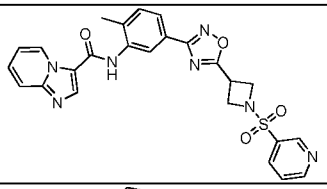
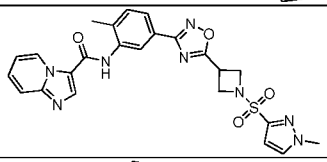
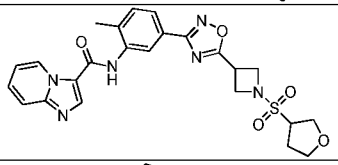
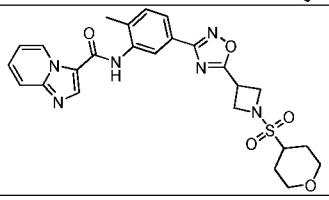
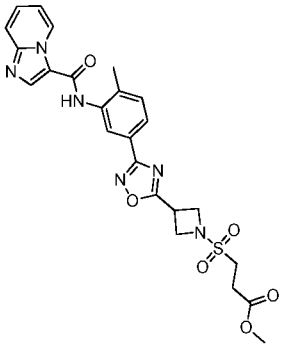
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F125		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 2H), 3.25 - 3.63 (m, 4H), 3.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). MS m/z 481.47 $(M+1)^+$.	0.426
F126		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s 1H), 9.52 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.84 -7.89 (m, 2H), 7.67 (t, J = 8.0, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (t,d, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 4.11-4.34 (m,5H) , 2.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 0.76 – 0.81 (m, 2H), 0.57 – 0.62 (m, 2H). MS m/z 473.50 (M+1).	0.891
F127		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.52 (d, J=6.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76-7.91 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1, 1H), 7.30 (d, J=6.9, 1H), 4.32 – 4.23 (m,2H), 4.14 – 4.08 (m, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.37 (s, 4H). MS m/z 477.48 $(M+1)^+$.	0.517
F128		^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.52 (dd, J= 7.5, 1.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (dd, J= 6.3, 1.6 Hz 1H), 7.31 (m, 1H), 4.12 (d, J= 10.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J= 10.7 Hz, 1H), 3.76 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.5 (s, 3H). MS m/z 390.2 $(M+1)^+$.	0.14
F129		MS m/z 414.1 $(M+1)^+$.	0.31

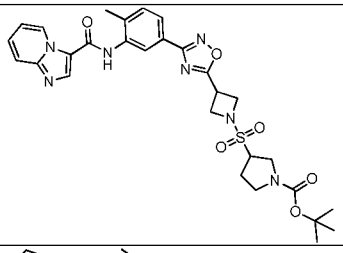
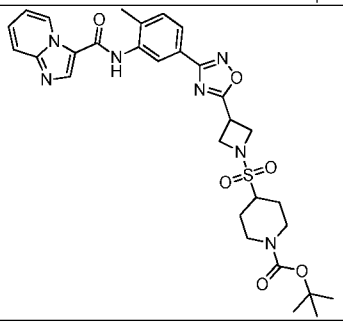
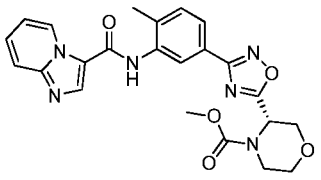
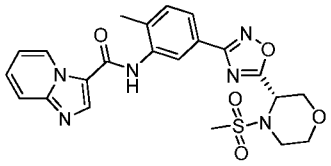
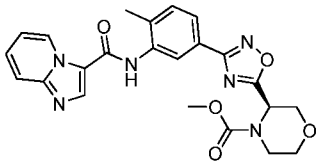
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F130		MS *m/z* 407.1 $(M+1)^+$.	0.127
F131		MS *m/z* 405.2 $(M+1)^+$.	0.738
F132		MS *m/z* 419.1 $(M+1)^+$.	0.283
F133		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 11.27 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 9.55 – 9.51 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 – 7.89 (m, 1 H), 7.85 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.75 – 7.71 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.37 – 7.34 (m, 1 H), 4.37 – 4.32 (m, 5 H), 2.38 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H). MS *m/z* 554.59 $(M+1)^+$.	0.138
F134		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=6.9, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.2, 1H), 7.23 (s, 1H),), 4.24 – 4.18 (m, 1 H), 4.16 – 4.12 (m, 2 H), 4.05 – 4.01 (m, 2 H),3.31-3.38 (m, 12H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 532.56 $(M+1)^+$.	0.892
F135		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=7.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.6, 1H),), 7.93 – 7.83 (m, 2H),7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.48 (d, *J*=8.1, 1H), 7.24 (t, *J*=6.9, 1H), , 4.24 – 4.18 (m, 1 H), 4.16 – 4.12 (m, 2 H), 4.05 – 4.01 (m, 2 H),3.31-3.38 (m, 14H), 2.37(s, 3H) 1.98 – 1.88 (m, 2H). MS *m/z* 546.59 $(M+1)^+$.	0.75
F136		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 9.57 (d, *J*=7.0, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=9.0, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=8.1, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.96 – 5.80 (m,1H),	0.543

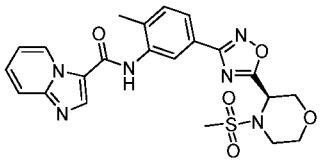
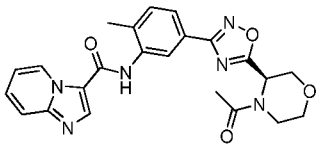
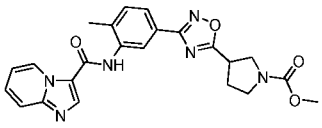
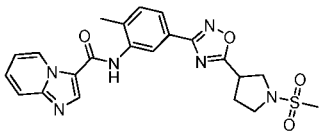
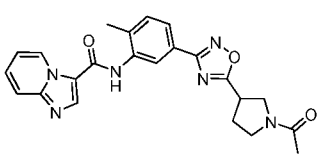
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		4.19 – 4.02 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). MS *m/z* 375.40 $(M+1)^+$.	
F137		MS *m/z* 462.2 $(M+1)^+$.	0.792
F138		MS *m/z* 463.1 $(M+1)^+$.	0.27
F139		MS *m/z* 491.2 $(M+1)^+$.	0.139
F140		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz 1H),7.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 449.0 $(M+1)^+$.	0.103
F141		MS *m/z* 463.1 $(M+1)^+$.	0.7
F142		MS *m/z* 419.41 $(M+1)^+$.	0.578
F143		MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	0.314
F144		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=6.9, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=8.2, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.77 (d, *J*=5.7, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 3.4-3.98 (m,10H), 2.37 (s,3H) MS *m/z* 476.50 $(M+1)^+$.	0.963

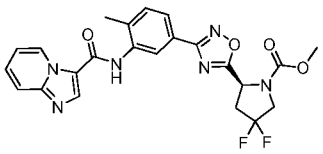
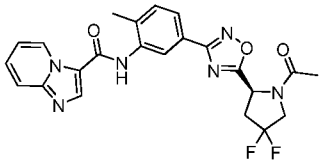
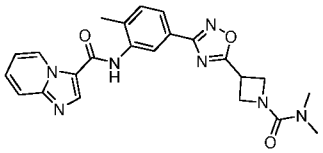
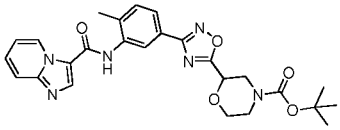
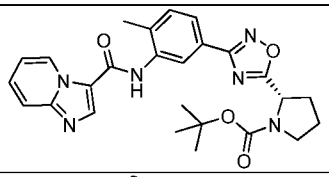
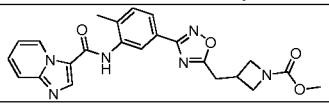
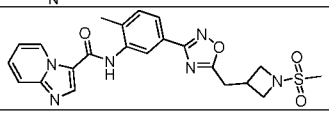
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F145		MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.447
F146		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 4.62 (d, *J*=5.9,2H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.76 (m, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.187
F147		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 4.62 (d, *J*=5.9,2H), 4.32 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.96 – 1.76 (m, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.232
F148		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=7.0, 1H), 8.81 (t, *J*=5.7, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=1.7, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (t, *J*=6.9, 1H), 4.75 (d, *J*=5.9, 2H), 4.66 (d, *J*=5.9, 2H), 4.27-4.34 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.15
F149		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.61 (d, *J*=5.7, 2H), 3.85 (t, *J*=5.7,2H), 3.32 (t, *J*=5.7, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.60-1.71 (m, 4H).MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.684

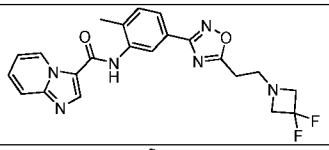
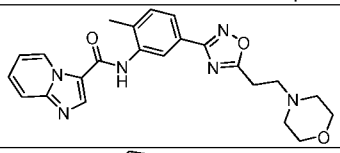
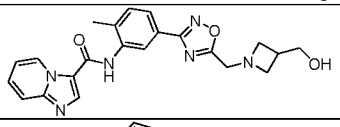
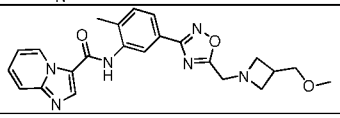
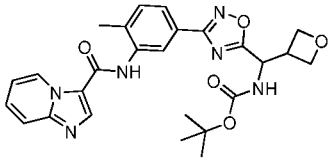
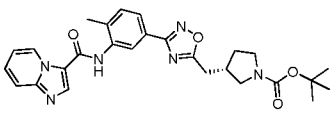
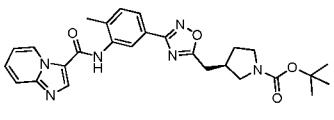
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F150		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.63 (d,*J*=5.7, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.718
F151		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1 H), 9.53 – 9.50 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.69 – 7.65 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.32 – 7.28 (m, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 2.79 – 2.68 (m, 1 H), 2.56 – 2.53 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H). MS *m/z* 433.43 $(M+1)^+$.	0.357
F152		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1 H), 9.52 – 9.50 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.10 – 8.08 (m, 1 H), 7.88 – 7.83 (m, 2 H), 7.68 – 7.64 (m, 1 H), 7.51 (d , J = 8.0 Hz, 1 H), 7.31 – 7.27 (m, 1 H), 5.52 – 5.48 (m, 1 H), 4.31 – 4.20 (m, 2 H), 3.97 – 3.93 (m, 1 H), 2.77 – 2.67 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H). MS *m/z* 417.43 $(M+1)^+$.	0.738
F153		MS *m/z* 479.2 $(M+1)^+$.	0.997
F154		MS *m/z* 457.1 $(M+1)^+$.	0.472
F155		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.50 (d, J = 2 Hz 1H), 9.09 (dd, J = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz 1H), 7.41 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.00	0.12

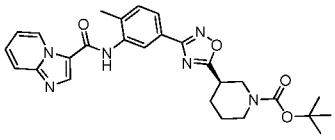
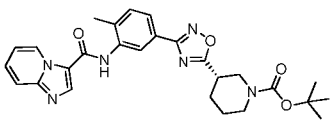
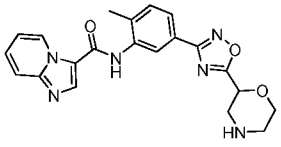
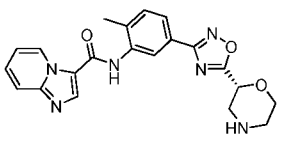
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		(q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS *m/z* 471.2 $(M+1)^+$.	
F156		^{1}H NMR (400MHz, *CDCl$_3$*) δ 9.50 (m, 1H), 9.10 (dd, J = 2, 7.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.22(t, J = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* 485.2 $(M+1)^+$.	0.124
F157		MS *m/z* 516.2 $(M+1)^+$.	0.153
F158		MS *m/z* 519.2 $(M+1)^+$.	0.527
F159		MS *m/z* 509.2 $(M+1)^+$.	0.157
F160		MS *m/z* 523.2 $(M+1)^+$.	0.38
F161		MS *m/z* 525.2 $(M+1)^+$.	0.145

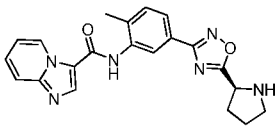
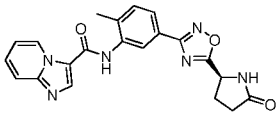
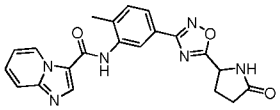
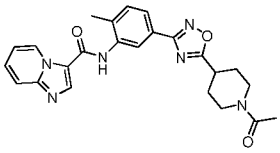
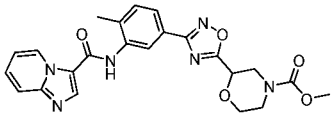
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F162		MS *m/z* 608.3 $(M+1)^+$.	0.249
F163		MS *m/z* 622.4 $(M+1)^+$.	0.185
F164		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.0, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=1.7, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=12.0, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.69 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.39 – 3.11 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 464.46 $(M+1)^+$.	0.269
F165		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.3, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.27 (t, *J*=6.9, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.31 (d, *J*=11.7, 1H), 3.89 (d,*J*=11.9, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 483.51 $(M+1)^+$.	0.362
F166		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2 H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (t, *J*=6.9, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.34 (d, *J*=12.0, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.69 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.39 – 3.11 (m, 2H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.163

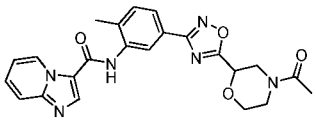
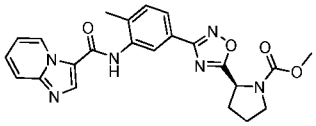
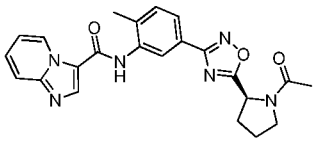
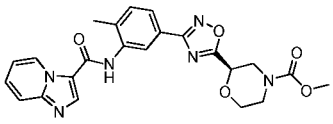
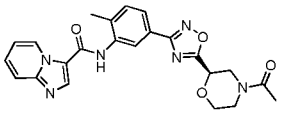
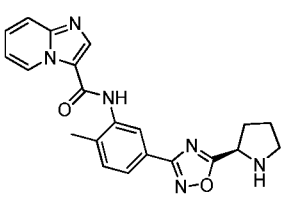
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F167		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=7.0, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, *J*= 9.3, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.27 (t, *J*=6.9, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.31 (d, *J*=11.7, 1H), 3.89 (d,*J*=11.9, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50 – 3.43(m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 483.51 $(M+1)^+$.	0.102
F168		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.23 (d, *J*=5.8, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.0, 1H), 7.31 (t, *J*=6.9, 1H), 5.61 (s,1H), 4.31-4.45 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 3H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.358
F169		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7, 1H), 7.90 – 7.79 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (t, *J*=6.5, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H),3.74-3.85 (m, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.54-3.63 (m, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.132
F170		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=1.7, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (t, *J*=6.9, 1H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.41-3.45 (m 2H), 2.98 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 1H). MS *m/z* 467.51 $(M+1)^+$.	0.137
F171		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=6.9, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=1.6, 1H), 7.87 (dd, *J*=8.4, 24.5, 2H), 7.71 (t, *J*=8.0, 1H), 7.51 (d, *J*=7.9, 1H), 7.33 (t, *J*=6.9, 1H), 3.34-4.02 (m, 6H),2.37 (s, 4H), 1.97 (s, 3H). MS *m/z* 431.46 $(M+1)^+$.	0.24

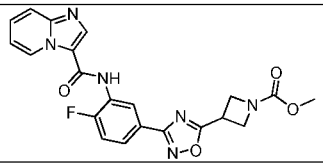
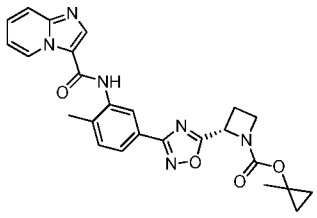
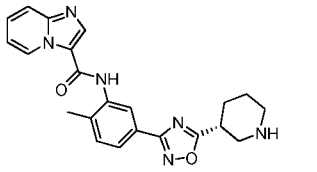
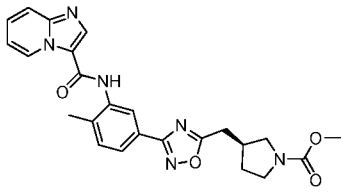
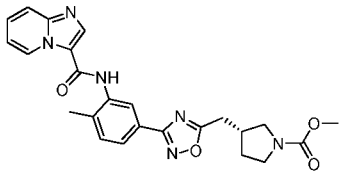
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F172		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=1.6, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H),7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 5.54 (s,1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.22 – 3.01 (m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 483.44 $(M+1)^+$.	0.122
F173		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (d, *J*=11.4, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.6, 1H), 5.51-5.60 (m 1H), 4.20-4.29 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 3H). MS *m/z* 467.44 $(M+1)^+$.	0.212
F174		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.3, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.32 (t, *J*=7.9, 2H), 4.16 (d, *J*=5.6, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 446.47 $(M+1)^+$.	0.831
F175		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (t, *J*=8.1, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.03-5.10 (m, 1H), 3.28 – 3.84 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.728
F176		MS *m/z* 489.54 $(M+1)^+$.	0.452
F177		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.398
F178		MS *m/z* 467.1 $(M+1)^+$.	0.476

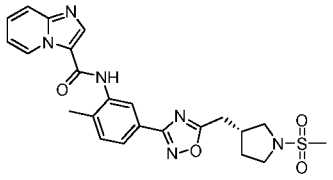
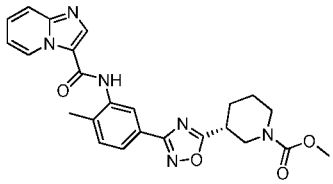
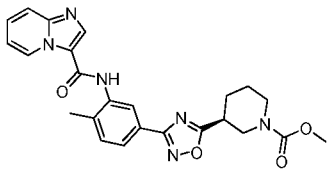
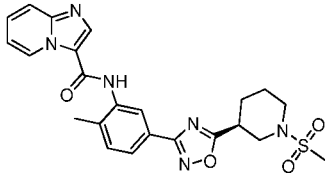
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F179		MS *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.	0.119
F180		MS *m/z* 433.1 $(M+1)^+$.	0.169
F181		MS *m/z* 419.1 $(M+1)^+$.	0.337
F182		MS *m/z* 433.1 $(M+1)^+$.	0.259
F183		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1 H), 9.51 – 9348 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91 – 7.88 (m, 1 H), 7.87 – 7.84 (m, 1 H), 7.81 – 7.79 (m, 1 H), 7.66 – 7.62 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.32 – 5.27 (m, 1 H), 4.71 – 4.65 (m, 2 H), 4.51 – 4.44 (m, 2 H),3.58 – 3.52 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H). MS *m/z* 505.54 $(M+1)^+$.	0.454
F184		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.53 – 9.51 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.07 – 8.06 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 – 7.82 (m, 1 H), 7.73 – 7.68 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 – 7.31 (m, 1 H), 3.56 – 3.52 (m, 1 H), 3.40 – 3.34 (m, 1 H), 3.26 – 3.17 (m, 1 H), 3.14 – 3.12 (m, 2 H), 3.04 – 2.98 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.09 – 2.01 (m, 1 H), 1.70 – 1.61 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	0.496
F185		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.53 – 9.51 (m, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.07 – 8.06 (m, 1 H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.84 – 7.82 (m, 1 H), 7.72 – 7.67 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 – 7.30 (m, 1 H), 3.56 – 3.52 (m, 1 H), 3.40 – 3.34 (m,1 H), 3.26 – 3.17 (m, 1 H), 3.14 –	0.452

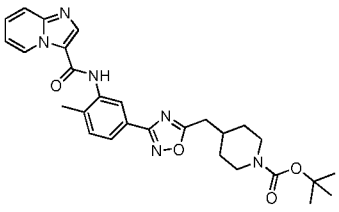
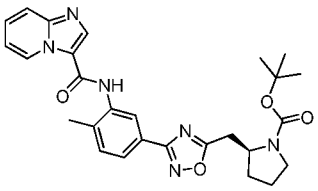
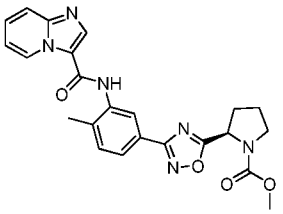
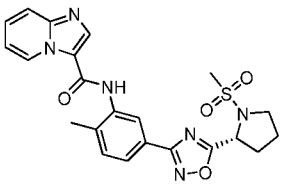
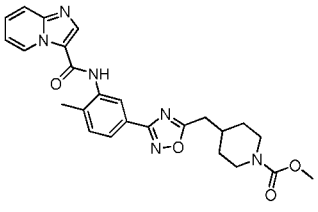
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		3.12 (m, 2 H), 3.04 – 2.98 (m, 1 H), 2.71 – 2.62 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.08 – 2.02 (m,1 H), 1.70 – 1.61 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	
F186		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1 H), 9.53 – 9.51 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.90 – 7.87 (m, 1 H), 7.83 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 – 7.30 (m, 1 H), 3.72 – 3.62 (m, 1 H), 3.29 – 3.21 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.15 – 2.07 (m, 1 H), 1.98 – 1.87 (m, 1 H), 1.79 – 1.75 (m, 1 H), 1.55 – 1.48 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	0.291
F187		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.20 (s, 1 H), 9.53 – 9.50 (m, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.90 – 7.87 (m, 1 H), 7.83 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.71 – 7.67 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 – 7.30 (m, 1 H), 3.67 – 3.46 (m, 1 H), 3.30 – 3.27 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.18 – 2.09 (m, 1 H), 1.98 – 1.87 (m, 1 H), 1.79 – 1.75 (m, 1 H), 1.55 – 1.49 (m, 1 H), 1.35 (s, 9 H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	0.32
F188		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.48 (d, J=7.0, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.9, 2H), 7.73 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.1, 1H), 7.25 (d, J=6.9, 1H), 5.33 (t, J=7.0, 1H), 4.10-4.15 (m, 2H), 3.91-4.01 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	0.399
F189		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=1.7, 1H), 7.93 – 7.81 (m, 2H), 7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2, 1H), 7.27 (t, *J*=6.9, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 4.15 (d, *J*=12.9, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 1H), 3.30 (br	0.824

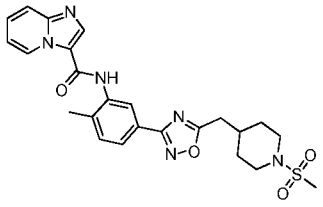
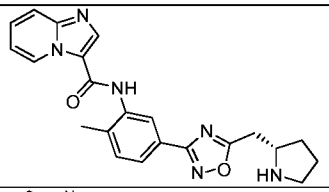
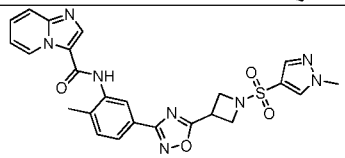
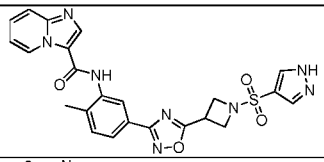
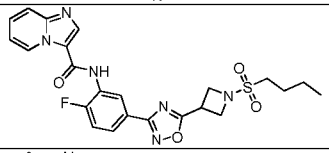
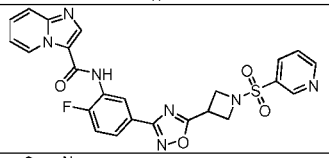
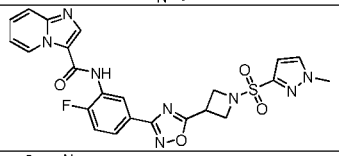
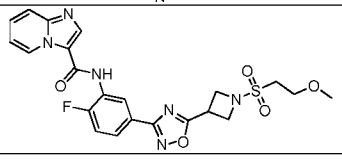
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		s, 2H), 2.38 (s, 3H). MS *m/z* 405.42 $(M+1)^+$.	
F190		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=6.9, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (t, *J*=9.1, 2H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=7.0, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H). MS *m/z* 389.42 $(M+1)^+$.	0.476
F191		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=7.0, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (t, *J*=9.1, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.23 – 5.03 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 3H). MS *m/z* 403.41 $(M+1)^+$.	0.465
F192		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.0, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 –7.84 (m, 2 H),7.67 (s, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.72 – 2.52 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33 – 2.20 (m, 2H).MS *m/z* 403.41 $(M+1)^+$.	0.672
F193		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=7.0, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2 H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.96 – 2.78 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.68 – 1.55 (m, 1H). MS *m/z* 445.49 $(M+1)^+$.	0.354
F194		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*=7.2, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (t, *J*=7.2, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.105

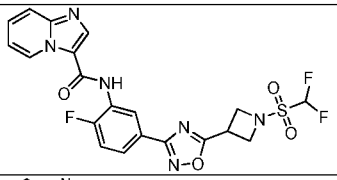
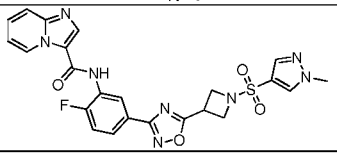
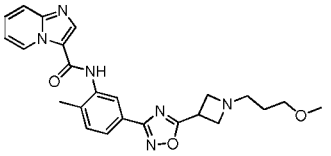
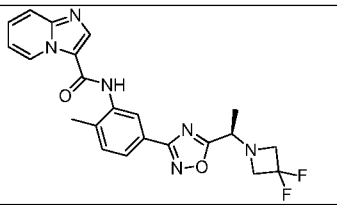
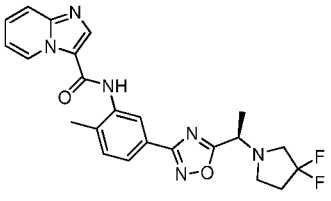
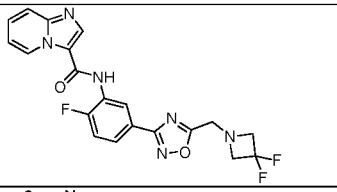
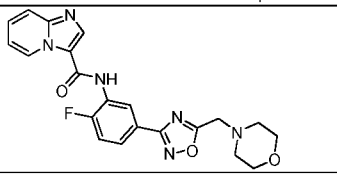
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F195		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.57 – 9.44 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.0, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.19 – 4.96 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.34 – 3.10 (m, 3H), 2.38 (s,3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.566
F196		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (t, *J*=7.6, 2H), 5.31 – 5.15 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (br s, 3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.475
F197		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.49 (d, *J*=6.9, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2 H),7.69 – 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.24 – 5.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 - 1.87 (m, 6H). MS *m/z* 431.46 $(M+1)^+$.	0.46
F198		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*=7.2, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (t, *J*=7.2, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 463.46 $(M+1)^+$.	0.142
F199		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.12 (s, 1H), 9.57 – 9.44 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=9.0, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.19 – 4.96 (m, 1H), 3.94 – 4.19 (m, 6H), 3.34 – 3.10 (m, 3H), 2.38 (s,3H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.509
F200		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 9.46 (d, J=6.9, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (t, J=9.1, 2H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.25 – 5.10 (m, 1H), 3.49 – 3.30 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.28 (m, 2H), 2.01-2.14 (m, 2H).	0.395

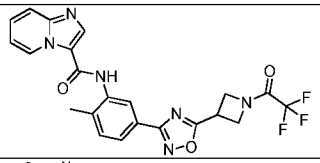
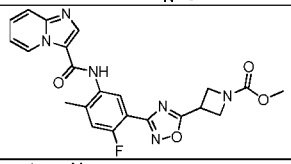
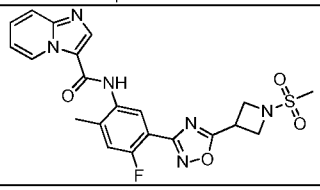
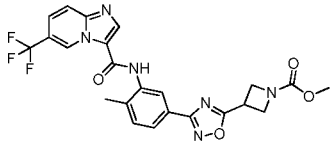
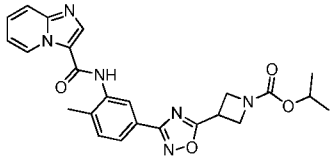
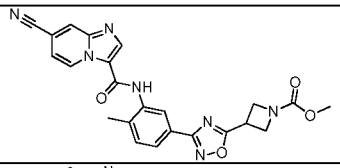
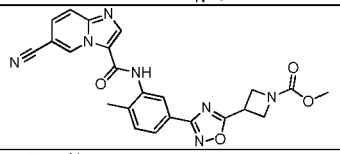
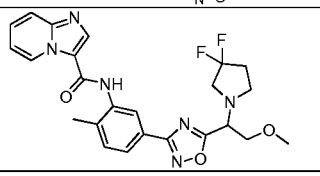
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 389.42 $(M+1)^+$.	
F201		MS *m/z* 437.2 $(M+1)^+$.	0.443
F202		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 – 7.77 (m, 2H), 7.70 – 7.61 (m, 1H), 7.53 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (t, *J*=6.9, 1H), 5.51-5.63 (m,1H), 4.03 (s, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.91 – 0.70 (m, 1H), 0.56 (s, 3H). MS *m/z* 473.50 $(M+1)^+$.	0.208
F203		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=7.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=1.6, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.25 (t, *J*=6.4, 1H), 3.61-3.74 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.81-1.92 (m, 4H). MS *m/z* 403.45 $(M+1)^+$.	0.826
F204		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=6.9, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.34 (t, *J*=6.9, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.08 (t, *J*=7.2, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.69 (s, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.2
F205		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=6.9, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0, 1H), 7.83 (d, *J*=7.9, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.34 (t, *J*=6.9, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 4H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.08 (t, *J*=7.2, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.69 (s, 1H).	0.284

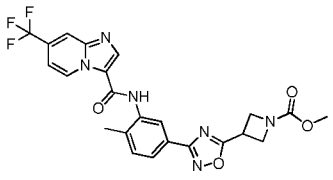
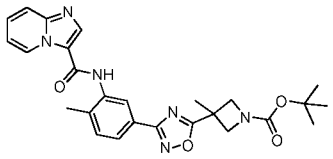
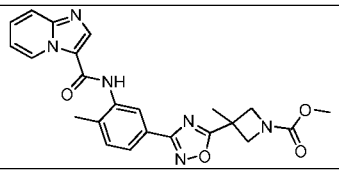
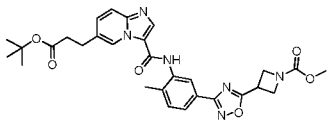
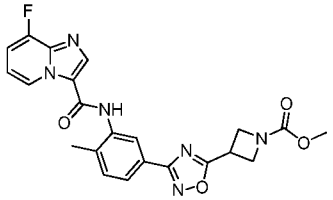
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	
F206		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.0, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.7, 1H), 7.90 (d, *J*=9.0, 1H), 7.84 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.33 (t, *J*=6.9, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, *J*=8.0, 10.0, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H). MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	0.169
F207		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.141
F208		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (d, *J*=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.36 – 3.23 (m, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 1H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.134
F209		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.52 (dd, J=3.5, 4.5, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.7, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1, 1H), 7.32 (dd, J=5.9, 6.9, 1H), 3.84 (d, J= 11.7, 1H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H).	0.148

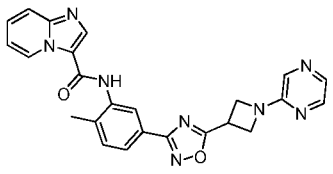
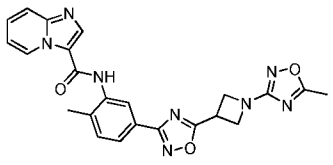
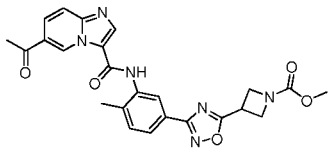
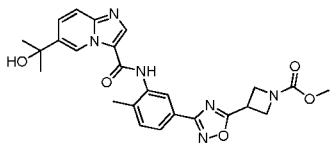
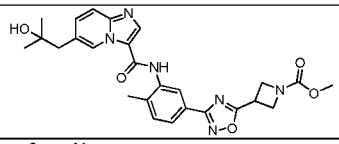
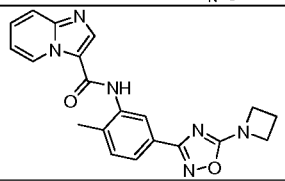
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 481.54 $(M+1)^+$.	
F210		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.13 (s, 1H), 9.46 (d, *J*=7.0, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=1.7, 1H), 7.83 (d, *J*=9.0, 1H), 7.76 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.44 (d, *J*=8.1, 1H), 7.26 (t, *J*=6.9, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.91 (d, *J*=7.0, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 1H), 1.61 (d, *J*=11.1, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.02-1.15 (m, 2H). MS *m/z* 517.59 $(M+1)^+$.	0.71
F211		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 9.53 (d, *J*=6.9, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=9.1, 1H), 7.83 (d, *J*=7.8, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.0, 1H), 7.33 (t, *J*=6.6, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.33 – 3.11 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.01 br (s, 1H), 1.81 (br s, 3H), 1.33 (s, 9H). MS *m/z* 503.56 $(M+1)^+$.	0.106
F212		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.50 (d, *J*=6.9, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 3.65-3.89 (m,5 H), 2.36 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H). MS *m/z* 447.46 $(M+1)^+$.	0.17
F213		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.48 (d, *J*=6.9, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=1.7, 1H), 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.64 – 7.46 (m, 2H), 7.22 (t, *J*=6.9, 1H), 5.21-5.42 (m, 1H), 3.08 (s,3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 – 1.96 (m, 3H), 1.25 (q, *J*=6.7, 4H). MS *m/z* 467.51 $(M+1)^+$.	0.137
F214		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.0, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (d, *J*=1.7, 1H), 7.94 – 7.77 (m, 2H),7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.50 (d, *J*=8.1, 1H), 7.32 (t,*J*=6.4, 1H), 3.95 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.98 (d, *J*=7.1, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (br s, 1H), 1.70 (d, *J*=12.1, 2H), 1.19 (q, *J*= 12.1, 2H).	0.142

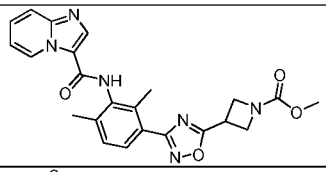
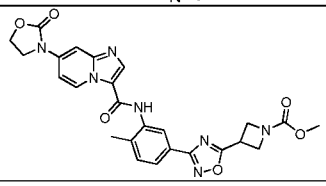
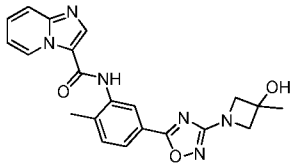
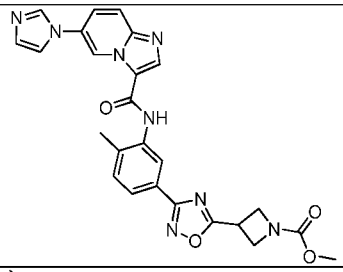
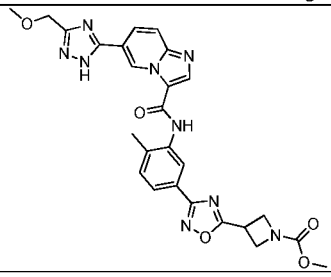
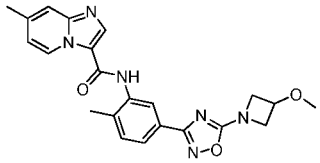
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		MS *m/z* 475.51 $(M+1)^+$.	
F215		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (d, J=6.9, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.7, 1H), 7.88 (d, J=9.0, 1H), 7.83 (dd, J=1.7, 7.9, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1, 1H), 7.31 (t, J=6.5, 1H), 3.55 (d, J=11.9, 2H), 3.03 (d, J=7.1, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.45-2.59 (m,2H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (br s, 1H), 1.81 (d, J=10.9, 2H), 1.29 (q, *J*=10.9, 2H). MS *m/z* 495.57 $(M+1)^+$.	0.175
F216		MS *m/z* 403.45 $(M+1)^+$.	0.519
F217		MS *m/z* 519.2 $(M+1)^+$.	0.173
F218		MS *m/z* 505.1 $(M+1)^+$.	0.155
F219		MS *m/z* 499.2 $(M+1)^+$.	0.158
F220		MS *m/z* 520.2 $(M+1)^+$.	0.69
F221		MS *m/z* 523.0 $(M+1)^+$.	0.851
F222		MS *m/z* 501.0 $(M+1)^+$.	0.376

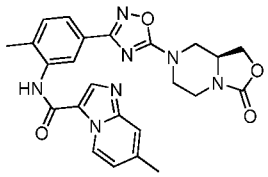
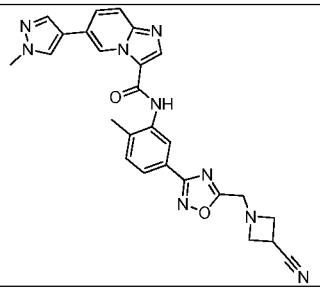
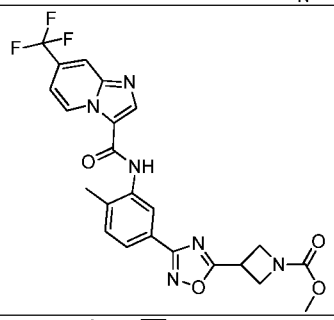
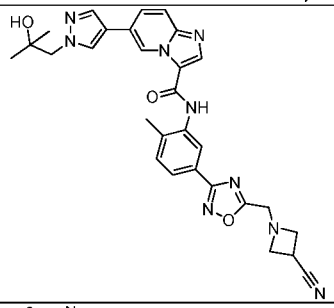
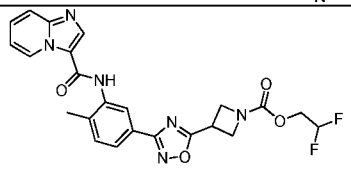
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F223		MS *m/z* 493.1 $(M+1)^+$.	0.151
F224		MS *m/z* 523.2 $(M+1)^+$.	0.854
F225		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=6.9, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 – 7.76 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (d, *J*=8.1, 1H), 7.31 (t, *J*=6.9, 1H), 4.44 - 4.69 (m, 7H), 3.27-3.38 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.38 (s,3H), 1.70-1.80 (m, 2H). MS *m/z* 447.50 $(M+1)^+$.	0.239
F226		MS *m/z* 439.2 $(M+1)^+$.	0.112
F227		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.47 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.14 (q, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.06 (t, *J*= 13.2 Hz , 2H), 2.85 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.54 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* 453.0 $(M+1)^+$.	0.119
F228		MS *m/z* 429.1 $(M+1)^+$.	0.341
F229		MS *m/z* 423.1 $(M+1)^+$.	0.245

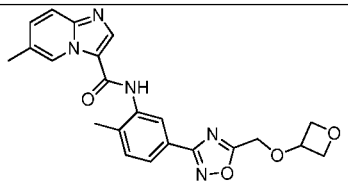
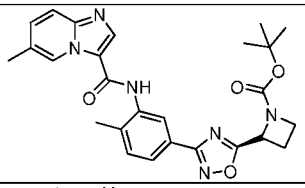
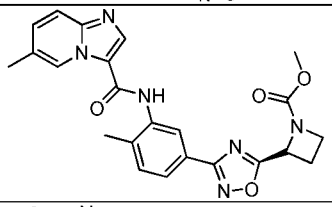
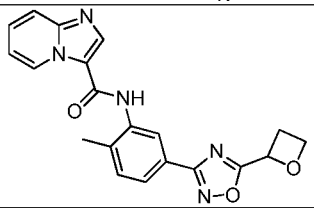
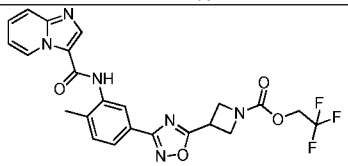
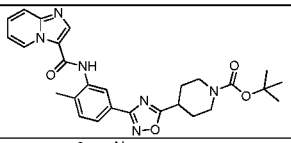
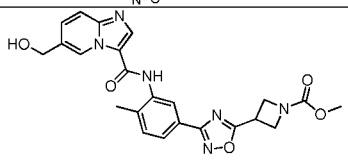
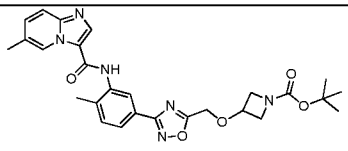
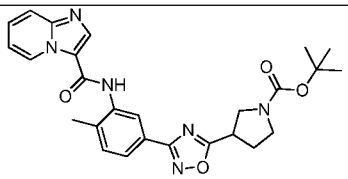
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F230		MS *m/z* 471.2 $(M+1)^+$.	0.217
F231		MS *m/z* 451.1 $(M+1)^+$.	0.439
F232		MS *m/z* 471.1 $(M+1)^+$.	0.489
F233		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=1.6, 1H), 8.01 (d, *J*=9.5, 1H), 7.86 (dd, *J*=1.7, 7.9, 1H), 7.79 (dd, *J*=1.9, 9.5, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 4.39-4.10 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	0.218
F234		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 9.52 (d, *J*=7.0, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=1.6, 1H), 7.86 (dd, *J*=5.8, 13.8, 2H), 7.71 – 7.64 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.1, 1H), 7.30 (t, *J*=6.9, 1H), 4.77 (dt,*J*=6.3, 12.5, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (dd, *J*=5.3, 8.6, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.18 (d, *J*=6.3, 6H). MS *m/z* 461.49 $(M+1)^+$.	0.245
F235		MS *m/z* 458.1 $(M+1)^+$.	0.181
F236		MS *m/z* 457.9 $(M+1)^+$.	0.103
F237		MS *m/z* 483.2 $(M+1)^+$.	0.109

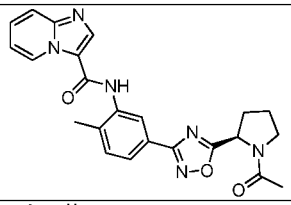
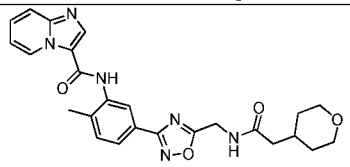
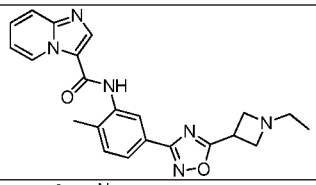
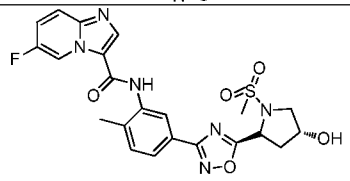
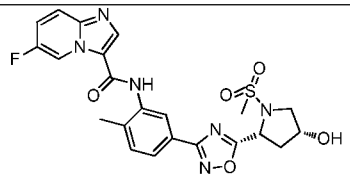
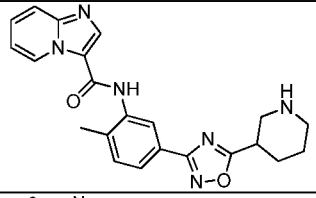
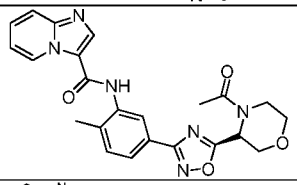
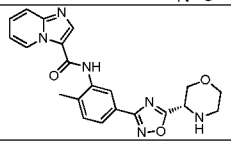
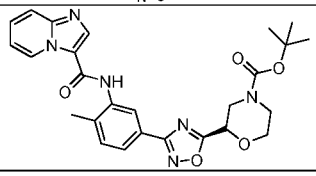
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F238		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.25 (s, 1 H), 9.64 – 9.61 (m, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 8.33 – 8.30 (m, 1 H), 8.10 (dd, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1 H), 4.40 – 4.33 (m, 2 H), 4.31 – 4.25 (m, 1 H), 4.22 – 4.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). MS *m/z* 501.43 $(M+1)^+$.	0.13
F239		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.45 (td, *J* = 1.2, 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.8, 1.2, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.18 (dt, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). MS *m/z* 489.2 $(M+1)^+$.	0.831
F240		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.249
F241		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 0.8, 9.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.38 – 4.33 (m, 2 H), 4.31 – 4.25 (m, 1 H), 4.21 – 4.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H). MS *m/z* 561.24 $(M+1)^+$.	0.115
F242		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.18 (s, 1 H), 9.29 (dd, *J* = 0.8, 7.2 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 – 7.43 (m, 1 H), 4.38 – 4.36 (m, 2 H), 4.31 – 4.24 (m, 1 H), 4.22 – 4.18 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H). MS *m/z* 451.15 $(M+1)^+$.	0.812

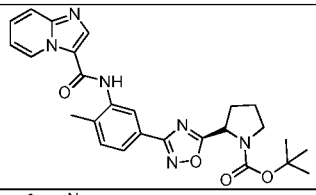
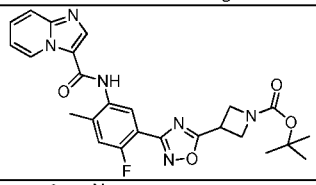
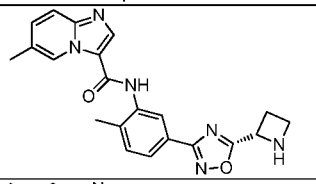
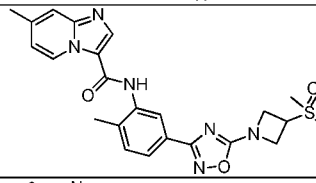
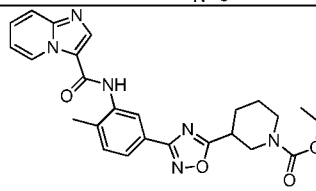
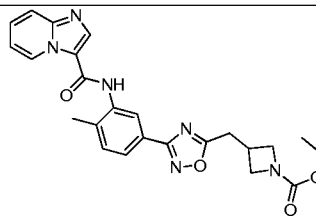
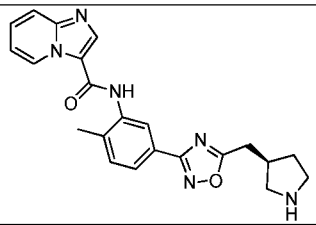
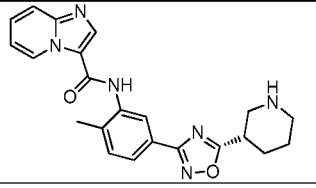
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F243		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.11 (s, 1 H), 9.50 – 9.47 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.10 – 8.09 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.86 – 7.82 (m, 2 H), 7.63 – 7.59 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.27 – 7.23 (m, 1 H), 4.54 – 4.44 (m, 3 H), 4.36 – 4.33 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H). MS m/z 453.17 $(M+1)^+$.	0.31
F244		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.16 (s, 1 H), 9.52 – 9.49 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.88 – 7.84 (m, 2 H), 7.68 – 7.63 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 – 7.27 (m, 1 H), 4.48 – 4.41 (m, 3 H), 4.27 – 4.24 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H). MS m/z 457.17 $(M+1)^+$.	0.176
F245		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 10.13 – 10.12 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1 H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s,3H). MS m/z 474.17 $(M+1)^+$.	0.178
F246		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.50 (s, 6H). MS m/z 490.20 $(M+1)^+$.	0.317
F247		MS m/z 505.1 $(M+1)^+$.	0.328
F248		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.51 – 9.48 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H),	0.132

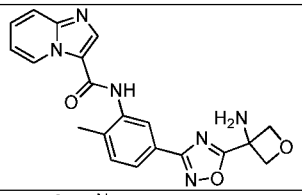
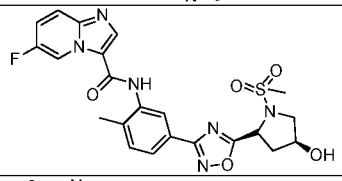
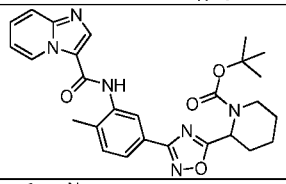
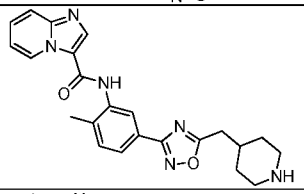
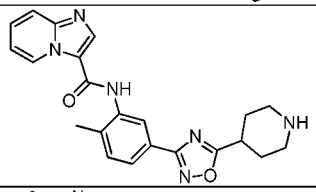
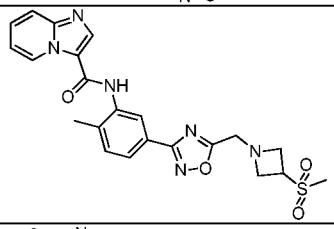
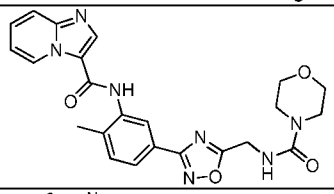
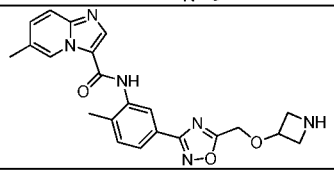
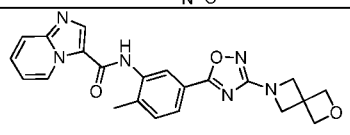
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 4.26 – 4.22 (m, 4H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 374.15 $(M+1)^+$.	
F249		MS *m/z* 447.1 $(M+1)^+$.	0.426
F250		MS *m/z* 518.1 $(M+1)^+$.	0.114
F251		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 10.15 (s, 1H), 9.51 –9.48 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.87 –7.82 (m, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 –7.26 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). MS *m/z* 404.16 $(M+1)^+$.	0.157
F252		MS *m/z* 498.7 $(M+1)^+$.	0.421
F253		MS *m/z* 543.7 $(M+1)^+$.	0.215
F254		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.33 –9.31 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.45 –4.38 (m, 3H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.42	0.111

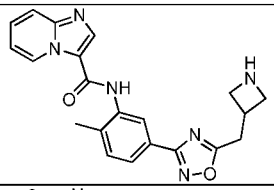
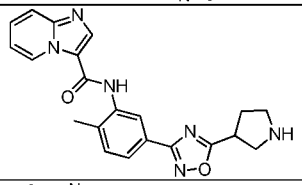
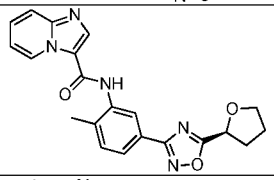
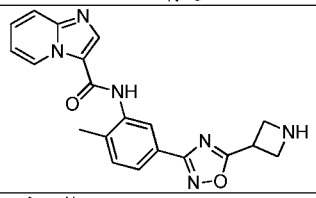
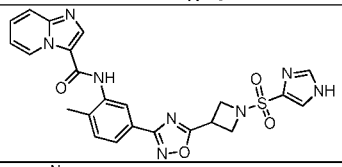
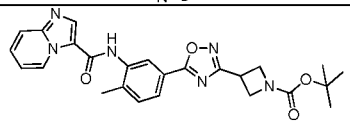
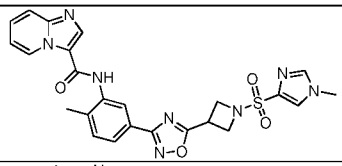
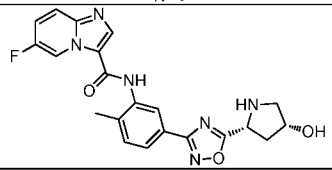
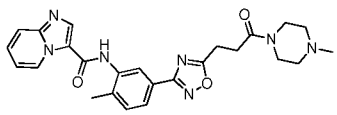
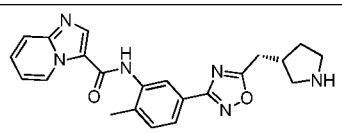
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
		(s, 3H), 2.33 (s, 3H). MS *m/z* 418.18 $(M+1)^+$.	
F255		^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) δ 9.94 (s, 1H), 9.32 –9.31 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 4.43 –4.38 (m, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.06 –4.00 (m, 3H), 3.70 –3.67 (m, 1H), 3.23 –3.16 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). MS *m/z* 473.18 $(M+1)^+$.	0.129
F256		MS *m/z* 494.2 $(M+1)^+$.	0.106
F257		MS *m/z* 501.14 $(M+1)^+$.	0.13
F258		MS *m/z* 552.24 $(M+1)^+$.	0.146
F259		MS *m/z* 483.15 $(M+1)^+$.	0.177

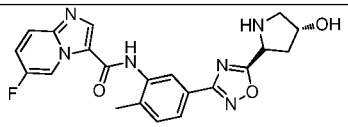
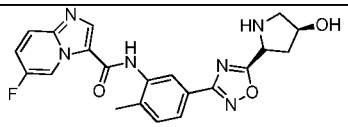
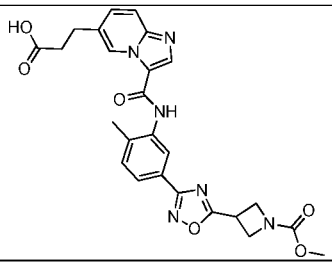
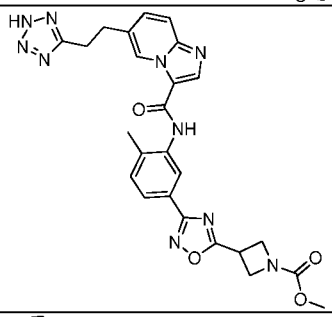
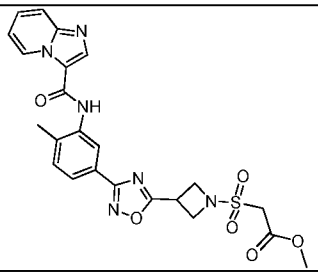
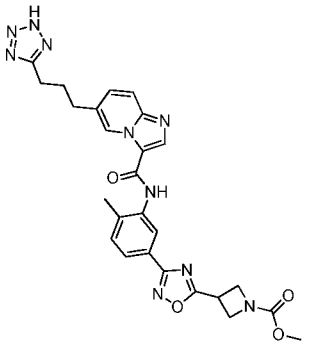
Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F260		MS *m/z* 420.17 $(M+1)^+$.	0.205
F261		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	0.291
F262		MS *m/z* 447.17 $(M+1)^+$.	0.309
F263		MS *m/z* 376.13 $(M+1)^+$.	0.35
F264		MS *m/z* 501.14 $(M+1)^+$.	0.438
F265		MS *m/z* 503.24 $(M+1)^+$.	0.505
F266		MS *m/z* 463.16 $(M+1)^+$.	0.523
F267		MS *m/z* 519.23 $(M+1)^+$.	0.65
F268		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	0.912

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F269		MS *m/z* 431.17 $(M+1)^+$.	1.012
F270		MS *m/z* 475.2 $(M+1)^+$.	1.038
F271		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.12
F272		MS *m/z* 501.13 $(M+1)^+$.	1.139
F273		MS *m/z* 501.13 $(M+1)^+$.	1.168
F274		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.204
F275		MS *m/z* 447.18 $(M+1)^+$.	1.233
F276		MS *m/z* 405.17 $(M+1)^+$.	1.243
F277		MS *m/z* 505.21 $(M+1)^+$.	1.247

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F278		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	1.278
F279		MS *m/z* 493.19 $(M+1)^+$.	1.284
F280		MS *m/z* 389.15 $(M+1)^+$.	1.309
F281		MS *m/z* 467.15 $(M+1)^+$.	1.373
F282		MS *m/z* 503.24 $(M+1)^+$.	1.6*
F283		MS *m/z* 489.22 $(M+1)^+$.	1.633
F284		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.649
F285		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	1.673

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F286		MS *m/z* 391.14 $(M+1)^+$.	1.681
F287		MS *m/z* 501.13 $(M+1)^+$.	1.681
F288		MS *m/z* 503.24 $(M+1)^+$.	1.78*
F289		MS *m/z* 417.19 $(M+1)^+$.	1.884
F290		MS *m/z* 403.19 $(M+1)^+$.	1.887
F291		MS *m/z* 467.15 $(M+1)^+$.	1.921
F292		MS *m/z* 462.18 $(M+1)^+$.	1.934
F293		MS *m/z* 419.17 $(M+1)^+$.	2.153
F294		MS *m/z* 417.17 $(M+1)^+$.	2.201

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F295		MS *m/z* 389.17 $(M+1)^+$.	2.203
F296		MS *m/z* 389.17 $(M+1)^+$.	2.443
F297		MS *m/z* 390.15 $(M+1)^+$.	2.79
F298		MS *m/z* 375.16 $(M+1)^+$.	2.857
F299		MS *m/z* 505.14 $(M+1)^+$.	3.52
F300		MS *m/z* 475.2 $(M+1)^+$.	3.56
F301		MS *m/z* 519.16 $(M+1)^+$.	3.97
F302		MS *m/z* 423.15 $(M+1)^+$.	4.33
F303		MS *m/z* 474.21 $(M+1)^+$.	4.64
F304		MS *m/z* 403.18 $(M+1)^+$.	5.23

Cmpd No.	Structure	Physical Data	c-kit (Mo7e) μM
F305		MS *m/z* 423.15 $(M+1)^+$.	8.08
F306		MS *m/z* 423.15 $(M+1)^+$.	8.37
F307		MS *m/z* 505.17 $(M+1)^+$.	>10
F308		MS *m/z* 529.21 $(M+1)^+$.	>10
F309		MS *m/z* 511.14 $(M+1)^+$.	>10
F310		MS *m/z* 543.21 $(M+1)^+$.	>10

***20% FBS instead of 1% FBS**

Assays

Compounds of Formula (I) and Formula (II) provided herein were assayed to measure their capacity to inhibit c-kit and PDGFR kinases using the appropriate assay described below: c-Kit inhibition was evaluated using the Mo7e cell proliferation assay, and PDGFR inhibition was evaluated using the Rat A10 cell proliferation assay and the Human TG/HA-VSMC cell proliferation assay.

Mo7e cell proliferation assay

The compounds of Table 1 and Table 2 were tested for inhibition of SCF dependent proliferation using human Mo7e cells which endogenously express c-kit in a 384 well format. Three-fold serially diluted test compounds (Cmax=10 mM) were evaluated for their antiproliferative activity of Mo7e cells stimulated with human recombinant SCF. After 48 hours of incubation at 37 °C, cell viability was measured by adding 25 uL of CellTiter Glo (Promega) to the cells and the luminescence was measured by a CLIPR CCD camera (Molecular Devices).

Rat A10 cell proliferation assay

Rat A10 cells (ATCC) were resuspended in DMEM supplemented with 1% FBS or 20% FBS and 10 ng/mL recombinant rat PDGF-BB at 20,000 cells/mL. The cells were aliquoted into 384 well plates at 50 µL/well and incubated for 4 hours at 37°C. 0.5 µL of test compound 3-fold serially diluted in DMSO was added to each well. The plates were returned to the incubator for a further 68 hours. 25 µL of CellTiter-Glo (Promega) was added to each well and the plates were incubated on the bench for 15 minutes. Luminescence was then read using a CLIPR CCD camera (Molecular Devices).

Human TG/HA-VSMC cell proliferation assay

Human TG/HA-VSMC cells (ATCC) were resuspended in DMEM supplemented with 1% FBS and 30 ng/mL recombinant human PDGF-BB at 60,000 cells/mL. The cells were aliquoted into 384 well plates at 50 µL/well and incubated for 4 hours at 37°C. 0.5 µL of test compound 3-fold serially diluted in DMSO was added to each well. The plates were returned to the incubator for a further 68 hours. 25 µL of CellTiter-Glo (Promega) was added to each well and the plates were incubated on the bench for 15 minutes. Luminescence was then read using a CLIPR CCD camera (Molecular Devices).

Certain Assay Results

Various compounds of Formula (I) and Formula (II) in free form or in pharmaceutically acceptable salt form, exhibit pharmacological properties, for example, as indicated by the tests described herein and presented in Table 1 and Table 2. The IC_{50} value is given as that concentration of the test compound in question that provoke a response halfway between the baseline and maximum responses. Certain compounds of

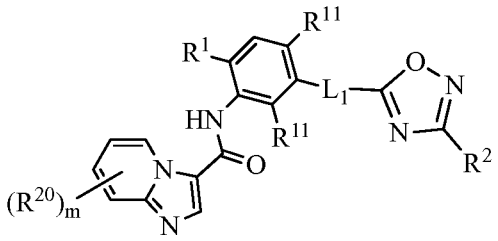
Formula (I) or Formula (II) having specific IC_{50} for c-kit inhibition values of less than or equal to 100 nM are listed in Table 1, while certain compounds of Formula (I) or Formula (II) having specific IC_{50} for c-kit inhibition values greater than 100 nM are listed in Table 2.

In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 1 μM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 500 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 200 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 100 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 50 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 25 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 10 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 5 nM. In other embodiments, compounds of Formula (I) or Formula (II) have IC_{50} values for c-kit inhibition in the range from 1 nM to 2.5 nM.

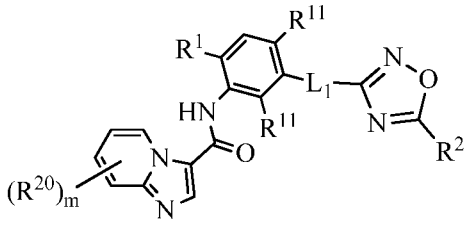
It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims.

WE CLAIM:

1. A compound of Formula (I) or Formula (II), or pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula (I)



Formula (II)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, -$(CR^9_2)_nOR^4$, -$C(O)R^4$, -$(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, -$(CR^9_2)_nR^{10}$, -$((CR^9_2)_nO)_tR^4$, -$(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, -$(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, -$C(=O)N(R^4)_2$, -OR^4, and -$(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_1 is a bond, -NH- or -C(O)NH-;

L_2 is -$(CR^9_2)_n$-, -CHR^6-, -$(CR^9_2)_nO$-, -NH-, -$(CR^9_2)_nC(=O)$-, -$C(=O)O(CR^9_2)_n$-, -$(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4$-, -$(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n$ -, -$(CR^9_2)_nNR^4C(=O)$-, or -$(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O$- ;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, -OR^4, -$C(=O)OR^4$, -$C(=O)R^4$, -$C(=O)R^7$, -$C(=O)OR^5$, -$(CR^9_2)_nOR^4$, -$O(CR^9_2)_nOR^4$, -$C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, -$N(R^4)_2$, -$C(=O)NR^4_2$, -$NR^4C(=O)OR^4$, -$NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, -$NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, -$NR^4S(=O)_2R^4$, -$N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, -$(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, -$S(=O)_2R^4$, -$S(=O)_2R^7$, -$S(=O)_2R^8$, -$S(=O)_2N(R^4)_2$, -$S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, -$S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane,

a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

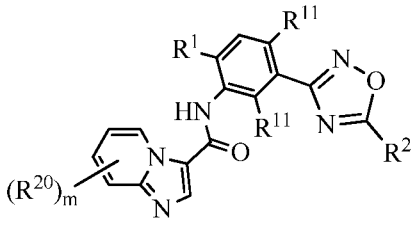
R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

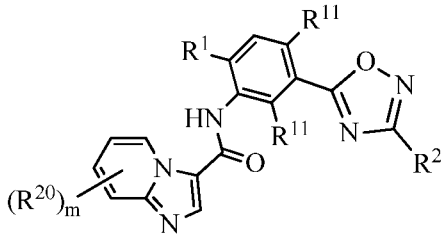
t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

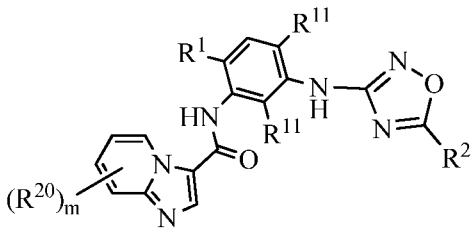
2. The compound of claim 1, wherein the compound is a compound of Formula (Ia), Formula (IIa), Formula (Ib) or Formula (IIb):



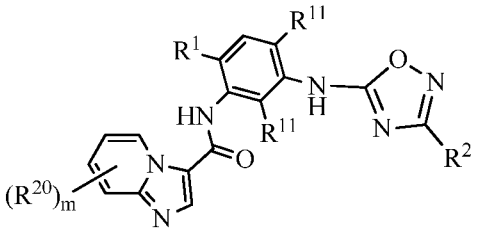
Formula (Ia)



Formula (IIa)



Formula (Ib)



Formula (IIb)

wherein:

m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-((CR^9_2)_nO)_tR^4$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$;

or m is 4 and R^{20} is deuterium;

R^1 is selected from C_1-C_6alkyl and halo;

each R^{11} is independently selected from H, halo and C_1-C_6alkyl;

L_2 is $-(CR^9_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(CR^9_2)_nO-$, -NH-, $-(CR^9_2)_nC(=O)-$, $-C(=O)O(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)(CR^9_2)_n-$, $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)-$, or $-(CR^9_2)_nNR^4C(=O)O-$;

R^2 is R^3 or L_2R^3;

R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4(CR^9_2)_nOR^4$, $-NR^4S(=O)_2R^4$, $-N(C(=O)OR^4)_2$, R^8, $-(CR^9_2)_nR^8$, deuterated C_1-C_6alkoxy, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, a spiro attached dioxolane, a spiro attached dioxolane which is substituted with C_1-C_6alkyl, a spiro attached dioxane, a spiro attached tetrahydrofuranly, a spiro attached oxetane, a spiro attached cyclobutanone, a spiro attached cyclobutanol, a C_1 alkyl bridge, an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms

independently selected from N, O and S and a 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, C_1-C_6haloalkyl, C_1-C_6haloalkoxy, -OR^4 and R^8;

each R^4 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^5 is an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl , an unsubstituted 5-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N or O or a C_3-C_8cycloalkyl substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl;

each R^6 is independently selected from -$NR^4C(O)OR^4$, -OR^4 and -$(CR^9_2)_nOR^4$;

each R^7 is independently selected from C_1-C_6haloalkyl;

R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, -$(C(R^9)_2)_nOR^4$, -$(C(R^9)_2)_nR^5$, -$(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, -$C(O)OR^4$ and -$S(O)_2R^4$;

each R^9 is independently selected from H and C_1-C_6alkyl;

R^{10} is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms

selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, an unsubstituted C_3-C_8cycloalkyl, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted phenyl, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, a substituted C_3-C_8cycloalkyl, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone and a pyrrolidin-2-one,

wherein the substituted phenyl, the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-2 heteroatoms independently selected from N, O and S, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, substituted C_3-C_8cycloalkyl and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl [Me], $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$ and $-S(O)_2R^4$;

t is 1, 2 or 3, and

each n is independently selected from 1, 2, 3 and 4.

3. The compound of claim 1or claim 2, wherein R^1 is selected from $-CH_3$ and F.

4. The compound of any one of claims 1 to 3, wherein R^1 is $-CH_3$.

5. The compound of any one of claims 1 to 4, wherein each R^{11} is independently selected from H, F and $-CH_3$.

6. The compound of any one of claims 1 to 5, wherein each R^{11} is H.

7. The compound of any one of claims 1 to 6, wherein R^3 is selected from an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O, a piperidinone, a oxazolidin-2-one, pyrrolidinone, a pyrrolidin-2-one and a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O,

wherein the substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^3 is substituted with 1-4 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, halo, -CN, C_1-C_6haloalkyl, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(=O)NR^4_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(CR^9_2)_nOR^4$, $-R^8$, $-(CR^9_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nOR^4$, $-S(=O)_2(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$ and a C_1 alkyl bridge.

8. The compound of any one of claims 1 to 7, wherein each R^4 is independently selected from H, methyl, ethyl, propyl, butyl, i-propyl and t-butyl.

9. The compound of any one of claims 1 to 8, wherein each R^5 is cyclopropyl, cyclopropyl substituted with a methyl or morpholinyl.

10. The compound of any one of claims 1 to 9, wherein each R^7 is independently selected from CH_2F, $-CHF_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ and $-CF_3$.

11. The compound of any one of claims 1 to 10, wherein each R^9 is independently selected from H, methyl and ethyl.

12. The compound of any one of claims 1 to 11, wherein R^8 is selected from an unsubstituted phenyl, unsubstituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N and O, an unsubstituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, an unsubstituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O, a substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N and O, a substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N, a substituted 4-6 membered heterocycloalkyl with 1-2 heteroatoms independently selected from N and O, and a tetrahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-3(5H)-one, wherein the substituted 5-6 membered heteroaryl with 1-3 heteroatoms independently selected from N and O, the substituted 5 membered heteroaryl with 1-4 heteroatoms selected from N and substituted 4-6 membered heterocycloalkyl of R^8 are substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl and $-C(=O)OR^4$.

13. The compound of any one of claims 1 to 12, wherein R^8 is selected from pyridinyl, pyrazolyl tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrimidinyl and oxadiazolyl, each of which is unsubstituted or substituted with 1-2 substituents independently selected from $-CH_3$ and $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

14. The compound of any one of claims 1 to 13, wherein R^3 is selected from azetidinyl, azetidin-1-yl, azetidin-2-yl, azetidin-3-yl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, oxetanyl, oxetan-2-yl, oxetan-3-yl, morpholinyl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl and morpholin-4-yl, each of which is unsubstituted or each of which is substituted with 1-4 substituents independently selected from $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, F, $-CF_3$, -CN, -OH, $-C(=O)CF_3$, $-OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$, $-C=(O)OCH_2CH_3$, -

$C(=O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, a C_1alkyl bridge, $-C(=O)OR^5$, $-S(=O)_2R^8$, $-(CR^9_2)_nR^8$ and R^8.

15. The compound of any one of claims 1 to 14, wherein:
R^3 is azetidinyl substituted with $-C(=O)OCH_3$.

16. The compound of any one of claims 1 to 15, wherein m is 1 and R^{20} is selected from H, halo, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6haloalkyl, deuterium, deuterated C_1-C_6alkyl, -CN, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(CR^9_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10}, $-(CR^9_2)_nR^{10}$, $-(CR^9_2)_nO(CR^9_2)_nR^7$, $-(CR^9_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$, and $-(CR^9_2)_nCN$.

17. The compound of any one of claims 1 to 16, wherein m is 1 R^{20} is selected from H, -D, -F, $-CH_3$, $-CF_3$, -CN, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, -OCH3, , $-CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CHF_2$,and $-CH_2OCH_2CH_2F$.

18. The compound of any one of claims 1 to 17, wherein m is 1 and R^{20} is $-CH_3$.

19. The compound of any one of claims 1 to 18, wherein m is 1 and R^{20} is H.

20. The compound of any one of claims 1 to 19, wherein:
R^{10} is selected from morpholinyl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazinyl, piperazin-1-yl, pyrazolyl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, triazolyl, 1H-1,2,3-triazol-4-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, thiazolyl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, imidazolyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, each of which is unsubstituted or each of which is substituted with 1-3 substituents independently selected from C_1-C_6alkyl, $-(CR^9_2)_nOR^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(O)OR^4$, $-(C(R^9)_2)_nR^5$ and $-S(=O)_2R^4$,
or R^{10} is selected from a oxazolidin-2-one and a pyrrolidin-2-one.

21. The compound of any one of claims 1 to 20, wherein:
R^{10} is selected from morpholinyl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazinyl, piperazin-1-yl, pyrazolyl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, triazolyl, 1H-1,2,3-triazol-4-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 1H-1,2,4-triazol-5-yl, thiazolyl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, imidazolyl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, each of which is unsubstituted or each of which is substituted with 1-3 substituents independently selected

from $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-S(O)_2CH_3$ and $-CH_2CH_2-R_5$.

22. The compound of any one of claims 1 to 15, wherein m is 4 and R^{20} is deuterium.

23. The compound of claim 1 selected from:

N-{5-[3-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{5-[3-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-methyl-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{5-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{5-[3-(4-fluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(oxolan-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(oxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl 2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate;

N-{5-[5-(5,5-difluorooxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(2S)-5,5-difluorooxan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(2R)-5,5-difluorooxan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

tert-butyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

N-{5-[5-(1-methanesulfonylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

N-(2-methyl-5-{5-[1-(propane-1-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(oxolan-2-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[1-(ethanesulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-methyl-5-{5-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(3,3-difluoroazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(1-sulfamoylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

tert-butyl (2S)-2-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

N-(5-{5-[(2S)-1-methanesulfonylazetidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl N-{3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]oxetan-3-yl}carbamate;

tert-butyl 3-[3-(4-fluoro-3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

N-(5-{5-[1-(ethanesulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[1-(butane-1-sulfonyl)azetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(2S)-4,4-difluoro-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl 4-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]piperidine-1-carboxylate;

N-{5-[5-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{5-[5-(4-methanesulfonylmorpholin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(2S)-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(2R)-4-methanesulfonylmorpholin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-[5-(5-{[(3S)-1-methanesulfonylpyrrolidin-3-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(3R)-1-methanesulfonylpiperidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl (2S)-2-{[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methyl}pyrrolidine-1-carboxylate;

N-[5-(5-{[(2S)-1-methanesulfonylpyrrolidin-2-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-methylphenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-methyl-5-{5-[(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[1-(difluoromethane)sulfonylazetidin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{2-methyl-5-[5-(oxan-2-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(4,4-difluoropiperidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-methyl-5-{5-[(2S)-1-(propane-2-sulfonyl)azetidin-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl 3-[3-(4-methyl-3-{pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

N-{2-methyl-5-[5-(oxan-3-ylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

ethyl 3-[3-(3-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-[3-(3-{7-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-[3-(3-{6-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

N-{5-[5-(1-methanesulfonyl-3-methylazetidin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

methyl 3-(3-{3-[6-(3-cyanopropyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-[3-(3-{6-methoxyimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-[3-(4-methyl-3-{7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-[3-(4-methyl-3-{6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-{3-[4-methyl-3-(7-{1-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-4-yl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-(3-{3-[6-(2-cyanoethyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-[3-(4-methyl-3-{6-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-(3-{3-[6-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;

N-(2-methyl-5-{[5-(oxan-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]amino}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-methyl-5-{[5-(oxan-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]amino}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-[2-methyl-5-({5-[(2R)-oxolan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}amino)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-[2-methyl-5-({5-[(2S)-oxolan-2-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}amino)phenyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
methyl 3-(3-{4-methyl-3-[7-(3-oxobutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;
methyl 3-(3-{3-[7-(3-hydroxy-3-methylbutyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]-4-methylphenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;
N-{2-methyl-5-[3-(morpholin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
methyl 3-[3-(4-methyl-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
N-{5-[5-(azetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
methyl 3-[3-(5-{imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-2,4-dimethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
methyl 3-[3-(4-methyl-3-{7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
7-fluoro-N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-ylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
6-methyl-N-{2-methyl-5-[5-(oxan-4-ylamino)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
methyl 3-(3-{4-methyl-3-[6-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido]phenyl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)azetidine-1-carboxylate;
methyl 3-[3-(4-methyl-3-{6-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
N-(5-{5-[3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)azetidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-{5-[5-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-fluoroimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-{5-[5-(3-hydroxy-3-methylazetidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-{5-[5-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-{5-[5-(4-fluoropiperidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-methyl-N-{2-methyl-5-[5-(morpholin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]phenyl}imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-{5-[5-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-methylphenyl}-7-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-methyl-N-(2-methyl-5-{5-[3-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-methyl-5-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl}phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
methyl 3-[3-(3-{6-[(2,2-difluoroethoxy)methyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
methyl 3-[3-(3-{6-[(2-fluoroethoxy)methyl]imidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
methyl 3-[3-(3-{7-hydrogenioimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate;
methyl 3-[3-(3-{6-hydrogenioimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}-4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate, and
N-(5-{5-[(3-cyanoazetidin-1-yl)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-methylphenyl)-6-(2,4-dimethyl-1,3-thiazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide.

24. The compound of claim 1 selected from methyl 3-[3-(4-methyl-3-{5,6,7,8-tetradeuteroimidazo[1,2-a]pyridine-3-amido}phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]azetidine-1-carboxylate.

25. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount a compound of any one of claims 1 to 24 and a pharmaceutically acceptable carrier.

26. A medicament for treating a disease mediated by a kinase in a patient in need therof, wherein the medicaments comprises a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 24, the kinase is selected from c-kit, PDGFRα, and PDGFRβ, and the disease is a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or primary pulmonary hypertension (PPH).

27. The medicament of claim 26, wherein the disease is asthma, allergic rhinitis, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), uticaria, dermatosis, type I diabetes or type II diabetes.

28. Use of a compound of any one of claims 1 to 24 in the manufacture of a medicament for treating a disease or disorder in a patient where modulation of a kinase is implicated, wherein the kinase is selected from c-kit, PDGFRα and PDGFRβ.

29. A method for treating a disease or disorder where modulation of a kinase is implicated, wherein the method comprises administering to a system or subject in need of such treatment an effective amount of a compound of any one of claims 1 to 24, wherein the kinase is selected from c-kit, PDGFRα and PDGFRβ.

30. The method of claim 29, wherein the disease is a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) or primary pulmonary hypertension (PPH).

31. The method of claim 30, wherein the disease is asthma, allergic rhinitis, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), uticaria, dermatosis, type I diabetes or type II diabetes.

32. A method for modulating kinase activity, comprising administering to a system or a subject in need thereof, a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1 to 24 or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, wherein the kinase is c-kit, PDGFRα and PDGFRβ.

33. A compound any one of claims 1 to 24 for use in treating a disease mediated by c-kit, PDGFRα, PDGFRβ or combination thereof, wherein the disease is selected from a mast-cell associated disease, a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), an autoimmune disorder, a metabolic disease, a fibrosis disease, a dermatological disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) and primary pulmonary hypertension (PPH).

34. The compound of claim 33, wherein the disease is asthma, allergic rhinitis, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac

fibrosis, scleroderma, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), uticaria, dermatosis, type I diabetes or type II diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/052802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00 A61P17/00 A61P11/00
A61P29/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, 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 2008/058037 A1 (IRM LLC; NOVARTIS AG [CH]; CHIANELLI DONATELLA [US]; LI XIAOLIN [US];) 15 May 2008 (2008-05-15) claims 1, 7-15, 18, 20, 25; examples A-15 -----	1-34
A	US 2007/072862 A1 (DIMAURO ERIN F [US] ET AL) 29 March 2007 (2007-03-29) claims 1, 29, 34-38; example 100 -----	1-34
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 March 2010 (2010-03-14), XP002685990, Database accession no. 1209616-10-3 N-[3-[6-[(4-morpholinyl)-3-pyridazinyl]phenyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide -----	1-34

☐ 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 application or patent 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
26 October 2012	08/11/2012

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	Sáez Díaz, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/052802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008058037 A1	15-05-2008	AU 2007317349 A1	15-05-2008
		CA 2668190 A1	15-05-2008
		CN 101622244 A	06-01-2010
		CO 6241115 A2	20-01-2011
		CR 10755 A	04-06-2009
		EA 200970447 A1	30-10-2009
		EC SP099378 A	31-07-2009
		EP 2079729 A1	22-07-2009
		JP 2010509349 A	25-03-2010
		KR 20090075889 A	09-07-2009
		KR 20120049397 A	16-05-2012
		MA 30906 B1	02-11-2009
		RU 2009120882 A	10-12-2010
		SM AP200900031 A	14-07-2009
		US 2010048539 A1	25-02-2010
		WO 2008058037 A1	15-05-2008
US 2007072862 A1	29-03-2007	AR 056032 A1	12-09-2007
		AU 2006279372 A1	22-02-2007
		CA 2618393 A1	22-02-2007
		CA 2750864 A1	22-02-2007
		EP 1928844 A2	11-06-2008
		TW 200800210 A	01-01-2008
		US 2007072862 A1	29-03-2007
		US 2010234373 A1	16-09-2010
		WO 2007022380 A2	22-02-2007

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54748-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/052802	International filing date *(day/month/year)* 29/08/2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 01/09/2011
Applicant IRM LLC		

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 4 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)

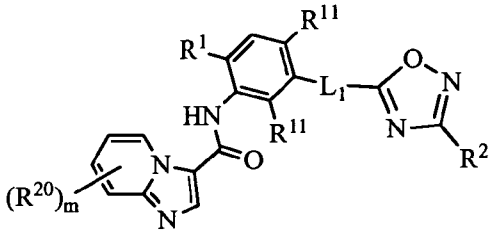
4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2, 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

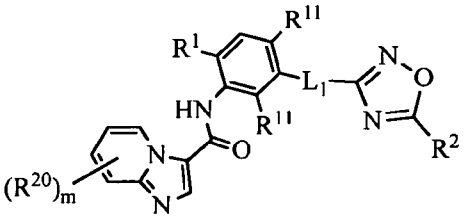
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because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

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS c-Kit KINASE INHIBITORS
The invention provides compounds of formulae (I) and (II) and pharmaceutical compositions thereof, which are useful as protein kinase inhibitors, as well as methods for using such compounds to treat, ameliorate or prevent a condition associated with abnormal or deregulated kinase activity. In some embodiments, the invention provides methods for using such compounds to treat, ameliorate or prevent diseases or disorders that involve abnormal activation of c-kit or c-kit and PDGFR (PDGFRa, PDGFRp) kinases.



Formula (I)



Formula (II)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/052802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P3/00 A61P17/00 A61P11/00
A61P29/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, 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 2008/058037 A1 (IRM LLC; NOVARTIS AG [CH]; CHIANELLI DONATELLA [US]; LI XIAOLIN [US];) 15 May 2008 (2008-05-15) claims 1, 7-15, 18, 20, 25; examples A-15 -----	1-34
A	US 2007/072862 A1 (DIMAURO ERIN F [US] ET AL) 29 March 2007 (2007-03-29) claims 1, 29, 34-38; example 100 -----	1-34
A	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 March 2010 (2010-03-14), XP002685990, Database accession no. 1209616-10-3 N-[3-[6-[(4-morpholinyl)-3-pyridazinyl]phenyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide -----	1-34

☐ 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 application or patent 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
26 October 2012	08/11/2012

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	Sáez Díaz, R

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/052802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008058037 A1	15-05-2008	AU 2007317349 A1	15-05-2008
		CA 2668190 A1	15-05-2008
		CN 101622244 A	06-01-2010
		CO 6241115 A2	20-01-2011
		CR 10755 A	04-06-2009
		EA 200970447 A1	30-10-2009
		EC SP099378 A	31-07-2009
		EP 2079729 A1	22-07-2009
		JP 2010509349 A	25-03-2010
		KR 20090075889 A	09-07-2009
		KR 20120049397 A	16-05-2012
		MA 30906 B1	02-11-2009
		RU 2009120882 A	10-12-2010
		SM AP200900031 A	14-07-2009
		US 2010048539 A1	25-02-2010
		WO 2008058037 A1	15-05-2008
US 2007072862 A1	29-03-2007	AR 056032 A1	12-09-2007
		AU 2006279372 A1	22-02-2007
		CA 2618393 A1	22-02-2007
		CA 2750864 A1	22-02-2007
		EP 1928844 A2	11-06-2008
		TW 200800210 A	01-01-2008
		US 2007072862 A1	29-03-2007
		US 2010234373 A1	16-09-2010
		WO 2007022380 A2	22-02-2007