Industri
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-043406- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 16:35:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8 7

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: Derivados de Heterociclos Bicíclicos para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

SOLICITANTE: NOVARTIS AG, y IRM LLC.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel, Zuisa.
131 Front Street,PO Box HM 2899, Hamilton HM LX (BM).

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de febrero de 2014

P2014/000033

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-043406- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:35:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2014/000033**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: **NOVARTIS AG y IRM LLC.**
Dirección: **(1)** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(2)131 Front Street,PO Box HM 2899, Hamilton HM LX (BM).
Nacionalidad o Domicilio: **(1)** Suiza
(2) Bermuda

Lugar de Constitución: Suiza
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/IB2012/054501 Fecha Agosto 31, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/030802 Fecha Marzo 07, 2013

(6)

Título (54) **Derivados de Heterociclos Bicíclicos para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/4162, A61K 31/4188, A61P 9/12

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 1, 2011	61/530,049
US	Agosto 6, 2012	61/680,119

(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/IB2012/054501

Ian BRUCE
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Sylvie CHAMOIN
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francés

Stephen Paul COLLINGWOOD
Horsham Research Centre
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Pascal FURET
Werk Klybeck,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: francés

Vikki FURMINGER
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Sarah LEWIS
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionaliad: Británica

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

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

Alex Michael SAUNDERS
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Duncan SHAW
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionaliad: Británica

Lilya SVIRIDENKO
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Christopher THOMSON
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

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

Diana JANUS
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Ryan WEST
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

5

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0022856

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. 14-043406- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 16:35:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6 7

6

FC
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/ ____/ ____/ AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2014 2 28	4

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

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	14- 43406-	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***
X	CD
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 7 ARCHIVOS:

7 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (6)

Jal

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-043406- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:35:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO** ☐

- ☐ 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 ☐

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 **P2014/000033**

SOLICITUD DE:

1

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **NOVARTIS AG y IRM LLC.**
Dirección: **(1)** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(2)131 Front Street,PO Box HM 2899, Hamilton HM LX (BM).
Nacionalidad o Domicilio: **(1)** Suiza
(2) Bermuda

Lugar de Constitución: Suiza

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/IB2012/054501 Fecha Agosto 31, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/030802 Fecha Marzo 07, 2013

6

Título (54) **Derivados de Heterociclos Bicíclicos para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar**

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, A61K 31/4162, A61K 31/4188, A61P 9/12

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Septiembre 1, 2011	61/530,049
US	Agosto 6, 2012	61/680,119

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.
- [ ] 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/IB2012/054501

Ian BRUCE
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Sylvie CHAMOIN
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francés

Stephen Paul COLLINGWOOD
Horsham Research Centre
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Pascal FURET
Werk Klybeck,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: francés

Vikki FURMINGER
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Sarah LEWIS
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionaliad: Británica

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

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

Alex Michael SAUNDERS
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Duncan SHAW
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionaliad: Británica

Lilya SVIRIDENKO
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Christopher THOMSON
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

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

Diana JANUS
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

Ryan WEST
Horsham Research Centre,
Wimblehurst Road,
Horsham Sussex RH12 5AB
Reino Unido
Nacionalidad: Británica

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

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

(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 2013/030802 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2012/054501

(22) International Filing Date:
31 August 2012 (31.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

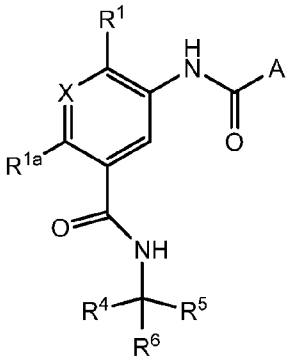
(30) Priority Data:
61/530,049 1 September 2011 (01.09.2011) US
61/680,119 6 August 2012 (06.08.2012) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). **IRM LLC** [US/US]; a Delaware Limited Liability Company, 131 Front Street, PO Box HM 2899, Hamilton HM LX (BM).

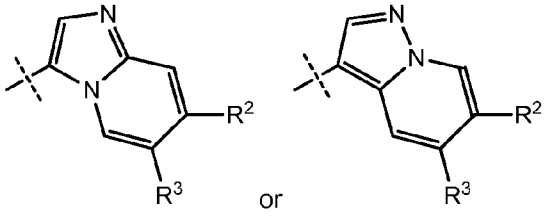
(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BRUCE, Ian** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **CHAMOIN, Sylvie** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **COLLINGWOOD, Stephen Paul** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **FURET, Pascal** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Werk Klybeck, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **FURMINGER, Vikki** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **LEWIS, Sarah** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **LOREN, Jon Christopher** [US/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF), 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **MOLTENI, Valentina** [US/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF), 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **SAUNDERS, Alex Michael** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **SHAW, Duncan** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB).

[Continued on next page]

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION



(I)



(57) Abstract: Bicyclic heterocyclic derivatives of formula (I) useful in inhibiting PDGF receptor mediated biological activity. Wherein A is and R1, R1a, R2, R3, R4, R5, R6 and X are as defined herein.

WO 2013/030802 A1

SVIRIDENKO, Lilya [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **THOMSON, Christopher** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **YEH, Vince** [CA/US]; Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation (GNF), 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, California 92121 (US). **JANUS, Diana** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB). **WEST, Ryan** [GB/GB]; Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham Sussex RH12 5AB (GB).

(74) **Agent**: **MUELLER, Philippe**; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(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).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

Bicyclic Heterocycle Derivatives for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to bicyclic heterocycle derivatives, their preparation, their use as pharmaceuticals and pharmaceutical compositions containing them. More particularly the present invention relates to their use in inhibiting PDGF receptor mediated biological activity.

BACKGROUND

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.

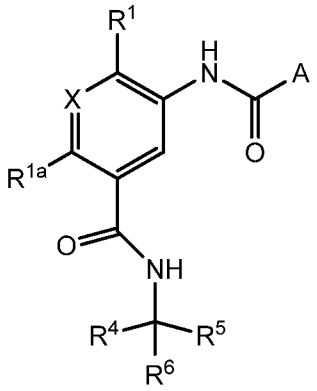
The agents of the invention act as inhibitors of PDGFR kinase, c-Kit kinase and related receptor and non-receptor tyrosine kinases. PDGFR is activated by binding of the growth factor PDGF to the extracellular portion of the receptor. Upon activation PDGFR phosphorylates many substrate proteins and controls a wide variety of cellular functions including proliferation and migration. PDGFR mediates these effects on multiple cell types including those of the mesenchymal lineage, fibroblasts,

vascular smooth muscles cells and pericytes.

PDGFR kinase inhibition is expected to be a useful target for the treatment of various cardiovascular, pulmonary, tissue remodelling and hypertrophic disorders, many cancers and other indications in which PDGF driven functional responses contribute to pathology, including PAH. PDGFR, PDGFR ligands and activated, phosphorylated PDGFR is found in the proliferating smooth muscle cells that comprise the lesions in the pulmonary vasculature of PAH patients and animal models of PAH. Furthermore, the tyrosine kinase inhibitor Gleevec® has been shown to be efficacious in the treatment of PAH clinically and in pre-clinical PAH models. Other targets inhibited by the agents of the invention may contribute to the efficacy of the agents in PAH, asthma and other indications. For example, c-kit inhibition contributes to the depletion of mast cells and is beneficial in the treatment of preclinical models of asthma.

SUMMARY OF THE INVENTION

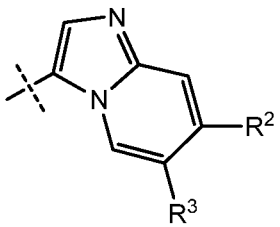
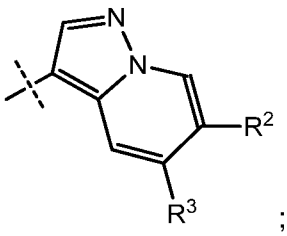
In a first aspect of the invention, Embodiment 1, we provide a compound of formula (I);



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein,

A is  or  ;

R^1 is C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; CN; or halogen;

R^{1a} is H, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

X is N or CH;

R^2 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^3 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, $-NR^9R^{11}$, or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

each Z^a is independently OH; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; -O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, CN or $-NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, $-CO_2R^{19a}$, $-NR^{19a}R^{21a}$ or C_1-C_4 alkoxy; $-NR^{18a}C(O)R^{21a}$; $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$; $-NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; $-NR^{19a}R^{21a}$; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)OR^{18a}$; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the aryl and heterocyclyl are each optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^4 is H, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

R^5 is H, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

R^6 is selected from C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl; C_1-C_8alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; $-NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl; -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; and -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; wherein the -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z is independently selected from OH; (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; O-C_6 aryl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH, CN or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH, -CO_2R^{18}, -$NR^{19}R^{21}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{18}C(O)R^{19}$; -$C(O)NR^{19}R^{21}$; -$NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$; -$NR^{19}R^{21}$; (C_0-C_4 alkyl)-$C(O)OR^{19}$; (C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19}$; oxo; CN; NO_2; halogen and (C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; and wherein the aryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^9 and R^{11} are each independently selected from H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; or

R^9 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl, 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy;

R^{15} is selected from H; C_1-C_8 alkyl; C_1-C_8 haloalkyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; (-C_1-C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl group; wherein the cycloalkyl, aryl and heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^{18a} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; or

R^{19a} and R^{21a} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered

heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by a substituent selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and C_1-C_6 alkoxy.

DEFINITIONS

For purposes of interpreting this specification, the following definitions will apply and whenever appropriate, terms used in the singular will also include the plural and vice versa.

As used herein, the term “alkyl” refers to a fully saturated branched or unbranched hydrocarbon moiety having up to 20 carbon atoms. Unless otherwise provided, alkyl refers to hydrocarbon moieties having 1 to 8 carbon atoms, 1 to 6 carbon atoms, or 1 to 4 carbon atoms. Representative examples of alkyl include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2- dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl, or *n*-octyl.

As used herein, the term “alkoxy” refers to alkyl-O-, wherein alkyl is defined herein above. Representative examples of alkoxy include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, cyclopropyloxy-

, cyclohexyloxy- and the like. Typically, alkoxy groups have about 1-6, more preferably about 1-4 carbons.

As used herein, the term “haloalkyl” refers to an alkyl as defined herein that is substituted by one or more halo groups as defined herein. The haloalkyl can be monohaloalkyl, dihaloalkyl or polyhaloalkyl including perhaloalkyl. 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. Typically the polyhaloalkyl contains up to 12, or 10, or 8, or 6, or 5, or 4, or 3, or 2 halo groups. Non-limiting examples of haloalkyl include fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, difluorochloromethyl, dichlorofluoromethyl, difluoroethyl, difluoropropyl, dichloroethyl and dichloropropyl. A perhaloalkyl refers to an alkyl having all hydrogen atoms replaced with halo atoms.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated or unsaturated monocyclic, bicyclic or tricyclic hydrocarbon groups of 3-10 carbon atoms. Unless otherwise provided, cycloalkyl refers to cyclic hydrocarbon groups having between 3 and 10 ring carbon atoms or between 3 and 8 ring carbon atoms. Exemplary monocyclic hydrocarbon groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl or cyclohexenyl. Exemplary bicyclic hydrocarbon groups include bornyl, indyl, hexahydroindyl, tetrahydronaphthyl, decahydronaphthyl, bicyclo[2.1.1]hexyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, bicyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]heptyl, or bicyclo[2.2.2]octyl.

The term “C_{2-8} alkynyl” as used herein refers to a linear or branched saturated hydrocarbon group containing from 2 to 8 carbon atoms that contains at least one carbon to carbon triple bond. Examples of such groups include ethynyl, propynyl, butynyl and pentynyl.

The term "aryl" refers to an aromatic hydrocarbon group having 6-14 carbon atoms in the ring portion. Typically, aryl is monocyclic or bicyclic aryl having 6-14 carbon atoms and includes one aromatic ring fused to one non-aromatic hydrocarbon ring. Non-limiting examples include phenyl, indane, naphthyl or tetrahydronaphthyl.

As used herein, the term “aryloxy” refers to both an --O-aryl and an --O-heteroaryl group, wherein aryl and heteroaryl are defined herein.

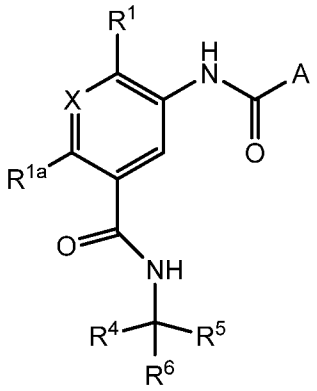
As used herein, the term “4- to 8-Membered heterocyclyl”, “5- to 6- membered heterocyclyl”, “3- to 10-membered heterocyclyl”, “3- to 14-membered heterocyclyl”, “4- to 14-membered heterocyclyl” and “5- to 14-membered heterocyclyl”, refers, respectively, to 4- to 8-membered, 5- to 6-membered, 3- to 10-membered, 3- to 14-membered, 4- to 14-membered and 5- to 14-membered heterocyclic rings containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulphur, which may be saturated, partially saturated or unsaturated (aromatic). The heterocyclyl includes single ring groups, fused ring groups and bridged groups. Examples of such heterocyclyl include, but are not limited to, furan, pyrrole, pyrrolidine, pyrazole, imidazole, triazole, isotriazole, tetrazole, thiadiazole, isothiazole, oxadiazole, pyridine, piperidine, pyrazine, oxazole, isoxazole, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, piperazine, pyrrolidine, pyrrolidinone, morpholine, triazine, oxazine, tetrahyrofuran, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, 1,4-oxathiane, indazole, quinoline, indazole, indole, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octane, 2,3-dihydrobenzofuran or thiazole.

"Heteroaryl" is a subset of heterocyclyl, wherein "heteroaryl" are completely unsaturated (aromatic). Examples of such groups are pyridine and pyrazine.

As used herein, the term “halogen” or “halo” refers to fluoro, chloro, bromo, and iodo.

Various 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.

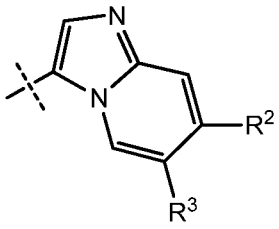
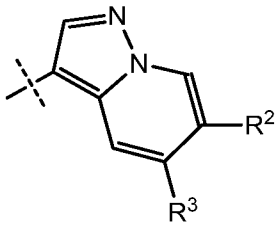
Embodiment 2: A compound of formula (I);



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein,

A is  or  ;

R^1 is C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; CN; or halogen;

R^{1a} is H, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

X is N or CH;

R^2 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^3 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, $-NR^9R^{11}$, or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the

cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

each Z^a is independently OH; (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, CN or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, -CO_2R^{19a}, -$NR^{19a}R^{21a}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{18a}C(O)R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{19a}R^{21a}$; -($C_0$-$C_4$ alkyl)-$C(O)OR^{18a}$; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; or –O-(4 to 6 membered heterocyclyl); wherein the (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl, O-C_6 aryl, -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl and –O-(4 to 6 membered heterocyclyl) are each optionally substituted by OH, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^4 is H;

R^5 is H, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

R^6 is selected from C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_8 haloalkyl; -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl; C_1-C_8alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -$NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl; and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z is independently selected from (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; O-C_6 aryl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_6 alkoxy, CN or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more -$NR^{19}R^{21}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{19}R^{21}$; (C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19}$; CN; halogen and (C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; and wherein the aryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^9 and R^{11} are each independently selected from H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; or

R^9 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl, 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one

or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy;

R^{15} is selected from H; C_1-C_8 alkyl; C_1-C_8 haloalkyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; (-C_1-C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl group; wherein the C_3-C_{10} cycloalkyl, (-C_1-C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^{18a} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy,- $NR^{22}R^{23,}$, or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; or

R^{19a} and R^{21a} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl;- (C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and -C(O)C_1-C_6 alkyl; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by a substituent selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and C_1-C_6 alkoxy; and

R^{22} and R^{23} are each independently H or C_1-C_6 alkyl.

Embodiment 3: A compound of formula (I), according to Embodiment 1 or Embodiment 2, wherein R^1 is C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CN or halogen.

Embodiment 4: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^1 is C_1-C_4 alkyl or halogen.

Embodiment 5: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^1 is methyl or halogen.

Embodiment 6: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^1 is methyl or F.

Embodiment 7: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{1a} is H, methyl or F; particularly R^{1a} is H.

Embodiment 8: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein X is N.

Embodiment 9: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 7, wherein X is CH.

Embodiment 10: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^2 is H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11}or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; C_2-C_6 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_6 cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 11: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11}or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkyl; C_2-C_6 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11}, or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_6 cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_6

cycloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; $-(C_0$-C_4 alkyl$)-NR^9R^{11}$; $-(C_0$-C_4 alkyl$)-CO_2R^{15}$; $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-$C(O)NR^{19}R^{11}$; $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-C_6-C_{14}aryl; or $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the C_3-C_6cycloalkyl, $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-C_6-C_{14}aryl and $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 12: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or $-NR^9R^{11}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; $-(C_0$-C_4 alkyl$)-NR^9R^{11}$; $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-$C(O)NR^9R^{11}$; phenyl; or $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 13: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment,wherein R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or $-NH_2$; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more $-NR^9R^{11}$ or OH; F; Br; $-(C_1$-C_2 alkyl$)-NR^9R^{11}$; $-C(O)NR^9R^{11}$; phenyl; or $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

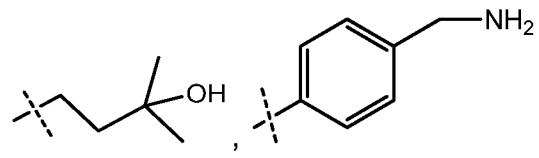
Embodiment 14: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment,wherein R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or $-NH_2$; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by $-NR^9R^{11}$; F; Br; $-(C_1$-C_2 alkyl$)-NR^9R^{11}$; $-C(O)NR^9R^{11}$; phenyl; or $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 15: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment,wherein R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by $-NR^9R^{11}$; F; Br; $-C(O)NHR^{11}$; phenyl; or $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and $-(C_0$-C_4 alkyl$)$-5 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

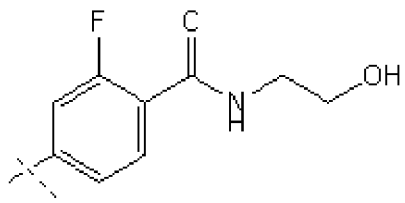
Embodiment 16: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^2 is phenyl or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl, each optionally substituted by one, two or three Z^a substituents.

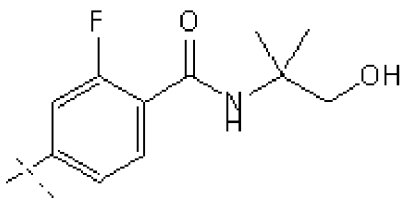
Embodiment 17: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^2 is phenyl or 5- or 6-membered heterocyclyl, each optionally substituted by one, two or three Z^a substituents.

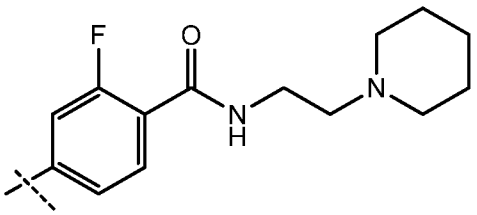
Embodiment 18: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 15, wherein R^2 is H, F, Br,

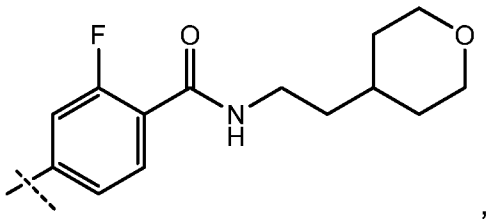


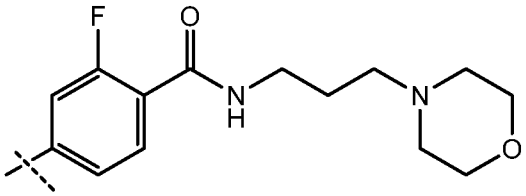
,

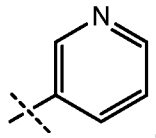
,


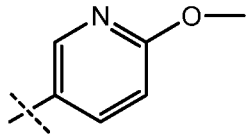
,


,


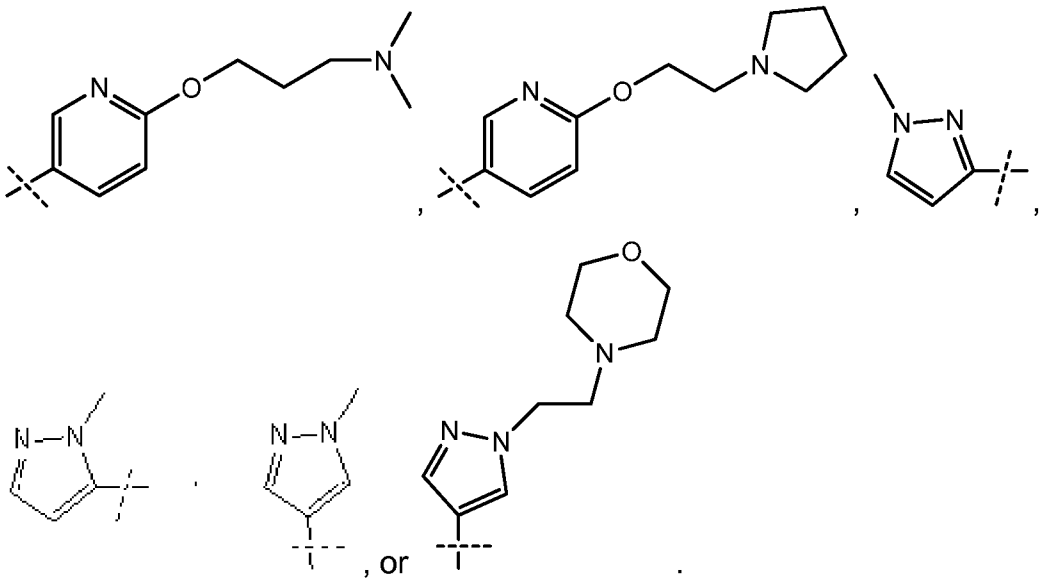
,


,


,


,


,



Embodiment 19: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^3 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11}or C_1-C_4alkoxy; C_1-C_4 haloalkyl; C_2-C_6 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4alkoxy; C_3-C_6 cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; -C_1-C_4alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the C_3-C_6 cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 20: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^3 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or -NR^9R^{11}; C_1-C_4 haloalkyl; C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_4alkoxy optionally substituted by one or more halogen or -NR^9R^{11}; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^{19}R^{21}$; phenyl; or -5 to 6 membered heterocyclyl, wherein the C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl and 5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 21: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^3 is H; C_1-C_4 alkyl; -C_1-C_4alkoxy; OH; CN; halogen; -$C(O)NR^9R^{11}$; phenyl or -5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and 5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents.

Embodiment 22: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^3 is H; C_1-C_4 alkyl; -C_1-C_4 alkoxy; halogen or -$C(O)NR^9R^{11}$.

Embodiment 23: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^3 is H.

Embodiment 24: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^4 is H.

Embodiment 25: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^5 is H, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl.

Embodiment 26: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^5 is H or methyl.

Embodiment 27: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^5 is H.

Embodiment 28: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^4 is H and R^5 is H.

Embodiment 29: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -$NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 30: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -$NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{10}aryl or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 31: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy; -(C_0-

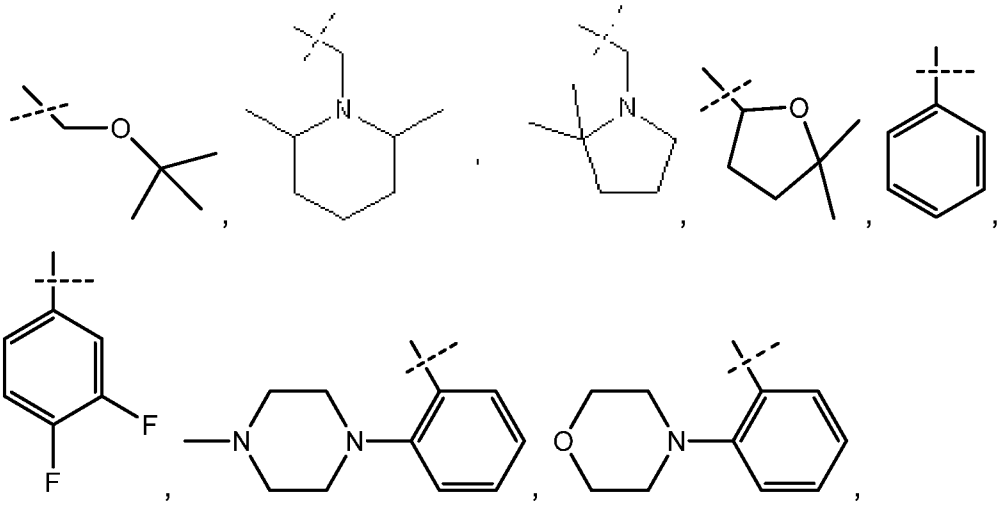
C_2alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy; -C_6-C_{10}aryl or -(C_0-C_2 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_2alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_2 alkyl)-C_6-C_{10}aryl and -(C_0-C_2alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

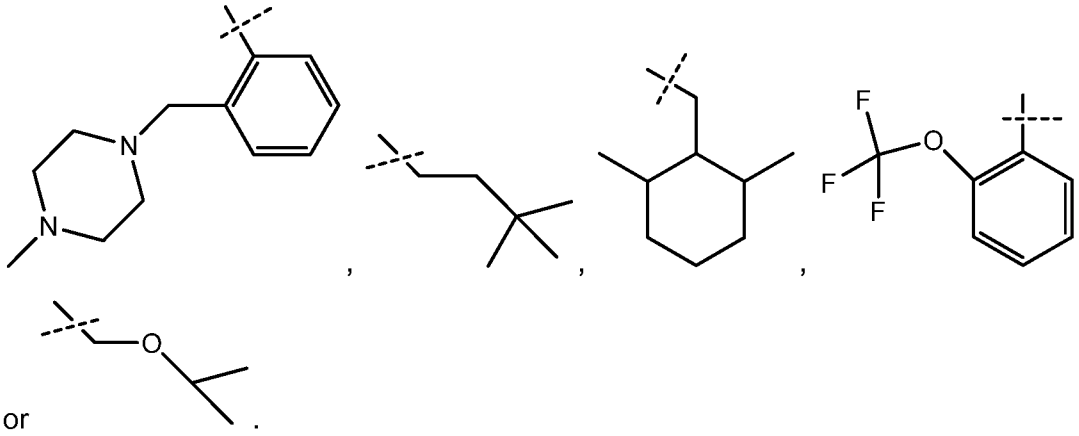
Embodiment 32: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy; -(C_0-C_1alkyl)-cyclohexyl; phenyl or -(C_0-C_1 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_1alkyl)-cyclohexyl, phenyl and -(C_0-C_1 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 33: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 30,wherein R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; phenyl; C_1-C_4 haloalkyl; tetrahydrofuran; pyrrolidine, -CH_2-pyrrolidine or -CH_2-piperidine; wherein phenyl, tetrahydrofuran, pyrrolidine, -CH_2-pyrrolidine and -CH_2-piperidine are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 34: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 30, wherein R^6 is -(C_0-C_2 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl, optionally substituted by one, two or three Z substituents.

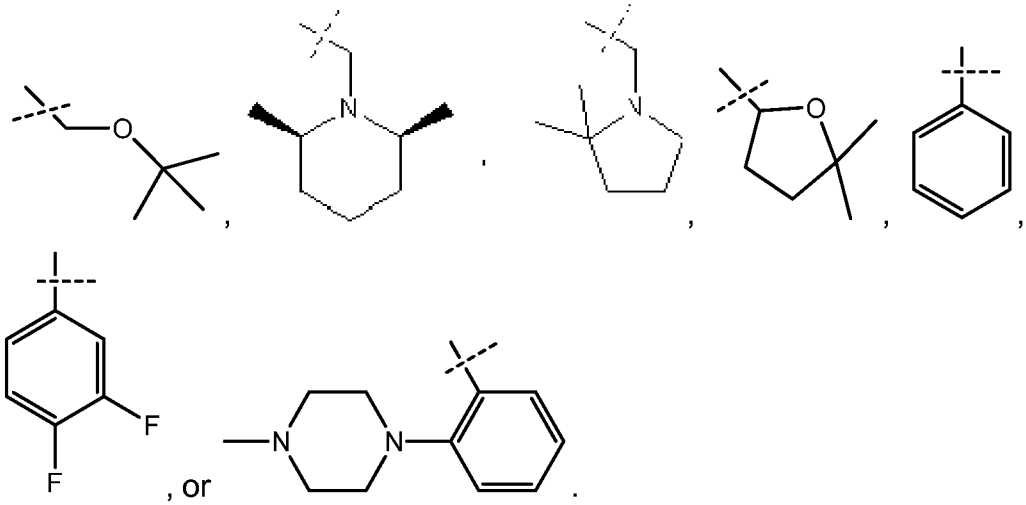
Embodiment 35: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 30, wherein R^6 is





or .

Embodiment 36: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 30, wherein R^6 is



, or .

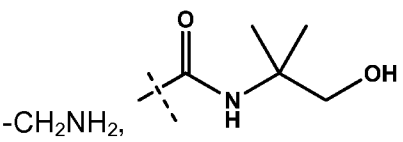
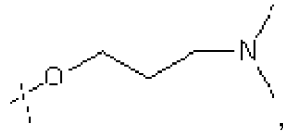
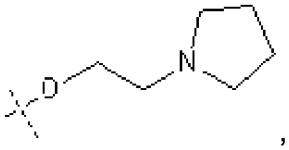
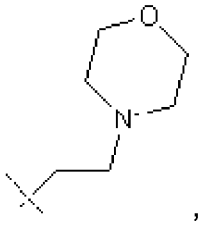
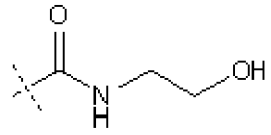
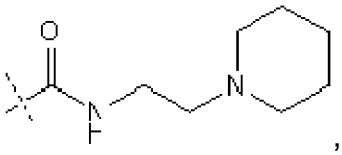
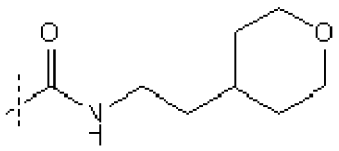
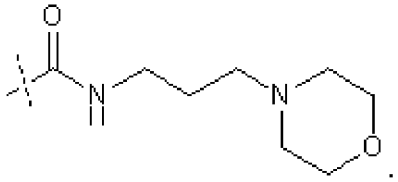
Embodiment 37: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein each Z^a is independently OH; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; -O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, CN or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, -CO_2R^{19a}, -$NR^{19a}R^{21a}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{18a}C(O)R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{19a}R^{21a}$; -($C_0$-$C_4$ alkyl)-$C(O)OR^{18a}$; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl, -O-C_6 aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens.

Embodiment 38: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein each Z^a is independently OH; C_1-C_4 alkyl optionally substituted

by one or more OH or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19a}R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by halogen, C_1-C_4 haloalkyl, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens.

Embodiment 39: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein each Z^a is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19a}R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl.

Embodiment 40: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein each Z^a is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or -$NR^{19a}R^{21a}$.

Embodiment 41: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 39, wherein each Z^a is independently fluorine, bromine, chlorine, methyl, methoxy, -CH_2NH_2,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  or  .

Embodiment 42: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein each Z is independently -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; -O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more CN or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more -$NR^{19}R^{21}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{19}R^{21}$; -

(C_0-C_4 alkyl)-C(O)R^{19}; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl, -O-C_6 aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens.

Embodiment 43: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein each Z is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more NH_2; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19}R^{21}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens.

Embodiment 44: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment wherein each Z is independently C_1-C_4 alkoxy, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl.

Embodiment 45: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^9 and R^{11} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl.

Embodiment 46: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 44, wherein R^9 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 6-membered heterocyclyl, the heterocyclyl including 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 47: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{15} is H; C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(-C_1-

C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl group; wherein the C_3-C_{10} cycloalkyl, -(-C_1-C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents.

Embodiment 48: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{15} is H or C_1-C_4 alkyl.

Embodiment 49: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{18} is independently H or C_1-C_4 alkyl.

Embodiment 50: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{19} and R^{21} are each independently C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl.

Embodiment 51: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 49, wherein R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 6-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

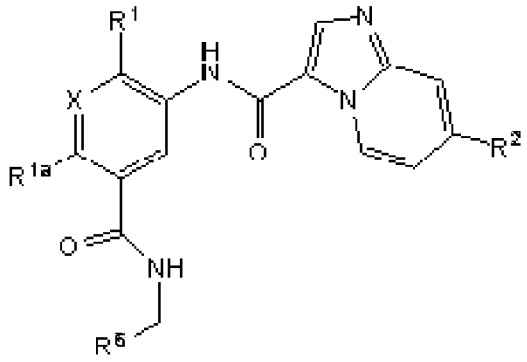
Embodiment 52: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{18a} is independently H or C_1-C_4 alkyl.

Embodiment 53: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally

substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl.

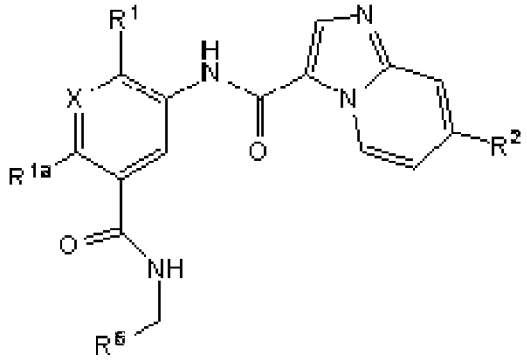
Embodiment 54: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 52, wherein R^{19a} and R^{21a} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 6-membered heterocyclyl which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and $C(O)OC_1$-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

Embodiment 55: A compound of formula (I), according to any preceding Embodiment, wherein the compounds are represented by formula II:



(II).

Embodiment 56: A compound of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(II)

wherein

R^1 is C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CN or halogen;

R^{1a} is H, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

X is N or CH;

R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkyl; C_2-C_6 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, $-NR^9R^{11}$ or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_6 cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, $-NR^9R^{11}$ or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; $-NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{10}aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents.

each Z^a is independently OH; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or NH_2; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, C_1-C_4 alkoxy or $-NR^{19a}R^{21a}$; $-C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the - heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more halogen atoms, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

each Z is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more NH_2; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or $-NR^{19}R^{21}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the heterocyclyl contains at least one heteroatom selected from N, O and S, wherein the heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

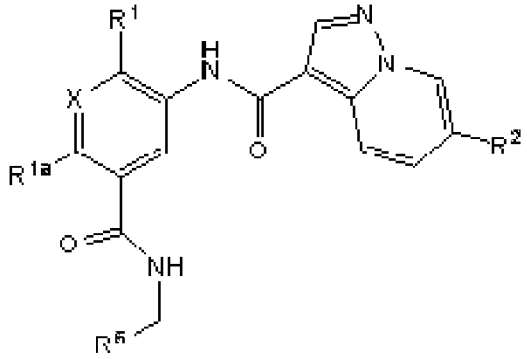
R^9 and R^{11} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and -$C(O)C_1$-C_6 alkyl;

R^{15} is H or C_1-C_4 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and -C(O)C_1-C_6 alkyl;

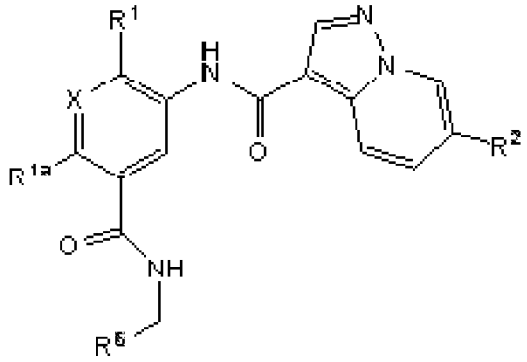
R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl.

Embodiment 57: A compound of formula (I), according to any one of Embodiments 1 to 54, wherein the compounds are represented by formula (III):



(III).

Embodiment 58: A compound of formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(III)

wherein

R^1 is C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CN or halogen;

R^{1a} is H, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

X is N or CH;

R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkyl; C_2-C_6 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_6 cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -$NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{10}aryl or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{10}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z^a is independently OH; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or NH_2; C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19a}R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

each Z is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more NH_2; C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19}R^{21}$; CN, halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^9 and R^{11} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and -$C(O)C_1$-C_6 alkyl;

R^{15} is H or C_1-C_4 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy

and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and -C(O)C_1-C_6 alkyl; R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl.

Embodiment 59: A compound of formula (I), (I) or (III), according to any preceding Embodiment, wherein X, R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z, Z^a R^{15}, R^{18}, R^{19} and R^{19} are those defined by the Embodiments above or by the Examples section below.

Embodiment 60: A compound of formula (I), which is selected from:
N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(3-Fluoro-4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-Bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) imidazo [1,2-a]pyridine -3-carboxamide;
N-(5-(benzylcarba moyl)-2-fluorophenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(4-fluoro-2-methyl-5-(2-(4-methyl piperazin-1-yl) benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyr idine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(3-(dimethyl amino) propoxy) pyridine-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(4-(aminomethyl) phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide; N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(6-methoxy pyridine-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
1-(2-(4-fluoro-3-(7-(pyridine-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzamido)ethyl)-2,6-cis-dimethylpiperidine;
N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-6-(6-(3-(dimethylamino) propoxy)pyridine-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
1-methyl-4-(2-((6-methyl-5-(7-(1-methyl -1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbox amido)nicotina mido)methyl)phenyl)piperazine;
7-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[2-(2,6-cis-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylcarbam oyl]-2-fluoro-phenyl}-amide;
N-(5-(2-tert-Butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(3-(dimethylamino)propoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-hydroxy-3-methyl butyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(3-morpholino propylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(3-(dimethyl amino)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
(S)-N-(5-(((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-fluoroethyl) amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;
(R)-N-(5-(((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-methoxyethyl) (methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl) imidazo[1,2-a] pyridine-3-carboxamide ;
(R)-7-(5-((tert-butylamino)methyl)pyridin-3-yl)-N-(5-(((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(tert-Butoxy) ethyl)carbamoyl)-2-fluoro phenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl) ethoxy)pyridin-3-yl) imidazo[1,2-a] pyridine-3-carboxamide ;
N-(5-(((5,5-dimethyl tetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((1-methyl piperidin-4-yl)oxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-hydroxy-3-methyl butyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(3-morpholino propylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(3-fluoro-5-(2-hydroxy ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

(S)-N-(2-Fluoro-5-(2-(2-(methoxy methyl) pyrrolidin-1-yl)ethyl carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluoro-5-((2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

(R)-N-(2-Fluoro-5-((2-(2-(methoxymethyl) pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(3,5-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-fluoro-5-((2-(2,2,6,6-tetra methylpiperidin-1-yl)ethyl)carba moyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(tert-butyl(methyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(butyl (ethyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-fluoro phenyl)-7-(3-fluoro-4-((2-hydroxy ethyl)carb amoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-((2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(3,3-dimethylmorpholino)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
(R)-7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-((2-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-Difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(2,2-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-diethylazetidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((methyl(phenethyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((methyl(phenethyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((methylamino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(5-((Cyclohexyl amino)methyl)pyridin-3-yl)-N-(5-((3,4-difluorobenzyl) carba moyl)-2-fluoro phenyl) imidazo[1,2-a]pyrid ine-3-carboxamide; and
N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-methoxyethyl)(methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 61: A compound of formula (I), which is selected from: N-(5-((2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[2-(2,6-cis-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-2-fluoro-phenyl}-amide; and
N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment, the individual compounds according to the invention are those listed in the Examples section below, as the free base or as a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As used herein, the term “an optical isomer” or “a stereoisomer” 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*)-.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the compounds can be 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.

As used herein, the terms “salt” or “salts” refers to an acid addition or base addition salt of a compound of the invention. “Salts” include in particular “pharmaceutical acceptable salts”. The term “pharmaceutically acceptable salts” refers to salts that retain the biological effectiveness and properties of the compounds of this invention and, which typically are not biologically or otherwise undesirable. In many cases, the compounds of the present invention are capable of forming acid and/or base salts by virtue of the presence of amino and/or carboxyl groups or groups similar thereto.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts can be formed with inorganic acids and organic acids, e.g., acetate, aspartate, benzoate, besylate, bromide/hydrobromide, bicarbonate/carbonate, bisulfate/sulfate, camphorsulfonate, chloride/hydrochloride, chlortheophyllonate, citrate, ethandisulfonate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hippurate, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, lactobionate, laurylsulfate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, methylsulphate, naphthoate, napsylate, nicotinate, nitrate, octadecanoate, oleate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, polygalacturonate, propionate, stearate, succinate, sulfosalicylate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Inorganic acids from which salts can be derived include, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like.

Organic acids from which salts can be derived include, for example, acetic acid, propionic acid, glycolic acid, oxalic acid, malic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, L-tartaric acid, citric acid, benzoic acid, 4-hydroxybenzoic

acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, sulfosalicylic acid, L-glutamic acid, hippuric acid, nicotinic acid, adipic acid, saccharin and the like. Pharmaceutically acceptable base addition salts can be formed with inorganic and organic bases.

Inorganic bases from which salts can be derived include, for example, ammonium salts and metals from columns I to XII of the periodic table. In certain embodiments, the salts are derived from sodium, potassium, ammonium, calcium, magnesium, iron, silver, zinc, and copper; particularly suitable salts include ammonium, potassium, sodium, calcium and magnesium salts.

Organic bases from which salts can be derived include, for example, primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, basic ion exchange resins, and the like. Certain organic amines include isopropylamine, benzathine, cholinate, diethanolamine, diethylamine, lysine, meglumine, piperazine and tromethamine.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from a basic or acidic moiety, by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting free acid forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base (such as Na, Ca, Mg, or K hydroxide, carbonate, bicarbonate or the like), or by reacting free base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate acid. 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. 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).

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 ^{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), (II) or (III) 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), (II) or (III) by known co-crystal forming procedures. Such procedures include grinding, heating, co-subliming, co-melting, or contacting in solution compounds of formula (I), (II) or (III) 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), (II) or (III).

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" 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 "a therapeutically effective amount" of a compound of the present invention 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 **PDGFR** or (ii) associated with **PDGFR** activity, or (iii) characterized by activity (normal or abnormal) of **PDGFR**; or (2) reducing or inhibiting the activity of **PDGFR.** 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 **PDGFR**.

As used herein, the term “subject” refers to an animal. Typically the animal is a mammal. A subject also refers to for example, primates (*e.g.*, humans, male or female), cows, sheep, goats, horses, dogs, cats, rabbits, rats, mice, fish, birds and the like. In certain embodiments, the subject is a primate. In yet other embodiments, the subject is a human.

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.

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.

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.

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.

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 chromotography (HPLC) using a chiral adsorbent.

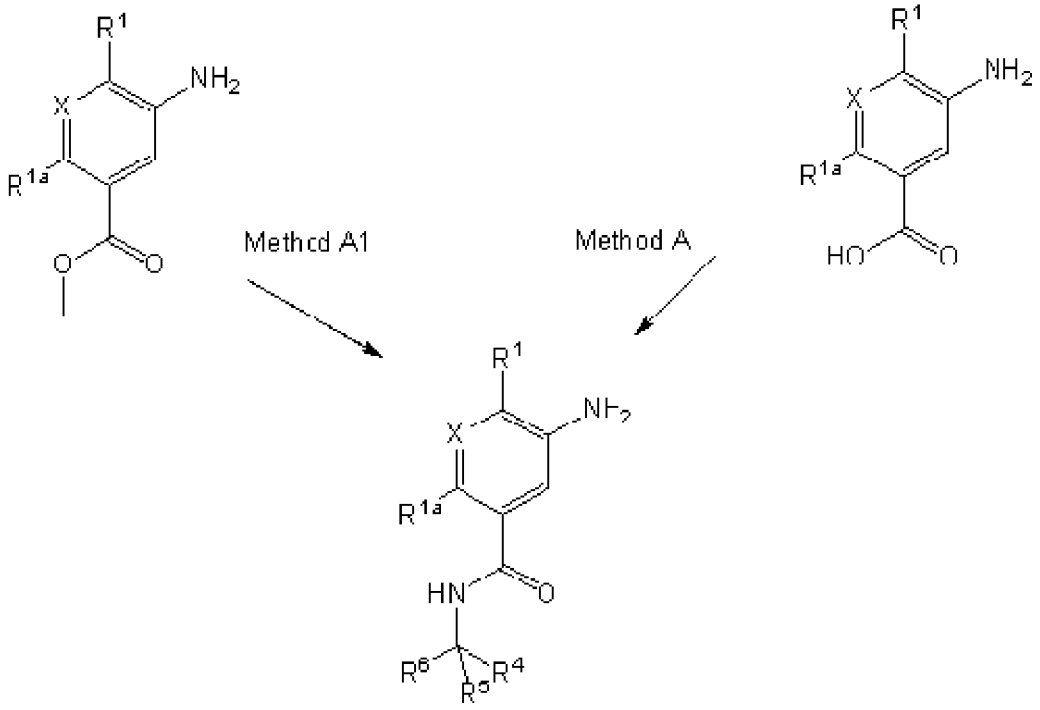
Furthermore, the compounds of the present invention, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization. The compounds of the present invention may inherently or by design form solvates with pharmaceutically acceptable solvents (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.

General Synthetic Schemes

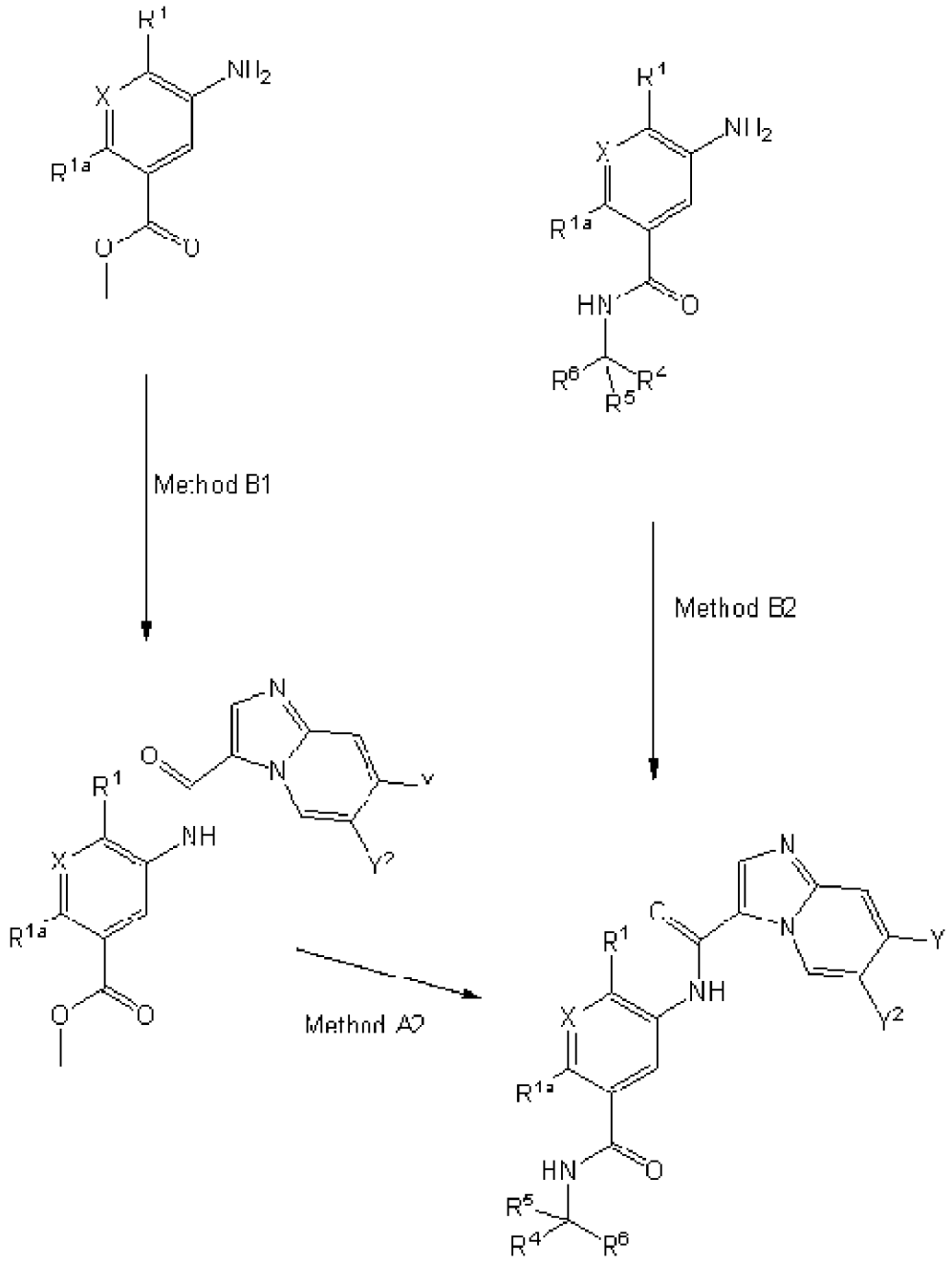
The compounds of the invention may be synthesized by the general synthetic routes below, specific examples of which are described in more detail in the Examples.

Scheme 1. Method A and A1



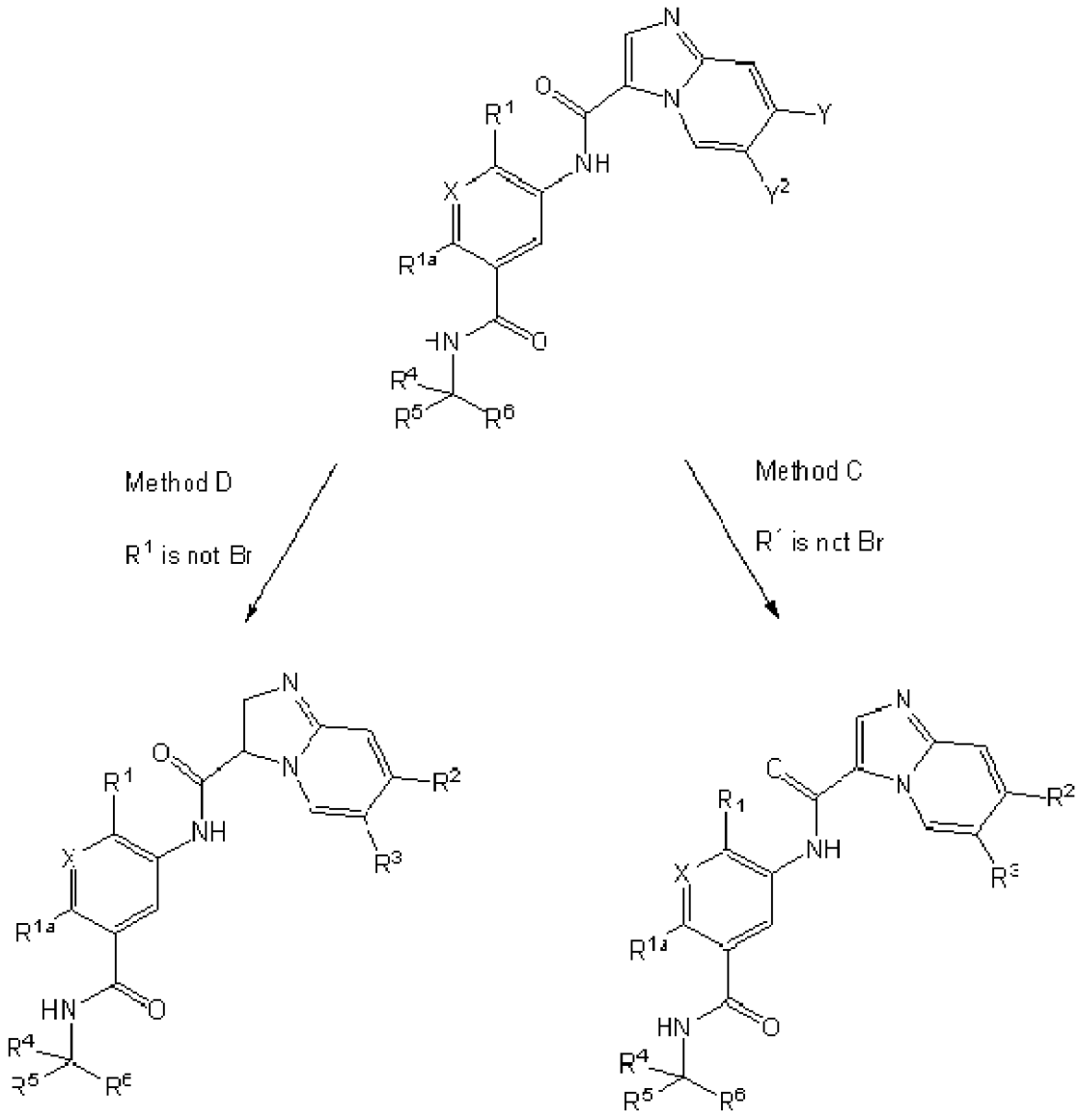
In scheme, the formation of the amide bond is shown using either Method A or Method A1. Method A is an amide coupling. Methedo A1 is a TBD coupling. This amide formation introduces the R^6 moeity. X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme 2. Imidazopyridines



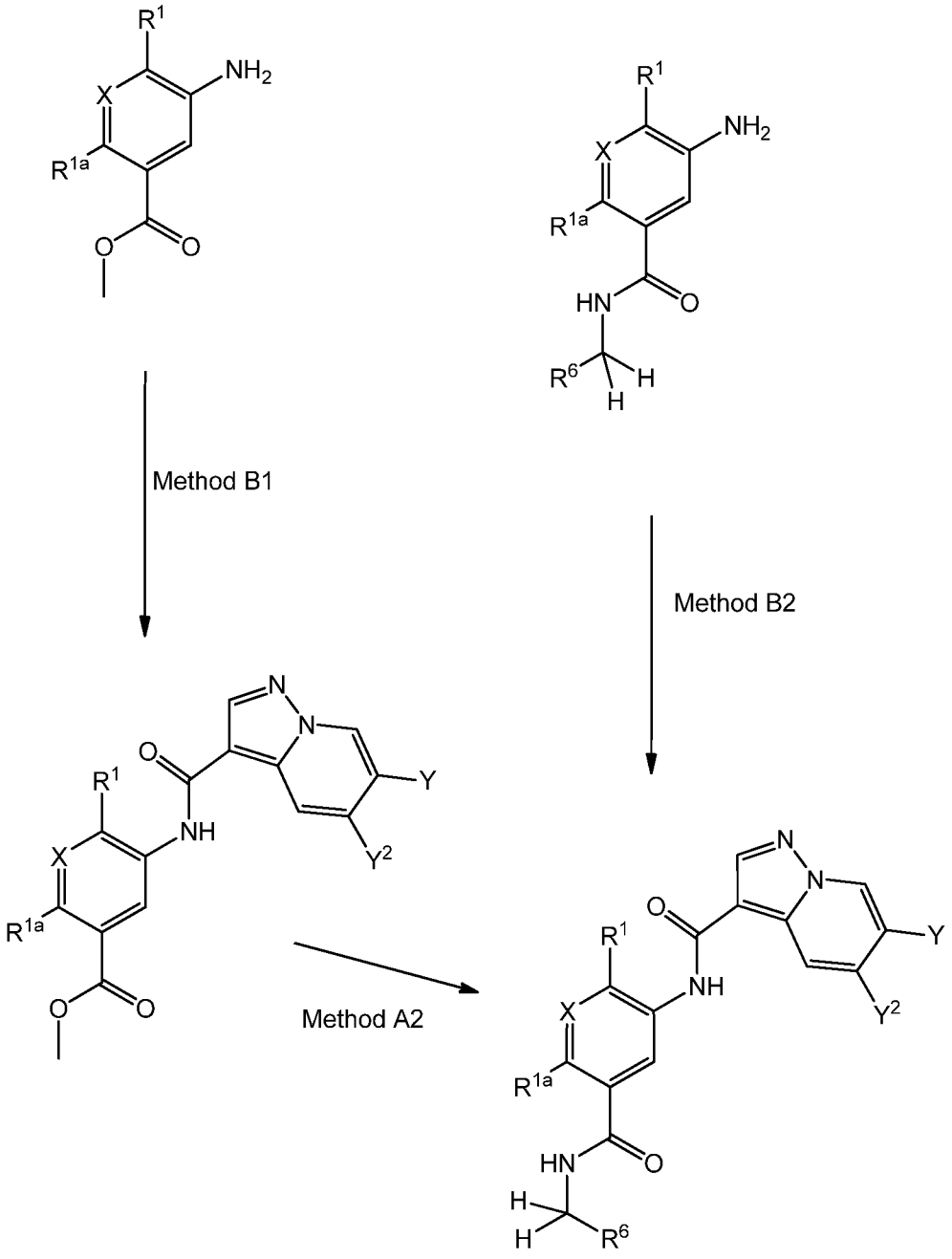
In scheme 2, the formation of the amide bond at the aniline nitrogen is shown using Method B1 and Method B2. Method B1 and Method B2 are aniline amide couplings using acid chlorides. In addition, scheme 2 depicts the formation of an amide bond to introduce the R^6 moiety using Method A2, which is an amide coupling. One of Y and Y^2 is a halogen, such as bromine, and one of Y and Y^2 is hydrogen. X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme 3.



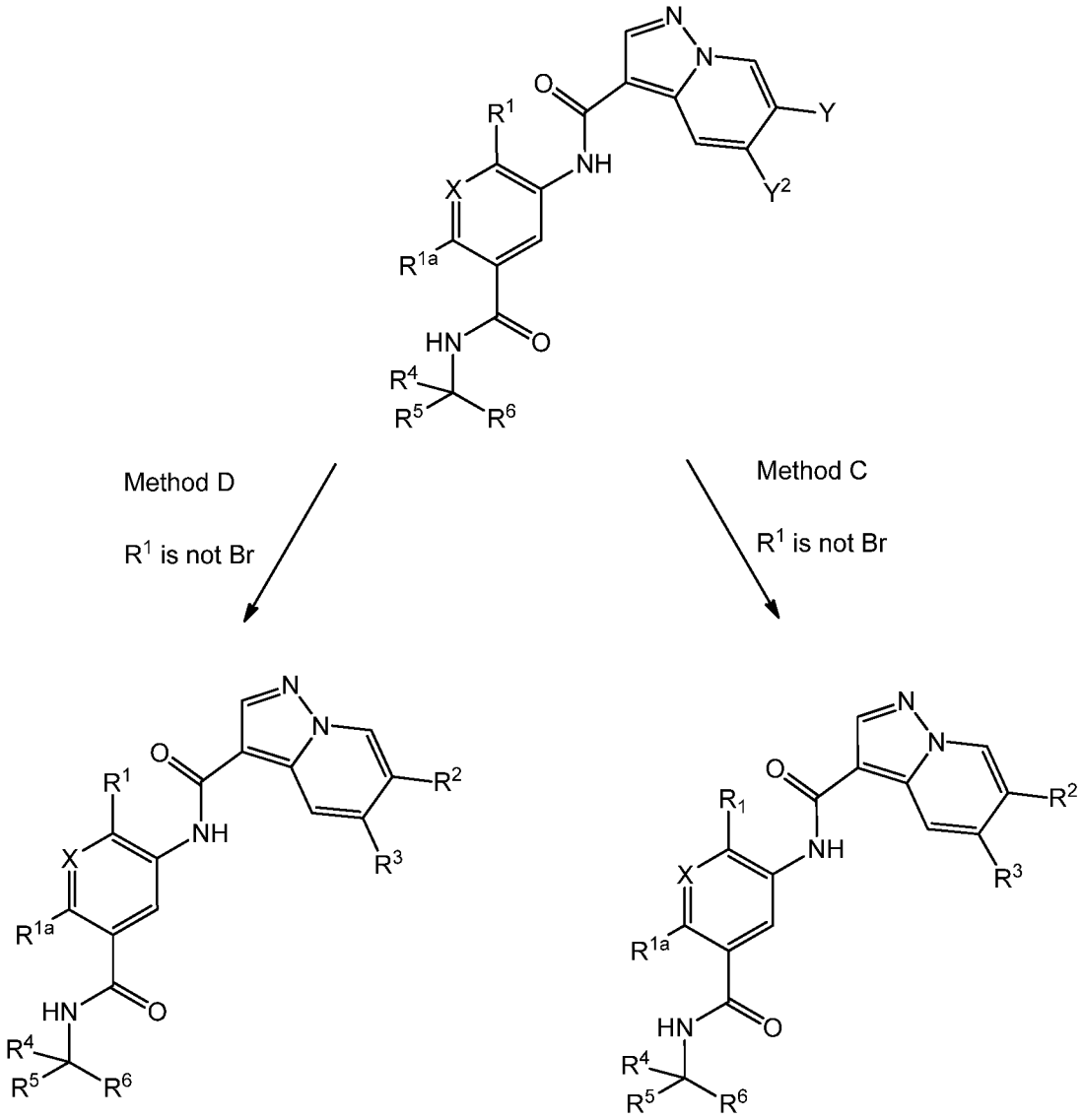
In scheme 3, the introduciton of R^2 and/or R^3 is depicted as a substitution reaction at Y or Y^2 using Method C or Method D. Method C is a Suzuki reaction to couple aryl group at R^2 or R^3. Method D is a Negishi reaction to couple an alkyl group at R^2 or R^3. R^1 cannot be bromine for this reaction. One of Y and Y^2 is a halogen, such as bromine, and one of Y and Y^2 is hydrogen. X, R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme 4. Pyrazolopyridines



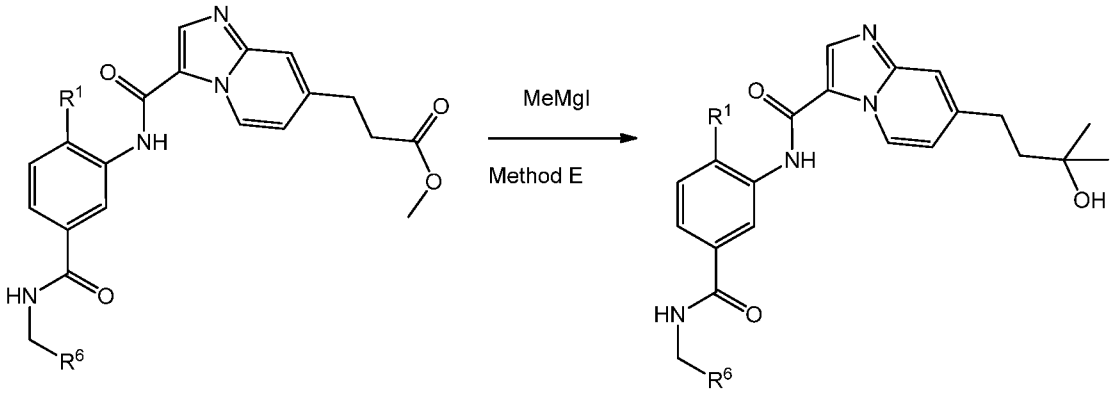
In scheme 4, the formation of the amide bond at the aniline nitrogen is shown using Method B1 and Method B2. Method B1 and Method B2 are aniline amide couplings using acid chlorides. In addition, scheme 2 depicts the formation of an amide bond to introduce the R^6 moiety using Method A2, which is an amide coupling. One of Y and Y^2 is a halogen, such as bromine, and one of Y and Y^2 is hydrogen. X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme 5.



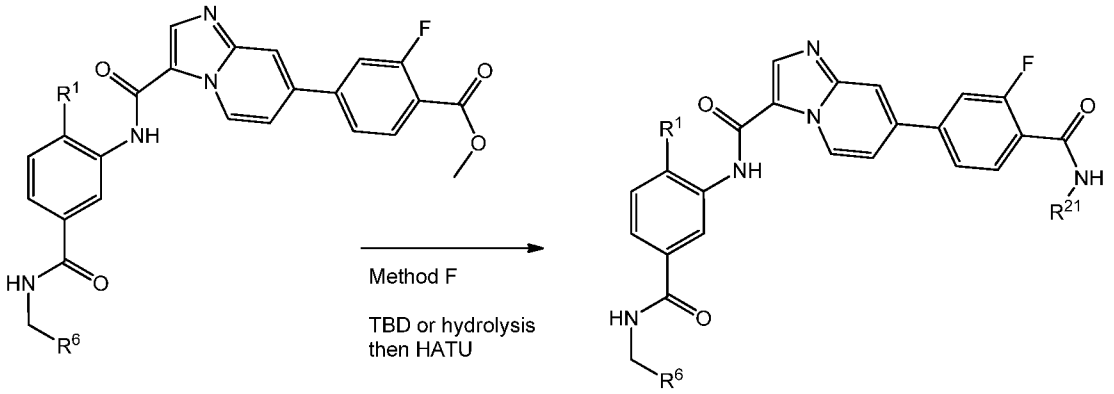
In scheme 5, the introduciton of R^2 and/or R^3 is depicted as a substitution reaction at Y or Y^2 using Method C or Method D. Method C is a Suzuki reaction to couple aryl group at R^2 or R^3. Method D is a Negishi reaction to couple an alkyl group at R^2 or R^3. R^1 cannot be bromine for this reaction. One of Y and Y^2 is a halogen, such as bromine, and one of Y and Y^2 is hydrogen. X, R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5 and R^6 are as defined herein.

Scheme 6



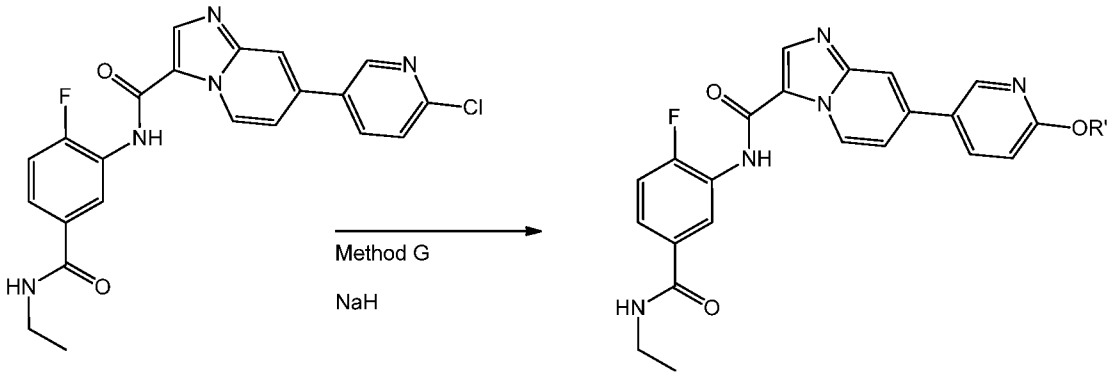
In scheme 6, the introduciton of alkyl group alpha to an ester group is depicted using Method E, a Grignard addition, to form tertiary alcohol. R^1 and R^6 are as defined herein.

Scheme 7



In scheme 7, the introduciton of amide bond from an ester group is depicted using Method F. Method F is a TBD reaction. R^1, R^6, and R^{21} are as defined herein.

Scheme 8



In scheme 8, the introduciton of alkoxy moiety is depicted using methog G. Method G is a nucleophilic displacement of a halide. R' is C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, $-CO_2R^{18}$, $-NR^{19}R^{21}$ or C_1-C_4 alkoxy. R^1, R^6, R^{18}, R^{19} and R^{21} are as defined herein.

The invention further includes any variant of the present processes, in which an intermediate product obtainable at any stage thereof is used as starting material and the remaining steps are carried out, or in which the starting materials are formed *in situ* under the reaction conditions, or in which the reaction components are used in the form of their salts or optically pure material.

Compounds of the invention and intermediates can also be converted into each other according to methods generally known to those skilled in the art.

Within the scope of this text, only a readily removable group that is not a constituent of the particular desired end product of the compounds of the present invention is designated a "protecting group", unless the context indicates otherwise. The protection of functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their cleavage reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. A characteristic of protecting groups is that they can be removed readily (i.e. without the occurrence of undesired secondary reactions) for example by solvolysis, reduction, photolysis or alternatively under physiological conditions (*e.g.* by enzymatic cleavage).

Salts of compounds of the present invention having at least one salt-forming group may be prepared in a manner known to those skilled in the art. For example, salts of

compounds of the present invention having acid groups may be formed, for example, by treating the compounds with metal compounds, such as alkali metal salts of suitable organic carboxylic acids, *e.g.* the sodium salt of 2-ethylhexanoic acid, with organic alkali metal or alkaline earth metal compounds, such as the corresponding hydroxides, carbonates or hydrogen carbonates, such as sodium or potassium hydroxide, carbonate or hydrogen carbonate, with corresponding calcium compounds or with ammonia or a suitable organic amine, stoichiometric amounts or only a small excess of the salt-forming agent preferably being used. Acid addition salts of compounds of the present invention are obtained in customary manner, *e.g.* by treating the compounds with an acid or a suitable anion exchange reagent. Internal salts of compounds of the present invention containing acid and basic salt-forming groups, *e.g.* a free carboxy group and a free amino group, may be formed, *e.g.* by the neutralisation of salts, such as acid addition salts, to the isoelectric point, *e.g.* with weak bases, or by treatment with ion exchangers.

Salts can be converted into the free compounds in accordance with methods known to those skilled in the art. Metal and ammonium salts can be converted, for example, by treatment with suitable acids, and acid addition salts, for example, by treatment with a suitable basic agent.

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.

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 following applies in general to all processes mentioned herein before and hereinafter.

All the above-mentioned process steps can be carried out under reaction conditions that are known to those skilled in the art, including those mentioned specifically, in the absence or, customarily, in the presence of solvents or diluents, including, for example, solvents or diluents that are inert towards the reagents used and dissolve them, in the absence or presence of catalysts, condensation or neutralizing agents, for example ion exchangers, such as cation exchangers, *e.g.* in the H+ form, depending on the nature of the reaction and/or of the reactants at reduced, normal or elevated temperature, for example in a temperature range of from about -100 °C to about 190 °C, including, for example, from approximately -80 °C to approximately 150 °C, for example at from -80 to -60 °C, at room temperature, at from -20 to 40 °C or at reflux temperature, under atmospheric pressure or in a closed vessel, where appropriate under pressure, and/or in an inert atmosphere, for example under an argon or nitrogen atmosphere.

At all stages of the reactions, mixtures of isomers that are formed can be separated into the individual isomers, for example diastereoisomers or enantiomers, or into any desired mixtures of isomers, for example racemates or mixtures of diastereoisomers, for example analogously to the methods described under "Additional process steps".

The solvents from which those solvents that are suitable for any particular reaction may be selected include those mentioned specifically or, for example, water, esters, such as lower alkyl-lower alkanoates, for example ethyl acetate, ethers, such as aliphatic ethers, for example diethyl ether, or cyclic ethers, for example tetrahydrofuran or dioxane, liquid aromatic hydrocarbons, such as benzene or toluene, alcohols, such as methanol, ethanol or 1- or 2-propanol, nitriles, such as acetonitrile, halogenated hydrocarbons, such as methylene chloride or chloroform, acid amides, such as dimethylformamide or dimethyl acetamide, bases, such as heterocyclic nitrogen bases, for example pyridine or *N*-methylpyrrolidin-2-one, carboxylic acid anhydrides, such as lower alkanoic acid anhydrides, for example acetic anhydride, cyclic, linear or branched hydrocarbons, such as cyclohexane, hexane or isopentane, methycyclohexane, or mixtures of those solvents, for example aqueous solutions, unless otherwise indicated in the description of the processes. Such solvent mixtures may also be used in working up, for example by chromatography or partitioning.

The compounds, including their salts, may also be obtained in the form of hydrates, or their crystals may, for example, include the solvent used for crystallization. Different crystalline forms may be present.

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 (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be formulated for particular routes of administration such as oral administration, parenteral administration, and rectal administration, etc. In addition, the pharmaceutical compositions of the present invention can be made up in a solid form (including without limitation capsules, tablets, pills, granules, powders or suppositories), or in a liquid form (including without limitation solutions, suspensions or emulsions). The pharmaceutical compositions can be subjected to conventional pharmaceutical operations such as sterilization and/or can contain conventional inert diluents, lubricating agents, or buffering agents, as well as adjuvants, such as preservatives, stabilizers, wetting agents, emulsifers and buffers, etc.

Typically, the pharmaceutical compositions are tablets or gelatin capsules comprising the active ingredient together with

a) diluents, *e.g.*, lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose and/or glycine;

b) lubricants, *e.g.*, silica, talcum, stearic acid, its magnesium or calcium salt and/or polyethyleneglycol; for tablets also

c) binders, *e.g.*, magnesium aluminum silicate, starch paste, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone; if desired

d) disintegrants, *e.g.*, starches, agar, alginic acid or its sodium salt, or effervescent mixtures; and/or

e) absorbents, colorants, flavors and sweeteners.

Tablets may be either film coated or enteric coated according to methods known in the art.

Suitable compositions for oral administration include an effective amount of a compound of the invention in the form of tablets, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use are prepared according to any method known in the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions can contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets may contain the active ingredient in a mixture with nontoxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients are, for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example, starch, gelatin or acacia; and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets are uncoated or coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate can be employed. Formulations for oral use can be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example, peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Certain injectable compositions are aqueous isotonic solutions or suspensions, and suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. Said compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving,

stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other therapeutically valuable substances. Said compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1-75%, or contain about 1-50%, of the active ingredient.

Suitable compositions for transdermal application include an effective amount of a compound of the invention with a suitable carrier. Carriers suitable for transdermal delivery include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. For example, 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 of 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.

Suitable compositions for topical application, *e.g.*, to the skin and eyes, include aqueous solutions, suspensions, ointments, creams, gels or sprayable formulations, *e.g.*, for delivery by aerosol or the like. Such topical delivery systems will in particular be appropriate for dermal application, *e.g.*, for the treatment of skin cancer, *e.g.*, for prophylactic use in sun creams, lotions, sprays and the like. They are thus particularly suited for use in topical, including cosmetic, formulations well-known in the art. Such may contain solubilizers, stabilizers, tonicity enhancing agents, buffers and preservatives.

As used herein a topical application may also pertain to an inhalation or to an intranasal application. They may be conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomizer or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant.

Where the inhalable form of the active ingredient is an aerosol composition, the inhalation device may be an aerosol vial provided with a valve adapted to deliver a metered dose, such as 10 to 100 μl, e.g. 25 to 50 μl, of the composition, i.e. a device known as a metered dose inhaler. Suitable such aerosol vials and procedures for containing within them aerosol compositions under pressure are well known to those skilled in the art of inhalation therapy. For example, an aerosol composition may be

administered from a coated can, for example as described in EP-A-0642992. Where the inhalable form of the active ingredient is a nebulizable aqueous, organic or aqueous/organic dispersion, the inhalation device may be a known nebulizer, for example a conventional pneumatic nebulizer such as an airjet nebulizer, or an ultrasonic nebulizer, which may contain, for example, from 1 to 50 ml, commonly 1 to 10 ml, of the dispersion; or a hand-held nebulizer, sometimes referred to as a soft mist or soft spray inhaler, for example an electronically controlled device such as an AERx (Aradigm, US) or Aerodose (Aerogen), or a mechanical device such as a RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) nebulizer which allows much smaller nebulized volumes, e.g. 10 to 100 μl, than conventional nebulizers. Where the inhalable form of the active ingredient is the finely divided particulate form, the inhalation device may be, for example, a dry powder inhalation device adapted to deliver dry powder from a capsule or blister containing a dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) or a multidose dry powder inhalation (MDPI) device adapted to deliver, for example, 3-25 mg of dry powder comprising a dosage unit of (A) and/or (B) per actuation. The dry powder composition preferably contains a diluent or carrier, such as lactose, and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture e.g. magnesium stearate. Suitable such dry powder inhalation devices include devices disclosed in US 3991761 (including the AEROLIZER™ device), WO 05/113042, WO 97/20589 (including the CERTIHALER™ device), WO 97/30743 (including the TWISTHALER™ device) and WO 05/37353 (including the GYROHALER™ device).

The invention also includes (A) an agent of the invention in free form, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in inhalable form; (B) an inhalable medicament comprising such a compound in inhalable form together with a pharmaceutically acceptable carrier in inhalable form; (C) a pharmaceutical product comprising such a compound in inhalable form in association with an inhalation device; and (D) an inhalation device containing such a compound in inhalable form.

Dosages of agents of the invention employed in practising the present invention will of course vary depending, for example, on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.0001 to 30 mg/kg, typically 0.01 to 10 mg per patient, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.01 to 100 mg/kg.

The present invention further provides anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising the compounds of the present invention as active ingredients, since water may facilitate the degradation of certain compounds.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. An anhydrous pharmaceutical composition may be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastics, unit dose containers (*e. g.*, vials), blister packs, and strip packs.

The invention further provides pharmaceutical compositions and dosage forms that comprise one or more agents that reduce the rate by which the compound of the present invention as an active ingredient will decompose. Such agents, which are referred to herein as "stabilizers," include, but are not limited to, antioxidants such as ascorbic acid, pH buffers, or salt buffers, etc.

The compound of the present invention may be administered either simultaneously with, or before or after, one or more other therapeutic agent. The compound of the present invention may be administered separately, by the same or different route of administration, or together in the same pharmaceutical composition as the other agents.

Another aspect of this invention relates to the fact that the compounds of formula (I), (II) or (III) and their pharmaceutically acceptable salts have beneficial pharmacological activity and, therefore, are useful as pharmaceuticals.

Therefore, according to a further aspect of the invention a compound of formula (I), (II) or (III) is hereinbefore described as a medicament. The use of compounds of formula (I), (II) or (III) in inhibiting PDGF receptor mediated biological activity is novel *per se*. Therefore, a compound of formula (I), (II) or (III) or pharmaceuticall accpetable salt thereof is an inhibitor of PDGF receptor mediated biological activity. We particularly provide a compound of formula (I), (II) or (III) or a pharmaceuticallly acceptable salt thereof for the treatment of a respiratory disorder.

According to a further aspect of the invention the use of a compound of formula (I) is hereinbefore described in the manufacture of a medicament. More particularly, the use is hereinbefore described in the manufacture of a medicament for inhibiting PDGF receptor mediated biological activity. Another aspect of the invention is the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of a respiratory disorder.

Another aspect provided herein are pharmaceutical compositions that include a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), (II), or (III), or a pharmaceutical salt thereof 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, the 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 further include one or more additional therapeutic agents.

Use and Method of Treating

Another aspect provided herein is the use of the compound of Formula (I), (II) or (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of a disorder or disease in a subject by inhibiting c-kit and/or PDGFR kinase activity, and such suc use include a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I), (II) or (III).

Another aspect provided herein is the use of the compound of Formula (I), (II) or (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of a disorder or disease in a subject by inhibiting c-kit and/or PDGFR kinase activity, and such suc use include a therapeutically effective amount of the compound of Formula (I), (II) or (III), wherein the disease or disorder 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, cariac hypertrophy, cancers of the lung or other tissues in which a PDGFR isoform is mutated, overexpressed or activiated,

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 uses for treating a disease mediated by a kinase in a patient in need therof, and such uses include a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), (II) or (III), the kinase is selected from c-kit, PDGFRα, PDGFRβ, p38, BCR-abl and c-FMS 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, cardiac hypertrophy, 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), (II) or (III), in the manufacture of a medicament for treating a disease or disorder in a patient where modulation of a c-kit and/or PDGFR kinase is implicated.

Another aspect provided herein includes methods for treating a disease or disorder where modulation of c-kit and/or PDGFR kinase 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), (II) or (III), or pharmaceutically acceptable salts or pharmaceutical compositions thereof, thereby treating the disease or disorder. In such methods, the compound of Formula (I), (II) or (III), is an inhibitor of c-kit and/or PDGFR kinases. 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, cardiac hypertrophy, 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.

In another embodiment the disease is selected from a a respiratory disease, an inflammatory disorder, irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), aa fibrosis disease, pulmonary arterial hypertension (PAH) and primary pulmonary hypertension (PPH). In other embodiments the diseases is asthma, pulmonary arterial hypertension (PAH), pulmonary fibrosis, hepatic fibrosis, cardiac fibrosis, or cardiac hypertrophy.

Pharmaceutical Composition and Combinations

The pharmaceutical composition or combination of the present invention can be in unit dosage of about 1-1000 mg of active ingredient(s) for a subject of about 50-70 kg, or about 1-500 mg or about 1-250 mg or about 1-150 mg or about 0.5-100 mg, or about 1-50 mg of active ingredients. The therapeutically effective dosage of a compound, the pharmaceutical composition, or the combinations thereof, is dependent on the species of the subject, the body weight, age and individual condition, the disorder or disease or the severity thereof being treated. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine the effective amount of each of the active ingredients necessary to prevent, treat or inhibit the progress of the disorder or disease.

The above-cited dosage properties are demonstrable *in vitro* and *in vivo* tests using advantageously mammals, *e.g.*, mice, rats, dogs, monkeys or isolated organs, tissues and preparations thereof. The compounds of the present invention can be applied *in vitro* in the form of solutions, *e.g.*, aqueous solutions, and *in vivo* either enterally, parenterally, advantageously intravenously, *e.g.*, as a suspension or in aqueous solution. The dosage *in vitro* may range between about 10^{-3} molar and 10^{-9} molar concentrations. A therapeutically effective amount *in vivo* may range depending on the route of administration, between about 0.1-500 mg/kg, or between about 1-100 mg/kg.

The activity of a compound according to the present invention can be assessed by the following *in vitro & in vivo* methods.

Pharmaceutical Use and Assay

Compounds of Formula (I), (II) or (III) provided herein were assayed to measure their capacity to inhibit PDGFR kinases using the appropriate assay described below:

PDGFR inhibition was evaluated using the Rat A10 cell proliferation.

Rat A10 cell proliferation assay

Rat A10 cells (ATCC) were resuspended in DMEM supplemented with 1% 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).

Data were analysed using non-linear regression fitted to sigmoidal (variable slope) curves using a four parameter logistic equation to generate IC50 values for each compound.

Compounds of the examples, herein below, generally have PDGFR K_b values in the Rat A10 cell based assay below 10µM. Table A provides a list of representative compounds with their IC_{50} values.

Table A.

Example	PDGFR RAT(A10) IC_{50} /µM
1.1	0.009
1.2	0.040
1.4	0.010
1.5	0.004
1.9	0.011
1.10	0.045
1.15	0.007
1.16	0.027
1.19	0.074
1.20	0.013
1.21	0.035

2.1	0.003
2.6	0.016
3.1	0.013
3.2	0.015
3.3	0.01
4.1	0.012
6.1	0.041
7.3	0.002
7.5	0.008
7.6	0.182
8.1	0.004
8.2	0.008
8.4	0.112
9.0	0.003
9.2	0.011
9.4	0.128
9.13	0.007
9.15	0.002

PDGFR inhibtors, including the compounds of formula (I), (II) or (III) are also useful as co-therapeutic agents for use in combination with second agents, such as organic nitrates and NO-donors, such as sodium nitroprusside, nitroglycerin, isosorbide mononitrate, isosorbide dinitrate, molsidomine or SIN-1, and inhalational NO; compounds that inhibit the degradation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) and/or cyclic adenosine monophosphate (cAMP), such as inhibitors of phosphodiesterases (PDE) 1, 2, 3, 4 and/or 5, especially PDE 5 inhibitors such as sildenafil, vardenafil and tadalafil; NO-independent, but haem-dependent stimulators of guanylate cyclase, such as in particular the compounds described in WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 and WO 03/095451; NO- and haem-independent activators of guanylate cyclase, such as in particular the compounds described in WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 and WO 02/070510; compounds which inhibit human neutrophilic elastase, such as sivelestat or DX-890 (Reltran); compounds inhibiting the signal transduction cascade, such as tyrosine kinase and/or serine/threonine kinase inhibitors, in particular imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib and sunitinib; compounds influencing the energy metabolism of the heart, for example and

preferably etomoxir, dichloroacetate, ranolazine or trimetazidine; antithrombotic agents, for example and preferably from the group comprising platelet aggregation inhibitors, anticoagulants or profibrinolytic substances; active substances for lowering blood pressure, for example and preferably from the group comprising calcium antagonists, angiotensin II antagonists, ACE inhibitors, endothelin antagonists, renin inhibitors, aldosterone synthase inhibitors, alpha receptor blockers, beta receptor blockers, mineralocorticoid receptor antagonists, Rho-kinase inhibitors and diuretics; and/or active substances that modify lipid metabolism, for example and preferably from the group comprising thyroid receptor agonists, inhibitors of cholesterol synthesis, for example and preferably HMG-CoA-reductase inhibitors or inhibitors of squalene synthesis, ACAT inhibitors, CETP inhibitors, MTP inhibitors, PPAR-alpha, PPAR-gamma and/or PPAR-delta agonists, cholesterol absorption inhibitors, lipase inhibitors, polymeric bile acid adsorbers, bile acid reabsorption inhibitors and lipoprotein(a) antagonists, particularly in the treatment of PAH or diseases and disorders such as those mentioned hereinbefore, e.g., as potentiators of therapeutic activity of such drugs or as a means of reducing required dosaging or potential side effects of such drugs.

In particular, an embodiment of this invention is a pharmaceutical combination comprising the compounds of formula (I), (II) or (III) and a second agent wherein the second agent is a PDEV inhibitor or neutral endopeptidase inhibitor.

The compounds of formula (I), (II) or (III) may be mixed with a second agent in a fixed pharmaceutical composition or it may be administered separately, before, simultaneously with or after the other drug substance.

Other useful combinations of PDGFR inhibitorwith anti-inflammatory drugs are those with antagonists of chemokine receptors, e.g., CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 and CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularly CCR-5 antagonists, such as Schering-Plough antagonists SC-351125, SCH-55700 and SCH-D; Takeda antagonists, such as *N*-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-methyl-phenyl)-5*H*-benzo-cyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-methyl]tetrahydro-*N,N*-dimethyl-2*H*-pyran-4-amin-ium chloride (TAK-770); and CCR-5 antagonists described in USP 6,166,037 (particularly claims 18 and 19), WO 00/66558 (particularly claim 8), WO 00/66559 (particularly claim 9), WO 04/018425 and WO 04/026873.

Suitable anti-inflammatory drugs include steroids, in particular, glucocorticosteroids, such as budesonide, beclamethasone dipropionate, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate, or steroids described in WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especially those of Examples 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 and 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 and WO 04/66920; non-steroidal glucocorticoid receptor agonists, such as those described in DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 and WO 04/26248; LTD4 antagonists, such as montelukast and zafirlukast; PDE4 inhibitors, such as cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), and those disclosed in WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 and WO 04/037805; adenosine A2B receptor antagonists such as those described in WO 02/42298; and beta-2 adrenoceptor agonists, such as albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, and especially, formoterol, carmoterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, and compounds (in free or salt or solvate form) of formula (I) of WO 0075114, which document is incorporated herein by reference, preferably indacaterol and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as compounds (in free or salt or solvate form) of formula (I) of WO 04/16601, and also compounds of EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 and WO 04/108676.

Suitable bronchodilatory drugs include anticholinergic or antimuscarinic agents, in particular, ipratropium bromide, oxitropium bromide, tiotropium salts and CHF 4226

(Chiesi), and glycopyrrolate, but also those described in EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 and WO 04/05285.

Suitable dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs include dual beta-2 adrenoceptor agonist/muscarinic antagonists such as those disclosed in USP 2004/0167167, WO 04/74246 and WO 04/74812.

Suitable antihistamine drug substances include cetirizine hydrochloride, acetaminophen, clemastine fumarate, promethazine, loratidine, desloratidine, diphenhydramine and fexofenadine hydrochloride, activastine, astemizole, azelastine, ebastine, epinastine, mizolastine and tefenadine, as well as those disclosed in JP 2004107299, WO 03/099807 and WO 04/026841.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of PDGFR inhibitor with agents that inhibit ALK5 and/or ALK4 phosphorylation of Smad2 and Smad3.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of PDGFR inhibitor with second agents that are Rho-kinase inhibitors. Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of PDGFR inhibitor with second agents that are TPH1 antagonists.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of PDGFR inhibitor with second agents that are IP receptor agonist.

Accordingly, the invention includes as a further aspect a combination of PDGFR inhibitor with second agents that are multi-kinase inhibitors, such as imatinib mysilate(Gleevec®) or nilotinib. Imatinib functions as a specific inhibitor of a number of tyrosine kinase enzymes. It occupies the *TK* active site, leading to a decrease in activity. *TK* enzymes in the body, include the insulin receptor. Imatinib is specific for the *TK* domain in the Abelson proto-oncogene, c-kit and PDGF-R (platelet-derived growth factor receptor).

Accordingly, an embodiment of this invention provides a pharmaceutical combination comprising the compounds of formula (I), (II) or (III) ,or pharmaceutical salts thereof,

and a second agent wherein the second agent is selected from phosphodiesterase V (PDEV) inhibitors, such as sildenafil or tadalafil; neutral endopeptidase inhibitors such as neutral endopeptidase 1 inhibitors; anti-inflammatory drugs including antagonists of chemokine receptors; steroids including corticosteroids such as long-acting corticosteroids; β_2-agonists including ultra-long-acting β_2-agonists; bronchodilatory drugs including anticholinergic or antimuscarinic agents, such as long-acting muscarinic antagonists; dual anti-inflammatory and bronchodilatory drugs including dual beta-2 adrenoceptor agonist/muscarinic antagonists; antihistamine drug substances; IP receptor agonists, such as as those disclosed in WO2012/007539; agents that induce pulmonary vascular vasodilation; agents that are tryptophan hydroylase 1 (TPH1) inhibitors; multi-kinase inhibitors such as c-Kit inhibitors; tyrosine kinase inhibitors such as imatinib (Gleevec®) or nilotinib; MAPK (e.g. p38) inhibitors; mTOR inhibitors (alone or in combination with PI3K inhibitors); LPA-1 inhibitors; endothelin antagonists; diuretics; aldosterone receptor blockers; and endothelin receptor blockers.

Formulation and Administration

The compounds of the invention may be administered by any appropriate route, e.g., orally, e.g., in the form of a tablet or capsule; parenterally, e.g., intravenously; by inhalation, e.g., in the treatment of inflammatory or obstructive airways disease; intranasally, e.g., in the treatment of allergic rhinitis; topically to the skin, e.g., in the treatment of atopic dermatitis; topically to the eye, e.g., in the treatment of glaucoma; or rectally, e.g., in the treatment of inflammatory bowel disease.

In a further aspect, the invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), (II), or (III) in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The composition may contain a co-therapeutic agent such as an anti-inflammatory, broncho-dilatory, antihistamine or anti-tussive drug as hereinbefore described. Such compositions may be prepared using conventional diluents or excipients and techniques known in the galenic art. Thus oral dosage forms may include tablets and capsules. Formulations for topical administration may take the form of creams, ointments, gels or transdermal delivery systems, e.g., patches. Compositions for inhalation may comprise aerosol or other atomisable formulations or dry powder formulations.

When the composition comprises an aerosol formulation, it preferably contains, e.g., a hydro-fluoro-alkane (HFA) propellant, such as HFA134a or HFA227 or a mixture of these, and may contain one or more co-solvents known in the art such as ethanol (up to 20% by weight), and/or one or more surfactants such as oleic acid or sorbitan trioleate, and/or one or more bulking agents, such as lactose. When the composition comprises a dry powder formulation, it preferably contains, e.g., the compound of formula (I)-(III) having a particle diameter up to 10 microns, optionally together with a diluent or carrier, such as lactose, of the desired particle size distribution and a compound that helps to protect against product performance deterioration due to moisture, e.g., magnesium stearate. When the composition comprises a nebulised formulation, it preferably contains, e.g., the compound of formula (I), (II) or (III) either dissolved, or suspended, in a vehicle containing water, a co-solvent, such as ethanol or propylene glycol and a stabiliser, which may be a surfactant.

Thus, the present invention further includes:

(a) a compound of formula (I)-(III) in inhalable form, e.g., in an aerosol or other atomisable composition or in inhalable particulate, e.g., micronised, form;

(b) an inhalable medicament comprising a compound of formula (I), (II) or (III) in inhalable form;

(c) a pharmaceutical product comprising a compound of formula (I), (II) or (III)) in inhalable form in association with an inhalation device; and

(d) an inhalation device containing a compound of formula (I), (II) or (III) in inhalable form.

Dosages of compounds of formula (I), (II) or (III) employed in practising the present invention will of course vary depending, e.g., on the particular condition to be treated, the effect desired and the mode of administration. In general, suitable daily dosages for administration by inhalation are of the order of 0.005-10 mg, while for oral administration suitable daily doses are of the order of 0.05-100 mg.

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of formula (I), (II) or (III) wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen, such as 2H and 3H, carbon, such as 11C, 13C and 14C, chlorine, such as 36Cl, fluorine, such as 18F, iodine, such as 123I and 125I, nitrogen, such as 13N and 15N, oxygen, such as 15O, 17O and 18O, phosphorus, such as 32P, and sulphur, such as 35S.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e. 2H, may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances.

Isotopically-labeled compounds of formula (I), (II) or (III) 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.

Compounds of formula (I), (II) or (III) may be prepared by the general reactions shown in the examples herein.

Referring to the examples that follow, compounds of the preferred embodiments are synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art.

It should be understood that the organic compounds according to the preferred embodiments may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the preferred embodiments encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

It is understood that the invention is not limited to the embodiments set forth herein for illustration, but embraces all such forms thereof as come within the scope of the above disclosure.

The invention is illustrated by the following Examples.

Examples

General Conditions:

Mass spectra were run on LCMS systems using electrospray ionization. These were either Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer combinations or Waters Acquity UPLC with SQD Mass Spectrometer. $[M+H]^+$ refers to mono-isotopic molecular weights.

NMR spectra were run on open access Bruker AVANCE 400 NMR spectrometers using ICON-NMR. Spectra were measured at 298K and were referenced using the solvent peak.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 mm Hg and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, *e.g.*, microanalysis and spectroscopic characteristics, *e.g.*, MS, IR, NMR. Abbreviations used are those conventional in the art. If not defined, the terms have their generally accepted meanings.

Abbreviations:

aq.	aqueous
br	broad
d	doublet
DCM	dichloromethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMAC	dimethylacetamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
hr	hour
HOBt	hydroxybenzotriazole
HPLC	high pressure liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography and mass spectrometry
MeOH	methanol
MS	mass spectrometry
m	multiplet
min	minutes
ml	milliliter(s)
m/z	mass to charge ratio

NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	parts per million
PEAX	PE-anion exchange (e.g. Isolute® PE-AX columns from Biotage)
Rt	retention time
RT	room temperature
s	singlet
SCX-2	strong cation exchange (e.g. Isolute® SCX-2 columns from Biotage)
t	triplet
TEA	triethylamine
TBD	2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine
THF	tetrahydrofuran

Referring to the examples that follow, compounds of the preferred embodiments were synthesized using the methods described herein, or other methods, which are known in the art.

The various starting materials, intermediates, and compounds of the preferred embodiments may be isolated and purified, where appropriate, using conventional techniques such as precipitation, filtration, crystallization, evaporation, distillation, and chromatography. Unless otherwise stated, all starting materials are obtained from commercial suppliers and used without further purification. Salts may be prepared from compounds by known salt-forming procedures.

It should be understood that the organic compounds according to the preferred embodiments may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the preferred embodiments encompasses any tautomeric form of the drawn structure.

If not indicated otherwise, the analytical HPLC conditions are as follows:

Method 2minLC_v001

Column	Waters BEH C18 100x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temp.	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.7 ml/min

Gradient	0.25 min 5% B; 5% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

Method 2minLC_v002

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: MeOH, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 1.30 min, 0.25 min 95% B

Method 2minLC_30_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.25 min 30% B; 30% to 95% B in 1.00 min, 0.25 min 95% B

Method 10minLC_v003

Column	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H_2O, B: acetonitrile, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	0.8 ml/min
Gradient	0.20 min 5% B; 5% to 95% B in 7.80 min, 1.00 min 95% B

Method LowpH_v002

Column	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 mm
Column Temperature	50 °C
Eluents	A: H2O, B: MeOH, both containing 0.1% TFA
Flow Rate	1.0 ml/min
Gradient	5% to 95% B in 2.0 min, 0.2 min 95% B

Method A

Column:	Acquity HSS T3 1.8µm 2.1x 50mm at 50°C

Eluent A:	water + 0.05 % formic acid + 3.75 mM ammonium acetate
Eluent B:	acetonitrile + 0.04 % formic acid
Gradient:	2% to 98 % B in 1.4 min - flow 1.2 ml/min

Method 10 min LC

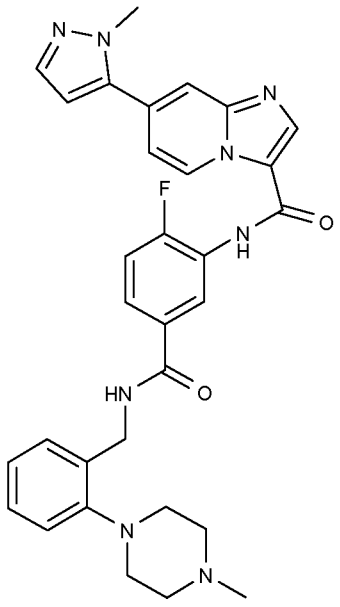
Column	Aglient, Poroshell 120 SB- C18 2.7 µm 3.0x 50mm
Column Temp.	30 °C
Eluents	B: H_2O, C: acetonitrile, both containing 0.1% Formic acid
Flow Rate	0.8ml/min
Gradient	0.50 min 5% C; 5% to 95% C in 6.50 min, 95% to 5% C in 3 min

Example compounds of the present invention include:

Preparation of Final Compounds

Example 1.1

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 7-Bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

Methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate (Intermediate 1A)(1.08 g, 2.75 mmol), TBD (0.383 g, 2.75 mmol) and (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine (0.565 g, 2.75 mmol) in toluene (35 ml) were heated to 80 °C for 6 hrs. A further portion of TBD (0.06 g, 0.431 mmol) and (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine (0.100 g, 0.487 mmol) were added and the mixture was heated at 80 °C overnight. TBD (0.06 g, 0.431 mmol) was added and heating continued at 110 °C overnight. Toluene was removed *in vacuo* and the resulting solid was partitioned between aqueous sodium bicarbonate solution and EtOAc. The organic portion was washed with sodium bicarbonate solution (2 x 50 ml) and concentrated *in vacuo*. The resulting oil was dissolved in MeOH and purified by chromatography on silica eluting with 0 - 10% MeOH in DCM. The fractions were combined and the solvent removed *in vacuo*. The resulting solid was recrystallised from EtOAc (50 ml) to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.85 mins; MS m/z 567.4 $\{M+H\}^+$; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 10.3 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.9 (1H, t), 8.6 (1H, s),8.2 (1H, d), 8.1 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.2 (2H, m), 7.1 (1H, d), 7.0 (1H, t), 4.6 (1H, d), 2.9 (4H, m), 2.4 (3H, t), 2.2 (3H, s).

Step 2: N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

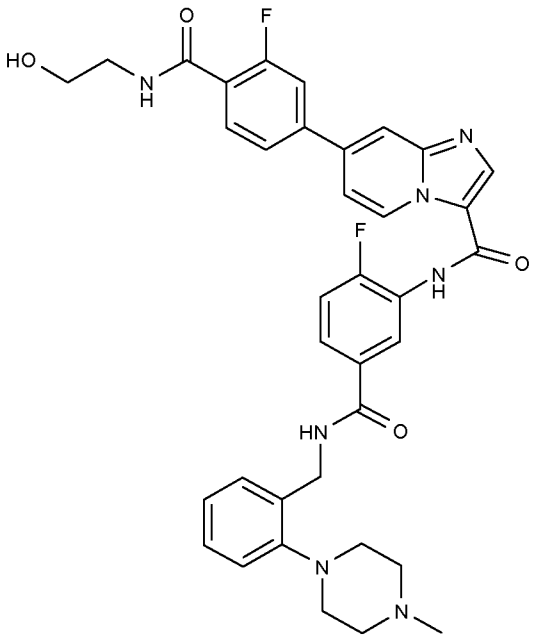
A mixture comprising 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1) (120 mg, 0.212 mmol), 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (44.2 mg, 0.212 mmol), cesium carbonate (69.1 mg, 0.212 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (17.33 mg, 0.021 mmol) in DMF (5 ml) under N_2 was heated at 85 °C for 2 hrs. After cooling to RT, the reaction mixture was partitioned between with EtOAc and water. A precipiate formed which was removed by filtration and discuarded. The organic portion was separated and washed with $NaHCO_3$, water, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% MeOH/DCM and the product fractions were combined and concentrated *in vacuo*. The product was dissolved in MeOH and passed through a 1g 2,4,6-trimercaptotriazine silica column under gravity. The column was washed with MeOH and the combined eluents were concentrated *in vacuo*. The product was triturated with THF (1% MeOH) followed by ether to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.80 mins; MS m/z 567 {M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, s), 8.4 (1H, m), 7.9 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.6 (1H, s), 7.45-7.3 (5H, m), 7.2 (1H, m), 6.7 (1H, s), 4.75 (2H, s), 4.1 (3H, s), 3.4 (4H, s broad), 3.2 (4H, s broad), 2.95 (3H, s).

Example 1.2

7-(3-Fluoro-4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



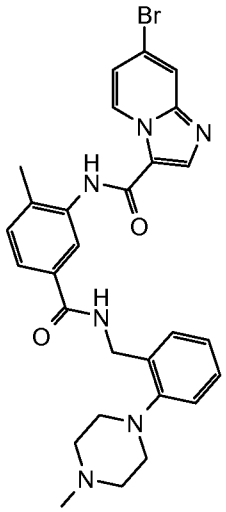
A mixture comprising 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Ex 1.1, step 1) (120 mg, 0.212 mmol), 3-fluoro-4-(2-hydroxyethylcarbamoyl) phenylboronic acid (48.2 mg, 0.212 mmol), cesium carbonate (69.1 mg, 0.212 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (17.33 mg, 0.021 mmol) in DMF (3 ml) under N_2 was heated at 85 °C for 2 hrs. Further portions of 3-fluoro-4-(2-hydroxyethylcarbamoyl) phenylboronic acid (48.2 mg, 0.212 mmol), cesium carbonate (69.1 mg, 0.212 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (17.33 mg, 0.021 mmol) were added and heating continued at 100 °C overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and water and the biphasic mixture was filtered. The filtercake was washed with MeOH and the filtrate was concentrated under vacuum. Purification of the crude residue by chromatography on silica eluting with 0-20% NH_3 MeOH/DCM afforded a beige solid. The solid was triturated with THF/ether and dried *in vacuo* at 45 °C overnight to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.81 mins; MS m/z 668/669 {M+H}+; Method 2minLC_v003

av55463 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, s), 8.4 (1H, d), 8.1 (1H, s), 8.0 (1H, t), 7.8 (3H, m), 7.6 (1H, d), 7.5-7.2 (4H, m), 7.2 (1H, t), 4.7 (2H, s), 3.75 (2H, t), 3.6 (2H, t), 3.1 (4H, s broad), 3.0 (4H, s broad), 2.6 (3H, s).

Example 1.3(i) and 1.3(ii)

Step1: Example 1.3 (i): 7-Bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

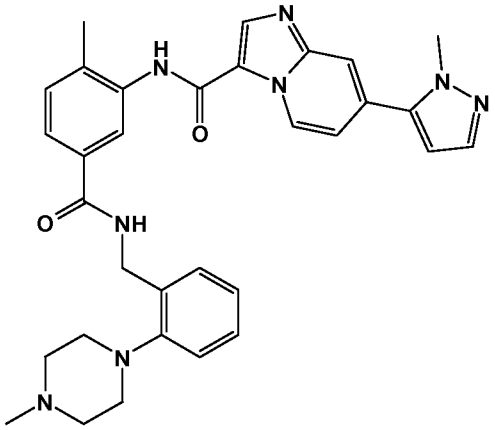


Methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoate (Intermediate 1B)(400 mg, 1.030 mmol) and TBD (143 mg, 1.030mmol) in toluene (10 ml) was treated with (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine (212 mg, 1.030 mmol) and heated at 100 ℃ under nitrogen overnight. Further TBD (106 mg, 0.82 mmol) was added the mixture was heated at 100 ℃ for a further 24hrs.The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (50 ml) and sodium bicarbonate solution (50 ml).The organic portion was separated and washed with sodium bicarbonate (2 x 25 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness to give a yellow solid. Purification by chromatography on silica eluting with 0 – 20 % 2M NH_3 in MeOH / DCM afforded a colourless oil. The oil was dissolved in minimum volume of EtOAc and titurated iso-hexane to afford the title compound as a white solid;

LC-MS: Rt 0.85 mins; MS m/z 561.4 {M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.1 (s, 1H), 9.4 (d, 1H), 8.9 (t, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.6 (d, 2H), 3.1 (t, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)

Step 2 Example 1.3 (ii): 7-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



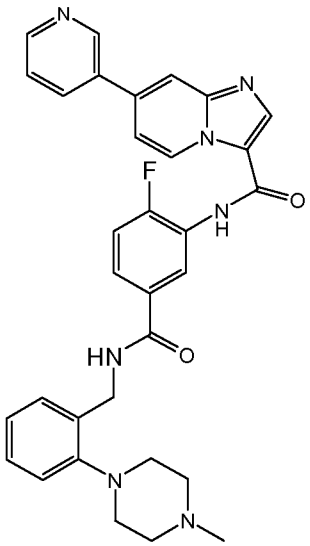
Under nitrogen, a mixture comprising 7-bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1) (77.8 mg, 0.125 mmol), 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (51.9 mg, 0.249 mmol) and cesium carbonate (40.6 mg, 0.125 mmol) in DMF (1 ml) was treated with $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (50.9 mg, 0.062 mmol) and heated at 110 °C for 1 hr. The solvent was removed *in vacuo* and purification by chromatography on silica eluting with 0 – 20% 2M NH_3 in MeOH / DCM afforded a black solid. The solid was dissolved in 7M NH_3 in MeOH (12 ml) and passed through a 1 g Pd scavenger cartridge. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting solid was dried to yield the title compound;

LC-MS: Rt 0.98 mins; MS m/z 563.5 {M+H}+; Method 2minLC_v003

av55760 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.5 (1H, d), 8.55 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.7 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 7.4 (2H, m), 7.2 (3H, m), 7.1 (1H, t), 6.6 (1H, d), 4.7 (2H, t), 4.0 (3H, s), 3.1 (7H, b), 2.7 (4H, s), 2.4 (3H, s)

Example 1.4

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



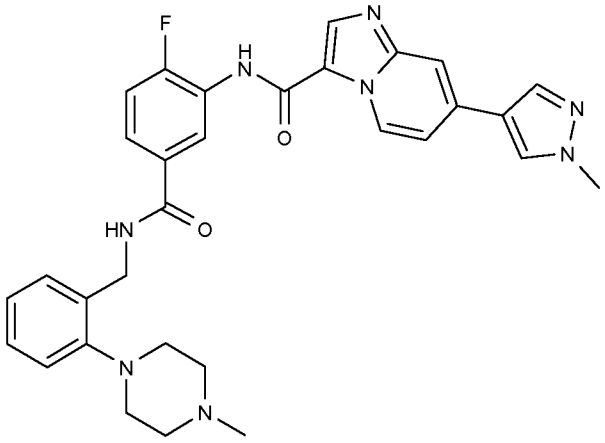
Under nitrogen, 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Ex 1.1, step 1) (120 mg, 0.212 mmol), pyridine-3-ylboronic acid (33.8 mg, 0.212 mmol), triethylamine (0.030 ml, 0.212 mmol), cesium carbonate (69.1 mg, 0.212 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (17.33 mg, 0.021 mmol) in DMF (3 ml) were heated at 85 ℃ overnight. A further portion of cesium carbonate (24.34 mg, 0.075 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (6.10 mg, 7.47 µmol) were added along with 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine (34.6 mg, 0.212 mmol) and heated continued at 85 ℃ for 26 hrs. A further portion of cesium carbonate (24.34 mg, 0.075 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (6.10 mg, 7.47 µmol) and 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-yl)pyridine (34.6 mg, 0.212 mmol) were added. The reaction was heated at 100 ℃ for 2hrs. The reaction mixture was diluted with EtOAc and water and the resulting product which precipiated out was collected by filtration. Further product was contained in the organic phase, which was washed with sat. $NaHCO_3$, brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude residue was combined with the precipitated product and purified by chromatography on silica eluting with 0-20% MeOH/DCM. The resulting solid was purified by preparative LC-MS eluting with 0.1% diethylamine 30-70% acetonitrile/water. The product fractions were partitioned between EtOAc and $NaHCO_3$. The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LC-MS: Rt 1.79/1.81 mins; MS m/z 564/565 {M+H}+; Method 10minLC_v003

1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.7 (1H, d), 9.1 (1H, d), 8.7 (1H, m), 8.6 (1H, s), 8.4 (1H, m), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.1 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.7-7.5 (2H, m), 7.4-7.1 (5H, m), 4.3 (2H, s), 3.1 (4H, m), 2.8 (4H, s broad), 2.5 (3H, t).

Example 1.5

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride



Step 1: N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

A mixture comprising 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Ex 1.1, step 1) (100 mg, 0.177 mmol) and cesium carbonate (230 mg, 0.707 mmol) in DME (2.5 ml) and water (1 ml) under nitrogen was treated with 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole followed by $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (7.22 mg, 8.84 µmol) and heated using microwave radiation at 100 °C for 1 hr. After cooling to RT, the reaction mixture was partitioned between water (4 ml) and EtOAc (10 ml)/ MeOH (1ml). The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Puriifcation by chromatography on silica eluting with 0-20% MeOH in DCM followed by trituration of the resulting solid with EtOAc afforded the title compound;

LC-MS: Rt 0.89 mins; MS m/z 567 {M+H}+; Method 2minLC_v003

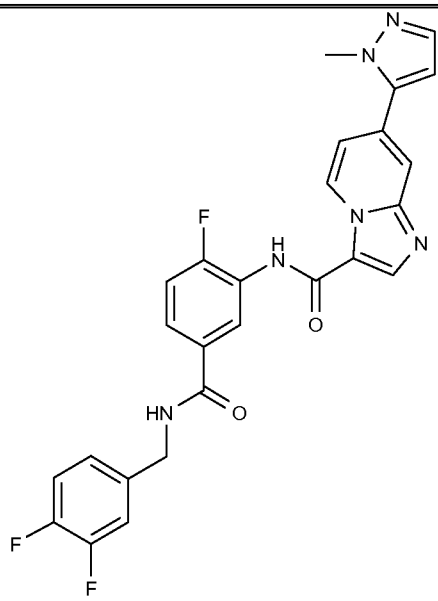
Step 2: N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride

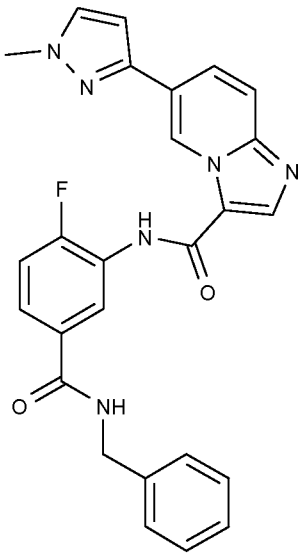
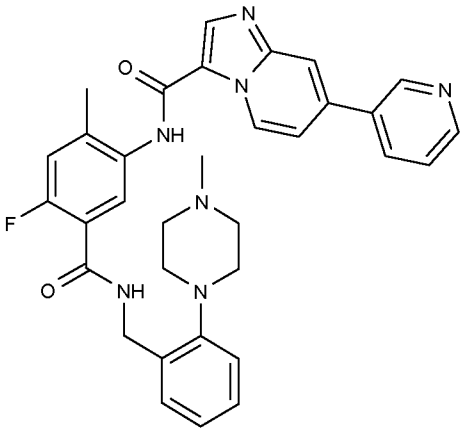
N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1) (30 mg, 0.053 mmol) in MeOH (2 ml) was treated with HCl in ether (0.053 ml, 0.053 mmol) and the solution was evaporated to dryness and dried *in vacuo* overnight to afford the title compound;

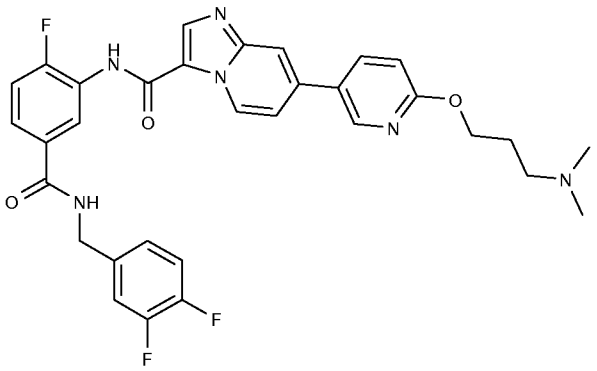
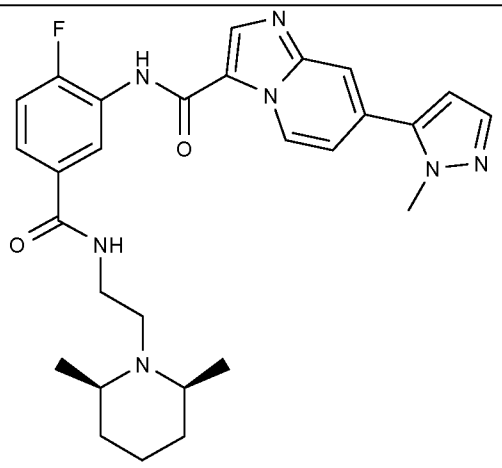
LC-MS: Rt 0.82 mins; MS m/z 56, [M+H]+; Method 2minLC_v003

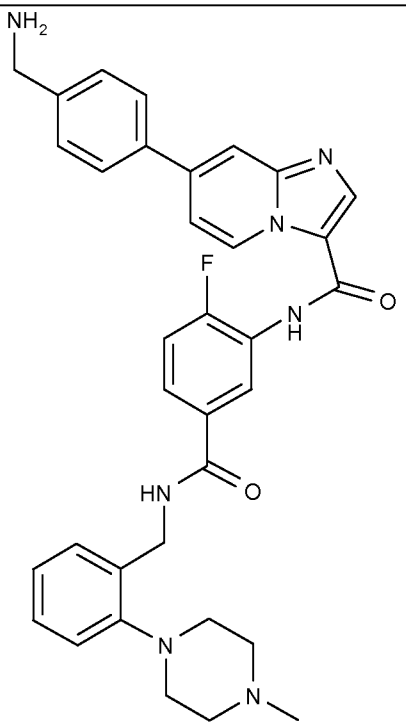
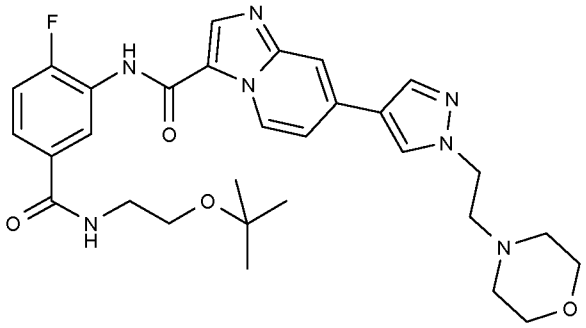
The compounds of the following tabulated Examples (Table 1) were prepared by a similar methods to that of Example 1.1-1.5 from the appropriate starting compounds, the preparations of which are detailed in the 'Preparation of Intermediates' section.

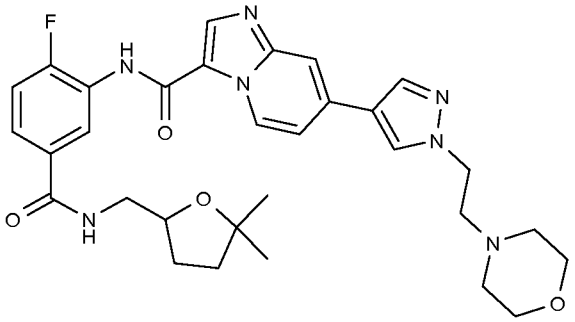
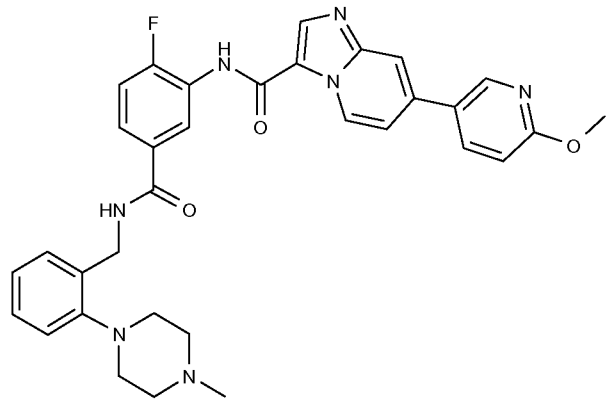
Table 1

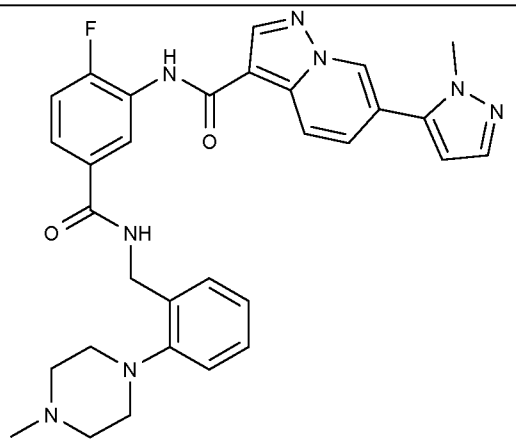
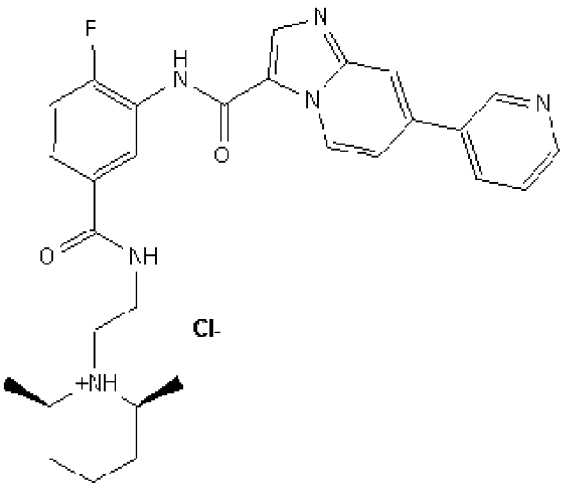
Ex.	Structure Name	$[M+H]^+$/NMR
1.6	 N-(5-(3,4-difluoro benzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt = 3.16 mins; MS m/z 505.4 [M+H]+; Method 10minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (1H, s), 9.50 (1H, d), 9.17 (1H, t), 8.68 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.42-7.50 (3H, m), 7.18 (1H, m), 4.48 (2H, d), 4.01 (3H, s).

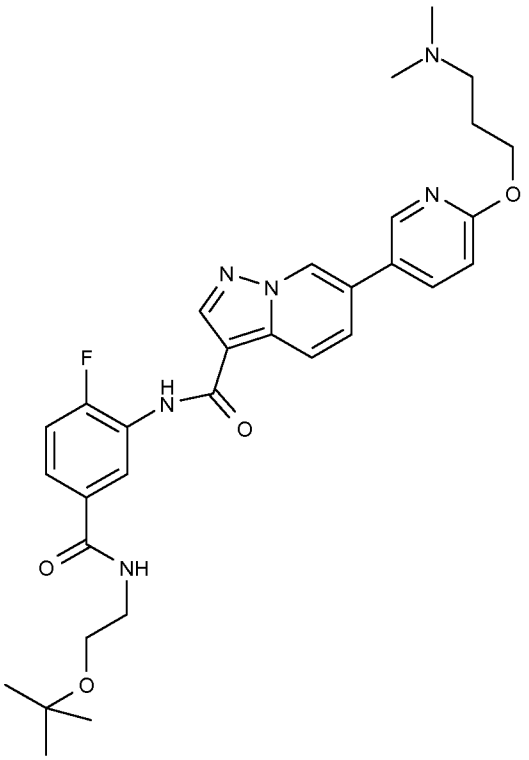
1.7	 N-(5-(benzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.93 mins; MS m/z 469/470/471 {M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ10.3 (1H, s), 10.0 (1H, s), 9.1 (1H, t), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, m), 7.9 (1H, d), 7.8 (3H, m), 7.5 (1H, t), 7.35 (4H, m), 7.3 (1H, m), 6.7 (1H, s), 4.5 (2H, d), 3.9 (3H, s).
1.8	 N-(4-fluoro-2-methyl-5-(2-(4-methyl piperazin-1-yl) benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt =0.78 mins; MS m/z 578.5 [M+H]+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.57 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.13 (2H, m), 4.73 (2H, d), 3.05 (4H, m), 2.90-2.75 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.39 (3H, s).

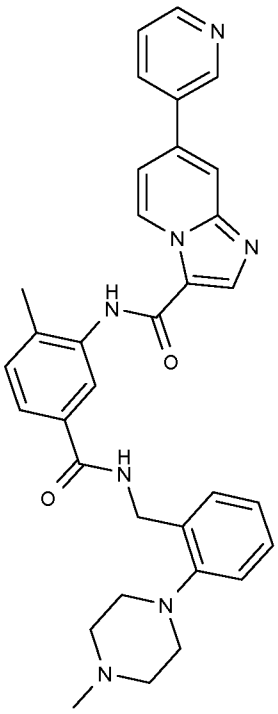
1.9	 N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(3-(dimethyl amino) propoxy) pyridine-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.92 mins; MS m/z 603.6 {M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, d), 8.5 (1H, s), 8.4 (1H, dd), 8.2 (1H, dd), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, d), 4.3 (3H, m), 7.0 (1H, d), 4.6 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m)
1.10	 N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 1.91mins; MS m/z 518.40 [M+H]+; Method 10minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.7 (1H, s), 10.0 (1/2H, m), 9.5 (1H, d), 9 (1H, t), 8.8 (1H, s), 8.2 (1H, m) 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 6.6 (1H, s) 4 (3H, s), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1H, m), 1.9 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, d), 1.3 (2H, d)

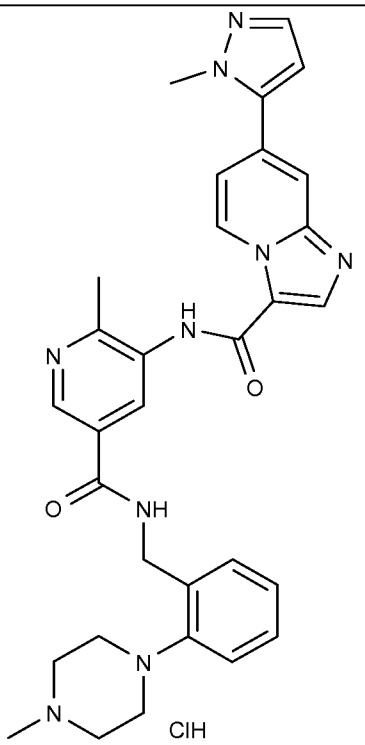
1.11	 7-(4-(aminomethyl) phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.83 mins; MS m/z 592 {M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ10.3 (broad 1H, s), 9.5 (1H, d), 9.0 (1H, t), 8.7 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.1 (1H, s), 7.9 (2H, d), 7.6 (1H, d), 7.5-7.4 (3H, m), 7.25-7.2 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.1 (1H, t), 4.6 (2H, d), 3.8 (2H, s), 2.9 (4H, s), 2.5 (4H, s), 2.25 (3H, s), 2.1 (2H, s broad).
1.12	 N-(5-(2-tert-butoxy ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt= 0.83 mins; MS m/z 578.5, [M+H]+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9.35 (1H, d), 8.60-8.43 (2H, m), 8.15 (2H, s), 7.97 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.60-7.35 (3H, m), 4.28 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.40 (2H, m), 2.50-2.80 (8H, m), 1.00-1.21 (9H, m).

1.13	 N-(5-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt = 0.96 mins; MS m/z 590.5, [M+H]+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (1H, s), 9.38 (1H, d), 8.61 (2H, m), 8.45 (2H, s), 8.16 (2H, m), 7.98 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.48-7.37 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.07 (1H, m), 3.57 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.02 (1H, m), 1.70 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.17 (3H, s).
1.14	 N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(6-methoxy pyridine-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt =1.03 mins; MS m/z 594.4, [M+H]+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30(1H, s), 9.50 (1H, d), 8.99 (1H, t), 8.76 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.52-7.36 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.05 (2H, m), 4.58 (2H, d), 3.32 (3H, s), 2.87 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.23 (3H, s).

1.15	 N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.89 mins; MS m/z 567/568/569 {M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.0 (1H, s), 9.9 (1H, m), 9.1 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.9 (1H, s), 8.3 (2H, m), 7.8 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.3 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.6 (1H, s), 4.6 (2H, d), 4.0 (3H, s), 3.6-3.0 (8H, m), 2.9 (3H, d).
1.16	 1-(2-(4-fluoro-3-(7-(pyridine-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzamido)ethyl)-2,6-cis-dimethylpiperidinium chloride	Rt 0.70 mins; MS m/z 515{M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.71 (1H, s), 10.01 (1H, t), 9.72 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.05 (1H, m), 8.90 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.70 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.23 (1H, m), 7.89 (3H, m), 7.51 (1H, m), 3.55 (2H, m), 3.50-3.33 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.40 and 1.30 (6H, 2 x d).

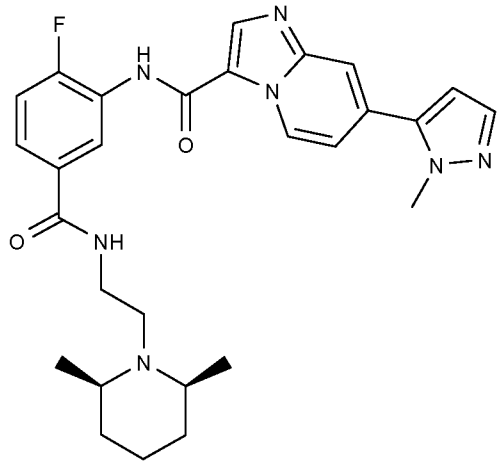
1.17	 N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-6-(6-(3-(dimethylamino) propoxy)pyridine-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.92 mins; MS m/z 577{M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.0 (1H, s), 837 (1H, s), 8.5 (1H, d), 8.4 (1H, d), 8.3 (1H, d), 8.1 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.35 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.4 (2H, t), 3.6 (2H, m), 3.5 (2H, m), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m), 1.25 (9H, s)

1.18	 N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.75 mins; MS m/z 560.5 {M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD), δ 9.6 (1H, d), 9.0 (1H, d), 8.6 (1H, dd), 8.5 (1H, s), 8.3 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.7 (1H, dd), 7.6 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.1 (1H, t), 4.7 (2H, s), 3.0 (4H, b), 2.8 (4H, b), 2.5 (3H, s), 2.4 (3H, s).

1.19	 1-methyl-4-(2-((6-methyl-5-(7-(1-methyl -1H-pyrazol-5-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carbox amido)nicotina mido)methyl)phenyl)piperazin-1-ium chloride	Rt 0.76 mins; MS m/z 564.5 {M+H}+; Method 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.60 (1H, d), 8.85 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.39 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.16 (1H, t), 6.65 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.10 (4H, m), 2.96 (4H, b), 2.66 (3H, s), 2.59 (3H, s)

Example 1.10

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (39.5 mg, 0.048 mmol) was added to a mixture comprising 1-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (commercially available) (212 mg, 1.017 mmol), 7-bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-

carboxamide (Intermediate 4C) (500 mg, 0.968 mmol), Cs_2CO_3 (1262 mg, 3.87 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (10 ml) and water (4.29 ml). The mixture was degassed thoroughly refilling with nitrogen (x3). The mixture was heated using microwave radiation at 100°C for 1 hour. The water was removed by pipette and the organic portion was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in MeOH and dry loaded onto silica. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% MeOH in DCM to afford the title compound. (See Table 1 for characterising data).

The citrate salt of N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide was prepared according to the following procedure:

Step 1: 3-[(7-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl)-amino]-4-fluoro-benzoic acid methyl ester

To the solution of compound 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (Intermediate A step 3) (1.26 Kg, 5.23 mol) in DMAC (15 L) was added dropwise $SOCl_2$ (1.86 kg, 15.6 mol) at 10 °C in 30 min. To the resulting mixture warmed to 20°C was added compound methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (884 g, 5.23 mol) in DMAC (3.0 L) over 30 min. After addition, the reaction temperature went up to 30 °C. HPLC showed the reaction went to completion within 5 min. To the reaction mixture was added water (20 L) over 20 min. The mixture was filtered and dried under vacuum to afford the title compound as a white solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 3.87 (s, 3 H) 7.57 (dd, *J*=7.28, 2.01 Hz, 1 H) 7.51 (dd, *J*=10.16, 8.66Hz, 1 H) 7.90 (td, *J*=4.33, 2.38 Hz, 1 H) 8.29 (m, 2H) 8.90 (s, 1 H) 9.43 (d, *J*=7.53 Hz,1 H) 10.78 (s, 1 H)

Rt 6.90 mins; MS m/z 394.0 {M+H}+; Method 10 min LC

Step 2: 4-Fluoro-3-{[7-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl]-amino}-benzoic acid

3-[(7-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl)-amino]-4-fluoro-benzoic acid methyl ester (step 1)(1200 g, 3.060 mol), 1-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (commercially available) (764 g, 3.67 mol), $PdCl_2(dppf)•CH_2Cl_2$ (75.0 g, 91.8 mmol) in dioxane (10 L) and aqueous Na_2CO_3 (2 N, 4.6 L) were heated to reflux for 6 hr. The reaction mixture was cooled to 50 °C and filtered. The filtrate was heated to reflux, to which was added AcOH (600 g, 10.0 mol) was added dropwise. During the course of addition solids came out of solution to give pale pink slurry. After addition the mixture was slowly cooled to RT and filtered. To

the filter cake was added dioxane (20 L) followed by heating to reflux to obtain a solution. The solution was cooled to RTand filtered to provide the title compound as a white solid;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.00 (s, 3 H) 6.67 (s, 1 H) 7.46 (t, *J*=9.41 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=7.03 Hz,1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.85 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.28 (d, *J*=6.27 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.47 (d, *J*=7.03Hz, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

Rt 5.40 mins; MS m/z 380.1 {M+H}+; Method 10 min LC

Step 3: 7-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-2-fluoro-phenyl}-amide

4-Fluoro-3-{[7-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl]-amino}-benzoic acid (step 2) (450 g, 1.19 mol), EDC•HCl (454.8 g, 2.372 mol) and HOBt (181.6 g, 1.186mol) in DMF (3.2 L) at 25 °C were stirred for 1.5 hr. The reaction was monitored by HPLC. To the reaction mixture was dropwise added cis 2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylamine (222.5 g, 1.423 mol) over 10 min and stirring continued for 30 min. To the reaction mixture was dropwise an aqueous solution of Na_2CO_3 (5%, 6 L) over 120 min and the resulting solid was collected by filtration and washed with water (5 L). To the solid was added ethanol (5 L) followed by heating to 70 °C to obtain a clear solution. Water (1. 5 L) was dropwise added at 70 °C and stirred for 30 min. The clear solution was slowly cooled to 25 °C over 2hr. The solid was filtered, washed with ethanol (500 mL) and dried under vacuum at 50°C overnight to afford the title compound as a white solid ;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 - 1.19 (m, 3 H) 1.10 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 1.55 (br. s., 1 H) 1.50(d, *J*=12.30 Hz, 2 H) 2.42 (br. s., 2 H) 2.71 (br. s., 2 H) 3.27 (d, *J*=5.77 Hz, 2 H) 4.00(s, 3 H) 6.60 (s, 1H) 7.41 (d, *J*=6.02 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.77(s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.14 (d, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.67(s, 1 H) 9.48 (d, 1 H) 10.35 (s, 1 H).

Rt 4.80 mins; MS m/z 518.2 {M+H}+; Method 10 min LC

Step 4: N-(5-((2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide citric acid (1:1)

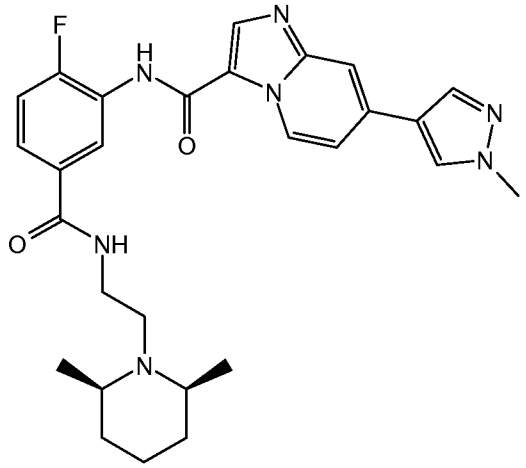
7-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-2-fluoro-phenyl}-amide (step 3)(480 g) was suspended in ethanol (2300 mL) in a 5000 mL four-necked flask equipped with thermometer, reflux condenser and a nitrogen inlet. The mixture was heated to 55 °C and the suspension gradually became clear. A solution of citric acid (180 g) in

acetone (2.4 L) was added over 1h and the internal temperature was controlled at 45–50°C. The clear solution was stirred at 50°C for 2h. A crystal seed (1 g) was added to the reactor and the internal temperature was cooled to 20°C at a speed of 8°C/h. The mixture was stirred at 20°C for 60 h. The resulting solid was filtered and the filter cake was washed with acetone (1 L) and dried in vacuum (under 4 mbar at 55°C) for 24 h to afford the title compound;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.46 (m, 3 H) 1.29 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 1.65 (s., 1 H) 1.73(d, 2 H) 2.59 (m, 4 H) 3.18 (m, 4 H) 3.53 (d, 2 H) 4.00(s, 3 H) 6.68 (s, 1H) 7.41 (d, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.80(s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 9.48 (d, 1 H) 10.36 (s, 1 H).

Example 1.20

7-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[2-(2,6-cis-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylcarbamoyl]-2-fluoro-phenyl}-amide hydrochloride

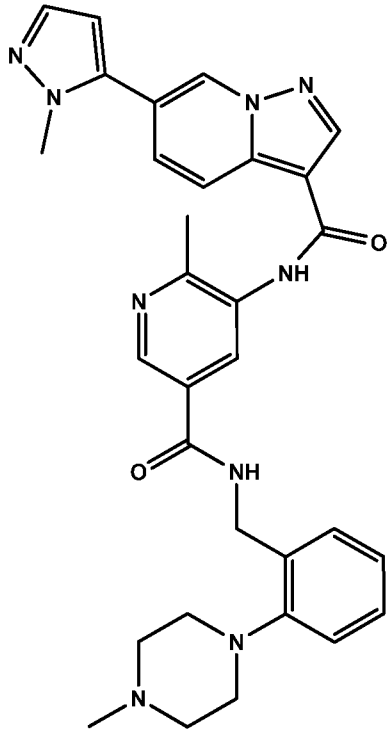


7-Bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 4C) (50 mg, 0.097 mmol), 1-methyl-1H-pyrazol-4-ylboronic acid (24.38 mg, 0.194 mmol) and cesium carbonate (126 mg, 0.387 mmol) was dissolved in DME (215 µl)/water (108 µl) to form a solution. Nitrogen was bubbled though the reaction mixture for 2 minutes. $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (3.95 mg, 4.84 µmol) was added and the mixture was heated using microwave radiation at 100°C for 15 mins. The water was removed and the organic portion was dry loaded onto silica. . The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH and the product fractions were combined and concentrated *in vacuo*. The product was dissolved in MeOH and passed through a 1g 2,4,6-trimercaptotriazine silica. The solvent was

removed *in vacuo* and the residue was triturated with ether. The resulting precipitate was filtered and dried in the oven to afford the title compound;
LC-MS: Rt 0.30 mins; MS m/z 517{M+H}+; Method 2minLC_v003
1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.4 (1H, s), 10 (1H, d), 9.4 (1H, d), 8.9 (1H, t), 8.7 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.2 (2H, d), 8 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.6 (1H, d), 7.5 (1H, t), 4.2 (2H, q), 3.55 (2H, m), 3.4 (4H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1H, m) 1.9 (1H, d), 1.7 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, m), 1.3 (2H, d), 1.1 (1H t).

Example 1.21:

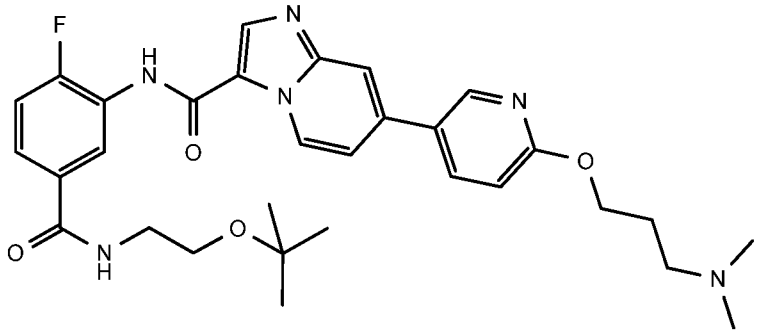
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide



The title compound was prepared from Intermediate 1D and (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine analogously to Example 1.1 step 1;
LC-MS: Rt 0.66 mins; MS m/z 564.7{M+H}+; Method 2minLowpH

Example 2.1

N-(5-(2-tert-Butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(3-(dimethylamino)propoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



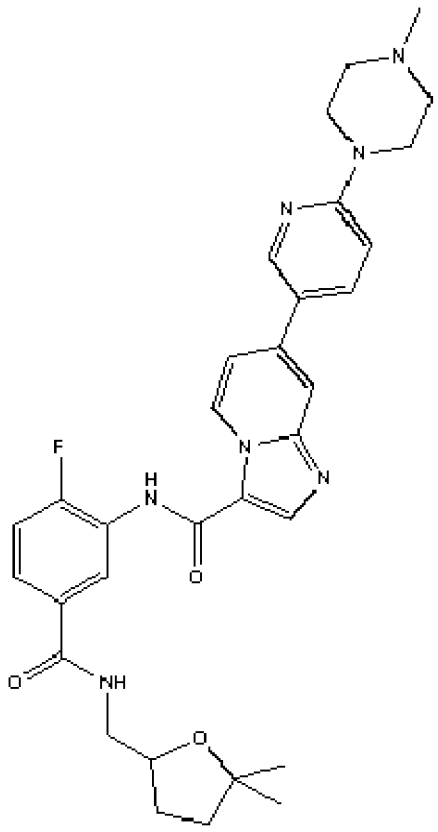
7-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 2A) (300 mg, 0.629 mmol), N,N-dimethyl-3-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yloxy)propan-1-amine (202 mg, 0.660 mmol) and cesium carbonate (819 mg, 2.51 mmol) were combined in 1,2-dimethoxyethane (7 ml) and water (3 ml). The mixture was degassed thoroughly refilling with nitrogen and treated with $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (25.7 mg, 0.031 mmol). The mixture was once again degassed thoroughly refilling with nitrogen and heated using microwave radiation at 100 ^{O}C for 1 hr. The aqueous was removed by pipette and the organic portion was absorbed onto silica and purified by chromatography eluting with 0-20% MeOH in DCM. The resulting solid was recrystallised from EtOAc to afford the title compound;

LC-MS: Rt 2.55 mins; MS m/z 577.5, [M+H]+; Method 10minLC_v003

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9.46 (1H, d), 8.73 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.55 (1H, t), 8.24 (1H, d), 8.16 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.45 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.36 (2H, t), 3.45 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.15 (6H,s), 1.87 (2H, m), 1.16 (9H, s).

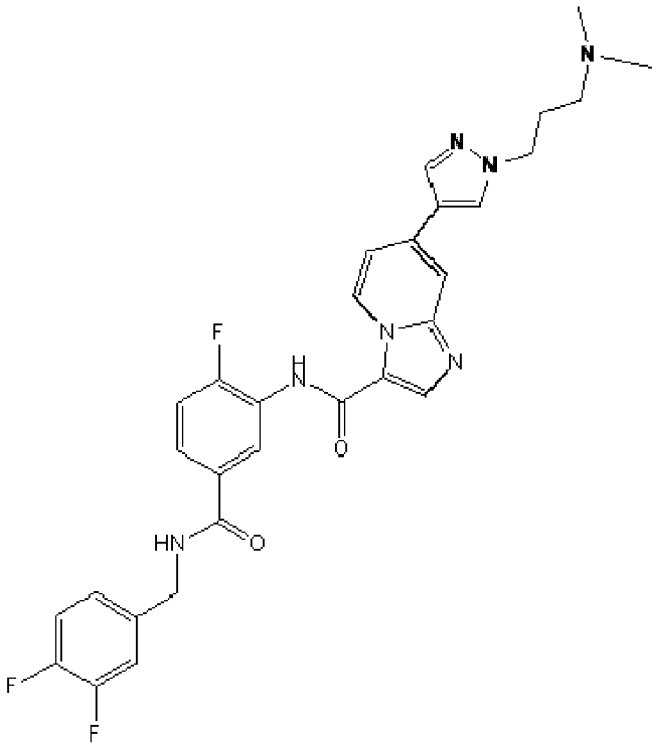
Example 2.2

N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



The title compound was prepared from commercially available 1-methyl-4-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin-2-yl)piperazine and Intermediate 4E analogously to Example 2.1;
LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 586/587 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Example 2.3:
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(3-(dimethyl amino)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

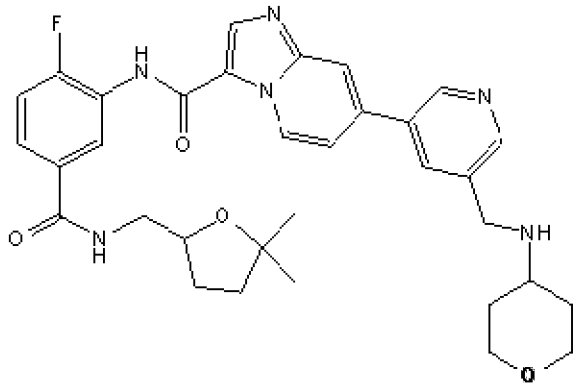


The title compound was prepared from commercially available N,N-dimethyl-3-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-amine and Intermediate 3A analogously to Example 2.1;

LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 576/577/578 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Example 2.4

N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: N-(5-(((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-formylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide The title compound was

prepared from 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)nicotinaldehyde and Intermediate 4E analogously to Example 2.1;
LC-MS: Rt 0.87 mins; MS m/z 516/517/518 {M+H}+; Method 2minLC_v003

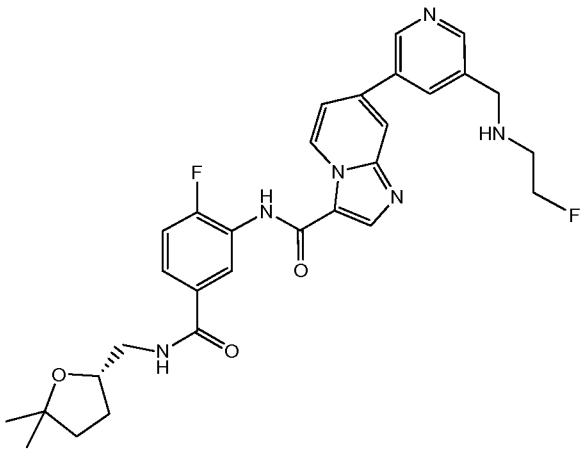
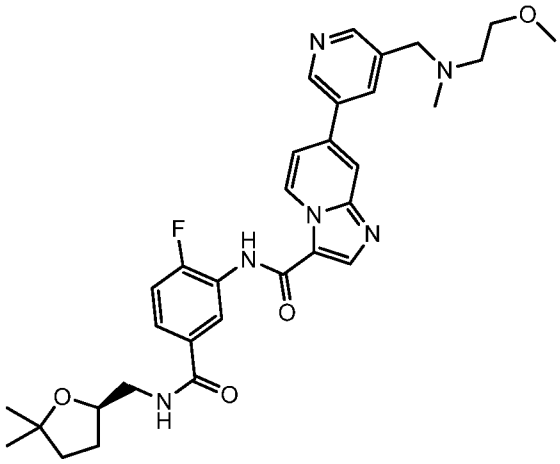
Step 2: N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

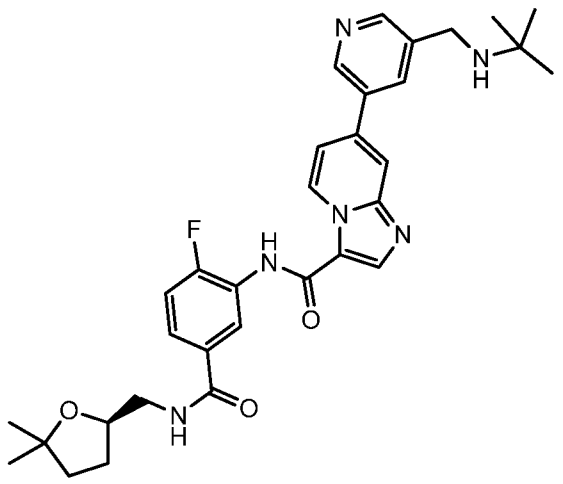
A suspension of N-(5-(((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-formylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1)(98 mg, 0.19 mmol), tetrahydro-2H-pyran-4-amine (38.4 mg, 0.380 mmol), acetic acid (0.2 ml, 3.49 mmol) and 2-picoline borane (24.16 mg, 0.228 mmol) in MeOH (2 ml) was heated at 50°C for 3 hrs. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was redissolved in 10% MeOH/EtOAc. The mixture was washed with sat. $NaHCO_3$ and H_2O. The organic portion was dried $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH/DCM. The product fractions were combined and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc/iso-hexane to afford the title compound;
LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 601/602 {M+H}+; Method 2minLC_v003

The compounds of the following tabulated Examples (Table 2) were prepared by a similar method to that of Example 2.4 from the appropriate starting compounds, the preparations of which are detailed in the 'Preparation of Intermediates' section.

Table 2

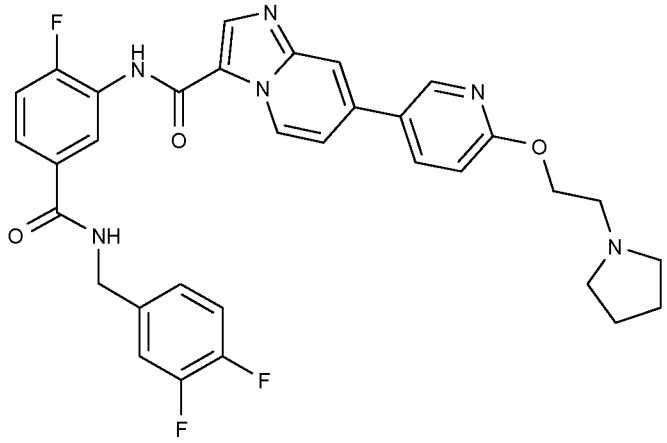
Ex.	Structure Name	LC-MS/NMR

2.5	 (S)-N-(5-(((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-fluoroethyl) amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carb oxamide	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 563/564 {M+H}+; Method 2minLC_v003
2.6	 (R)-N-(5-(((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-methoxyethyl) (methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl) imidazo[1,2-a] pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.68 mins; MS m/z 589 {M+H}+; Method 2minLC_v003

		
2.7	(R)-7-(5-((tert-butylamino)methyl)pyridin-3-yl)-N-(5-(((5,5-dimethylt etrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.69 mins; MS m/z 573 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Example 3.1

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride



Step 1: 7-(6-Chloropyridin-3-yl)-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

A mixture comprising 7-bromo-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 3A)100 mg, 0.199 mmol), 6-chloropyridin-3-ylboronic acid (31.3 mg, 0.199 mmol) and cesium carbonate (259 mg, 0.795 mmol) in DME (631 µL)/water (31.5 µL) was purged with nitrogen and treated with $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (8.11 mg, 9.93 µmol) The resulting mixture was heated using microwave radiation at 100°C for 15 mins. The water was removed

by pipette and the reaction mixture was diluted with MeOH. Purification of the mixture by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH/DCM afforded the title compound;

LC-MS: Rt 0.75 mins; MS m/z 536 {M+H}+; Method 2minLC_30_v003

Step 2: N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride

A solution of 2-(pyrrolidin-1-yl)ethanol (30.5 mg, 0.265 mmol) and sodium hydride (6.36 mg, 0.265 mmol) in toluene (442 µl) was stirred at RT for 30 mins and treated with 7-(6-chloropyridin-3-yl)-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1). The reaction mixture was heated at 60°C for 1 hour and the reaction was quenched with wet MeOH. Purification of the mixture by chromatography on silica eluting with 0-20% (2M NH_3 in MeOH)/DCM afforded a yellow solid. The solid was dissolved in MeOH and treated with 2M HCl in diethyl ether (1eq). The solvent was removed *in vacuo* and purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 2M NH_3 in MeOH/TBME afforded a solid. The solid was treated again with 2M HCl in diethyl ether and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

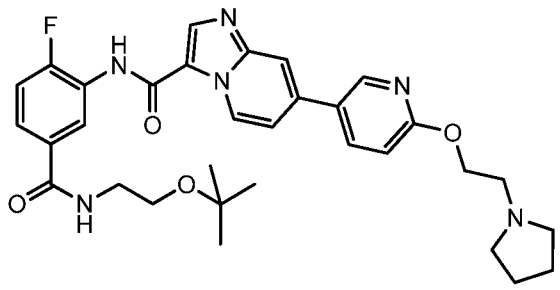
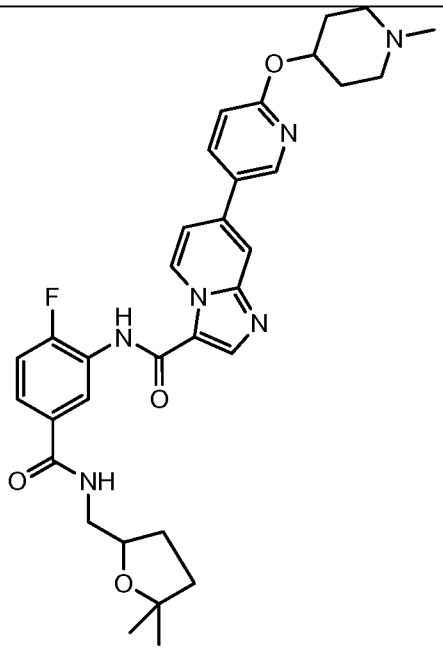
LC-MS: Rt 0.52mins; MS m/z 615 [M+H]+; Method 2minLC_30_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ10.5 (1H, s), 9.6 (1H, s), 8.8 (2H, d) 8.4 (1H, d), 8.2 (1H, d), 7.9 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.4 (1H, m), 7.3 (1H, s), 7.2 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.1 (1H, d), 7(1H, s), 4.7(2H, d), (4.5 (2H, d), 3.3 (4H, m), 3.1 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.95 (2H, m).

The compounds of the following tabulated Examples (Table 3) were prepared by a similar method to that of Example 3.1 from the appropriate starting compounds, the preparations of which are detailed in the 'Preparation of Intermediates' section.

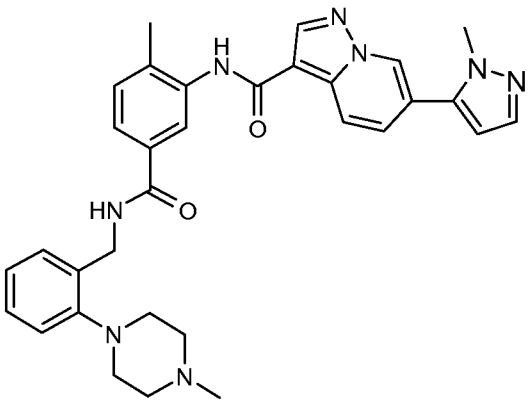
Table 3

Ex.	Structure Name	LC-MS/NMR

3.2	 N-(5-((2-(tert-Butoxy)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl) ethoxy)pyridin-3-yl) imidazo[1,2-a] pyridine-3-carboxamide	LC-MS: Rt 0.87 mins; MS m/z 589 [M+H]+; Method 2minLC_v003
3.3	 N-(5-(((5,5-dimethyl tetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((1-methyl piperidin-4-yl)oxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 601/602 {M+H}+; Method 2minLC_v003.

Example 4.1

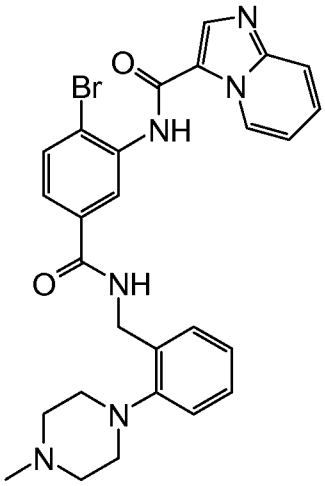
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride



6-Bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyridine-3-carboxamide (169 mg, 0.301 mmol), 5-(1,5-dimethyl-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazole (75 mg, 0.391 mmol) and cesium carbonate (392 mg, 1.204 mmol) in DME (3209 µL) and water (1284ul) were combined to give a yellow solution. $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (6.15 mg, 7.52 µmol) was added and the mixture was heated using microwave radiation at 100℃ for 1hr . A further portion of $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (6.15 mg, 7.52 µmol) was added and heating continued using microwave radiation at 100℃ for 1hr. 5-(1,5-Dimethyl-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazole (75 mg, 0.391 mmol), $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (6.15 mg, 7.52 µmol) and cesium carbonate (392 mg, 1.204 mmol) were added. The mixture was heated using micriowave radiation at 100℃ for 2hrs.The product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH/DCM followed by a second column using 0-15% 2M NH_3 in MeOH/DCM. The resulting residue was dissolved in MeOH/DCM, filtered through a glass fibre filter paper and purified by preparative chromatography eluting with 20-50% MeCN/water (0.1% TFA). The appropriate fractions were partitioned between with $NaHCO_3$ and EtOAc and the organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford a colourless oil. HCl (1 equiv.) in dioxane was added and trituration with EtOAc/EtOH afforded the title compound as a solid;
LC-MS: Rt 2.66 mins; MS m/z 563/564/565 {M+H}+; Method 10minLC_v003
1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.9 (1H, s), 8.7 (1H, s), 8.4 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.7 (1H, d), 7.65 (1h, d), 7.6 (1H, s), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.3 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.1 (1H, t), 6.6 (1H, s), 4.7 (2H, s), 4.0 (3H, s), 3.0 (4H, m), 2.7 (4H, s broad), 2.45 (6H, d).

Example 5.1

N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 3-Amino-4-bromo-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide

N1,N1-dimethyl-N2-((propylimino)methylene)ethane-1,2-diamine (0.70 ml, 3.99 mmol) was added to a stirred solution / suspension of 3-amino-4-bromobenzoic acid (719 mg, 3.33 mmol), (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine (820 mg, 3.99 mmol) and HOBt (140 mg, 1.0 mmol) in dry DCM (20 ml) under argon. After 24 hrs the reaction mixture was diluted with DCM and washed several times with water. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting yellow oil was triturated with DCM/ diethyl to give a yellow crystalline powder;

LCMS: Rt 0.85 min; MS m/z 403.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.48 (1H, d), 6.42 (1H, br s), 7.30 (3H, m), 7.20 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.92 (1H, d), 4.72 (2H, d), 4.23 (2H, br s), 3.02 (4H, br s(, 2.62 (4H, br s), 2.35 (3H, s)

Step 2: N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide

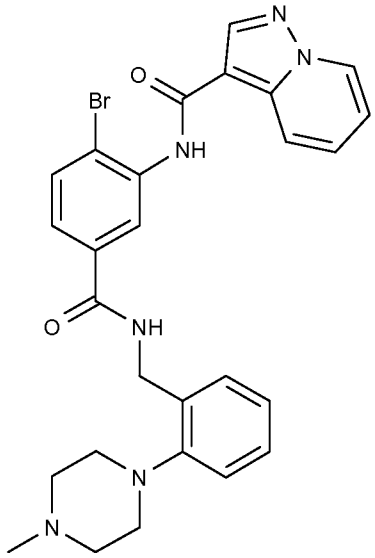
Imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl chloride hydrochloride (0.97 mg, 4.46 mmol) was slowly added in portions to a stirred solution of 3-amino-4-bromo-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide (step 1)(900 mg, 2.23 mmol) in dry pyridine (15 ml). The reaction was stirred at RT for 18 hrs and quenched with water. The solvent removed *in vacuo*. The residue was treated with a small amount of MeOH to dissolve insoluble material then partitioned between aq. $NaHCO_3$ and DCM. The organic extract was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product mixture was crystallised from MeOH to give a white solid;

LCMS: Rt 0.78 min; MS m/z 549.2 [M+H]+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.52 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.22 (3H, m), 7.10 (1H, t), 4.72 (2H, d), 3.0 (4H, br s), 2.67 (4H, br s), 2.37 (3H, s).

Example 5.2

N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide



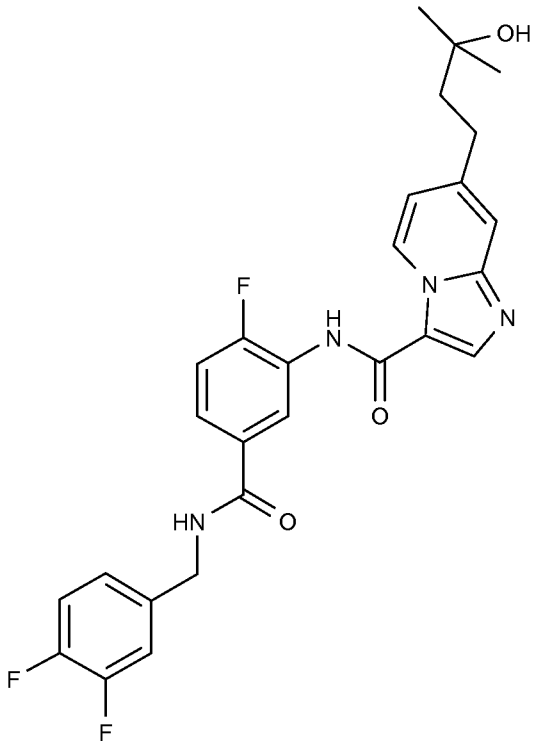
The title compound was prepared from 3-amino-4-bromo-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide (Ex 5.1, step 1) and pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carbonyl chloride (commercially available) analogously to Example 5.1;

LCMS: Rt 2.12 min; MS m/z 547.3, 549.3 [M+H]+; Method LowpH_v002.

1H NMR (500MHz, d6-DMSO) δ 9.90 (1H, s), 9.05 (1H, t), 8.85 (1H , d), 8.79 (1H,s), 8.22 (1H,d), 8.14 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.54 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.57 (2H, d), 2.87 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.23 (3H, s).

Example 6.1

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-hydroxy-3-methyl butyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: Ethyl 3-(3-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl) imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)propanoate

7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 3A)(1g, 1.987 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.091 g, 0.099 mmol) and tritertbutylphosphonium tetrafluoroborate (0.058 g, 0.199 mmol) were combined in THF(60 ml) under nitrogen and the mixture was degassed thoroughly refilling with nitrogen (x3). (3-Ethoxy-3-oxopropyl)zinc(II) bromide (19.87 ml, 9.93 mmol) was added and the mixture was heated at 60 °C for 100 mins. After cooling to RT, the mixture was absorbed onto silica and purification by chromatography eluting with 0-6% MeOH in DCM afforded a yellow oil which was triturated with EtOAc to give the title compound;

LCMS: Rt 0.99 min; MS m/z 525 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 2: N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-hydroxy-3-methyl butyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

Ethyl 3-(3-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)propanoate (step 1)(50 mg, 0.095 mmol) was suspended in dry ether and cooled to 0 °C. Methylmagnesium bromide (0.318 ml, 3.0M in ether, 0.953 mmol) was added and the mixture was stirred and allowed to warm to RT over 16 hrs. The mixture was partitioned between 10% aq. Citric acid and EtOAc. The organics were separated, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness. The residue was

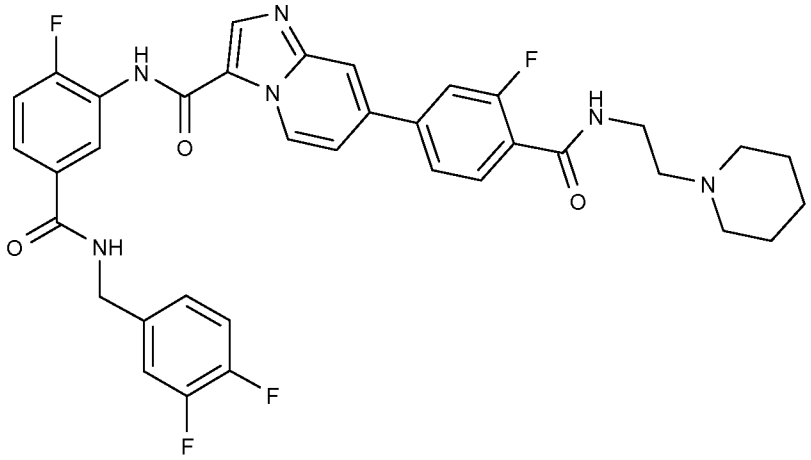
purified by chromatography on silica eluting with 0-10% MeOH in DCM to afford the title product;

LCMS: Rt 0.97 min; MS m/z 511.4 [M+H]+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.45 (2H, d), 9.08 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.15-7.38 (3H, m), 7.10 (1H, d), 4.58 (2H, s), 2.88 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.30 (6H, s).

Example 7.1

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride



Step 1: Methyl 4-(3-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl) imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoate

7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 3A)(500 mg, 0.993 mmol), methyl 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate (306 mg, 1.093 mmol) and cesium carbonate (1295 mg, 3.97 mmol) in water (2 ml) /DME (5 ml) were mixed to give a suspension. The mixture was degassed with nitrogen and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (40.6 mg, 0.050 mmol) was added. The reaction mixture was heated using microwave radiation at 100°C for 1hr and partitioned between EtOAc and water. The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The crude product was triturated with MeOH/diethyl ether to afford the title compound;

LCMS: Rt 1.09 min; MS m/z 567.[M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 2: N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

Methyl 4-(3-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoate (step 1)(50 mg, 0.087 mmol), 2-piperidin-1-yl-ethylamine (0.260 mmol), and TBD (12.07 mg, 0.087 mmol) in THF (289 µl) were

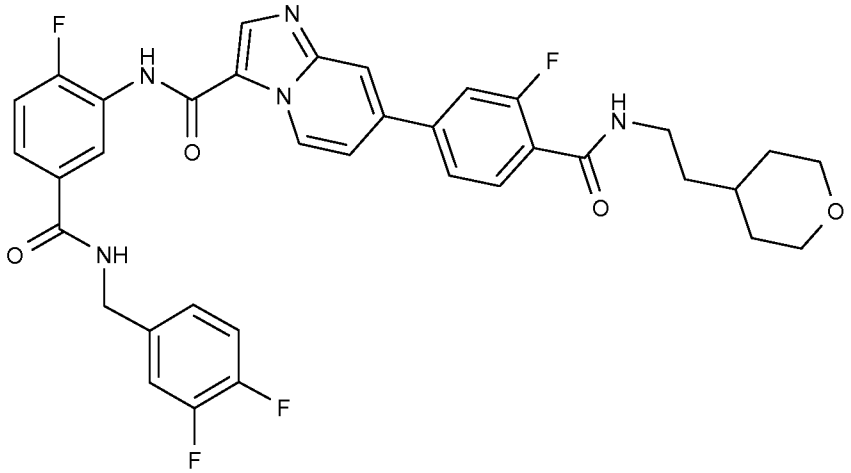
heated to 70°C for 2 days. The mixture was diluted with water (4 ml) and extracted with DCM using a phase separator. The organic portion was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DMSO. Puriication of the crude product was carried out by preparative LC-MS. The resulting fractions were loaded onto a pre-wetted (MeOH) Isolute® SCX-2 cartridge and washed with MeOH. The product was eluted with 7M ammonia in MeOH. The resulting residue was treated with 2M HCl (in EtOH, 1 equiv) and the concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a hydrochloride salt;

LS-MS: Rt 3.79 mins; MS m/z 673 [M+H]+; Method 10minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.1(1H, s), 9(1H, bs), 8.6(1H, d), 8.4(1H, s), 8.2(2H, m), 7.9-7.7 (3H, m), 7.6(1H, s), 7.4(2H, m), 7.2(1H, m), 4.5(2H, d), 3.4(2H, m), 3.2(2H, s), 2.4(4H, m), 1.5 (4H, m) 1.4(2H, m).

Example 7.2

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride



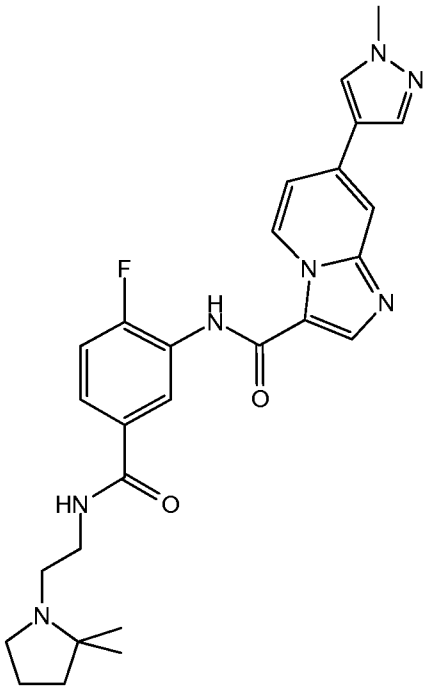
The title compound was prepared analogously to Example 7.1 using the appropriate amine in step 2. The hydrochloride salt was obtained by treating N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide with 2M HCl (in diethyl ether) and removing the solvent *in vacuo*;

LC-MS: Rt 3.49 mins; MS m/z 674 [M+H]+; Method 10minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.1 (1H, s) 8.4(2H, m), 8.25(2H, m), 7.9(1H, d), 7.8(1H, d), 7.7(1H, t), 7.65(2H, d), 7.4(3H, m), 7.2(1H, m), 4.5 (2H, d), 3.8 (2H, M), 3.3 (3H, m) 3.15 (1H, s), 1.6 (3H, m), 1.5 (2H, m), 1.1(2H, m).

Example 7.3

N-(5-((2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 4-Fluoro-3-(7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoic acid

A mixture comprising methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate (Intermediate 1A)(5.41 g, 13.79 mmol), 1-methyl-1H-pyrazol-4-ylboronic acid (1.911 g, 15.17 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (1.127 g, 1.379 mmol) and cesium carbonate (13.48 g, 41.4 mmol) in DME (100 ml) and water (10ml) was heated at 100°C for 4 hrs. 3 equivalents of sodium carbonate were added and the mixture was heated to 100°C for 6 hrs. A further 3 equivalents of sodium carbonate were added and the reaction was heated at 100°C overnight.

The reaction mixture was cooled to 50°C and filtered through glass fiber filter paper. The filtrate was acidified to pH3 and allowed to cool to room temperature. A brown precipitate formed which was collected by vacuum filtration and dried at 45°C to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.68 mins; MS m/z 380/381 {M+H}+; Method 2minLC_v003.

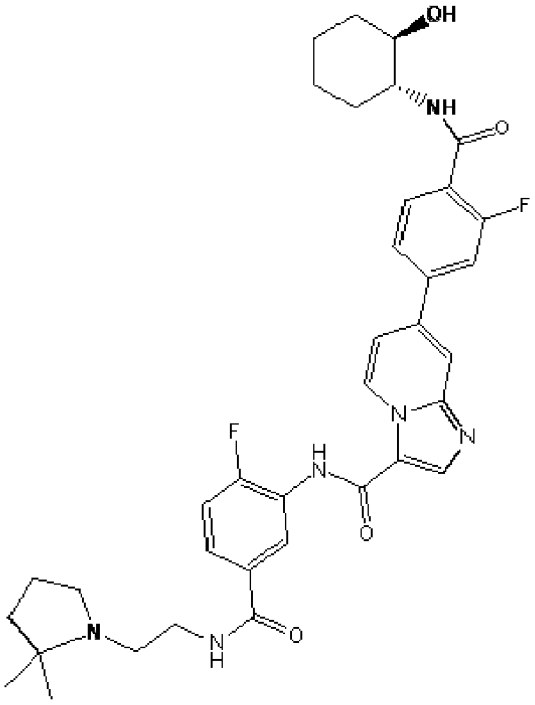
Step 2: N-(5-((2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

A solution of 4-fluoro-3-(7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido) benzoic acid (step 1)(6.31 g, 16.63 mmol), 2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethanamine (2.84 g, 19.96 mmol) and triethylamine (6.96 ml, 49.9 mmol) in DMF

(36.9 ml) and EtOAc (2 ml) was treated dropwise with ®T3P (propylphosphonic anhydride) (50% w/w in EtOAc) (15.88 g, 24.95 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 16 hrs and diluted with 10% MeOH/EtOAc (62.7 ml). The mixture was washed with 0.5 M LiCl, H_2O and sat. $NaHCO_3$. The aqueous layer was back-extracted with 10% MeOH EtOAc (62.7 ml) (3 x 100 ml). The combined organic extracts was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was triturated with EtOAc and dried at 45°C to afford the title compound;
LC-MS: Rt 0.59 mins; MS m/z 504/505/506 {M+H}+; Method 2minLC_v003
Further purification was carried out by loading the product onto 2 pre-washed 10g Isolute SCX-2 columns and washing through with MeOH. The product was eluted with 2N NH_3 in MeOH to afford a brown solution which was triturated with EtOAc to the title compound;
1H NMR (400MHz), CD_3OD) δ 9.4 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.4 (1H, m), 7.3 (1H, t), 4.0 (3H, s), 3.5 (2H, m), 2.9 (2H, t), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.0 (6H, s).

Example 7.4

N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 7-Bromo-N-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

3-(7-Bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoic acid (prepared by hydrolysis of methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate (Intermediate 1A) using NaOH) (700 mg, 1.851 mmol), 2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethanamine (290 mg, 2.036 mmol) and triethylamine (0.774 ml, 5.55 mmol) were dissolved in EtOAc (7.284 ml) and DMF (1.28ml) to give a yellow solution. ®T3P (propylphosphonic anhydride)(1.620 ml, 2.036 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 90 mins. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 0.5M LiCl in H_2O and sat $NaHCO_3$. The organic portion was dried $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with EtOAc/iso-hexane to afford the title compound as a white solid;

LC-MS: Rt 0.67 mins; MS m/z 503/504/505 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Step 2: Methyl 4-(3-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoate

The title compound was prepared from 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid and 7-bromo-N-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1) analogously to Example 7.3 step 1;

LC-MS: Rt 0.75 mins; MS m/z 576/577 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 3: 4-(3-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid

A mixture comprising methyl 4-(3-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl) imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoate (step 2)(409 mg, 0.711 mmol) and sodium hydroxide (142 mg, 3.55 mmol) in MeOH (5 ml) was heated at 60°C overnight. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the resulting residue was dissolved in water and adjusted to pH 5 using 1M HCl. The solid precipitate was collected by filtration and dried at 45°C. The aqueous portion was concentrated in vacuo and the residue was sonicated in 5% MeOH inDCM. The resulting suspension was filtered and the filtrate was combined with the solid precipitate from the first filtration. The combined product were evaporated to dryness and dried at 45°C in the vacuum oven.

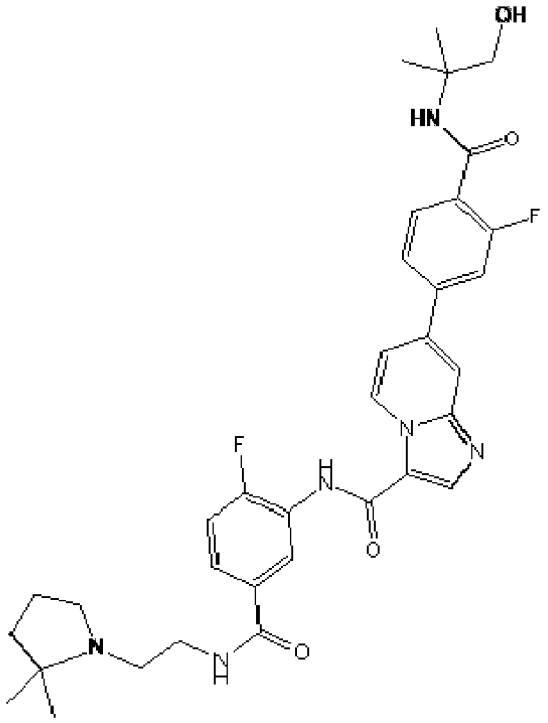
LC-MS: Rt 0.68 mins; MS m/z 562/563 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Step 4: N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was prepared from (1R,2R)-2-aminocyclohexanol and 4-(3-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid (step 3) analogously to Example 7.3 step 2;
LC-MS: Rt 0.70 mins; MS m/z 659/660 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Example 7.5

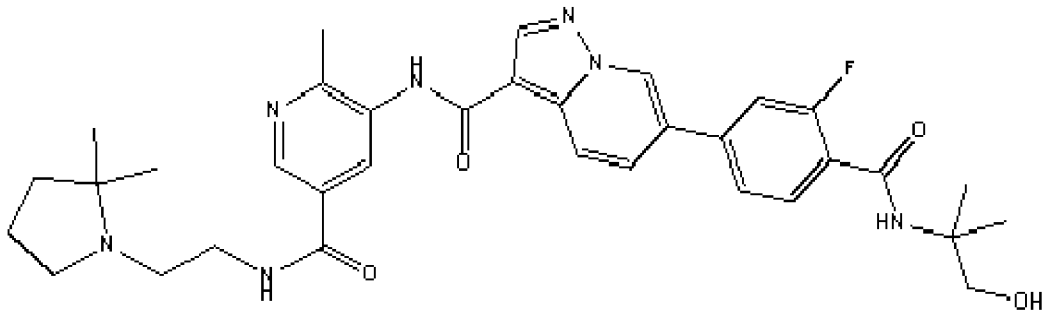
N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



The title compound was prepared analogously to Example 7.4 from 4-(3-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid (step 3) and 2-amino-2-methylpropan-1-ol;
LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 633/634/635 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Example 7.6

N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide



Steps 1, 2 and 3: 4-(3-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-ylcarbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-2-fluorobenzoic acid

The title compound was prepared from Intermediate 1E analogously to Example 7.4 steps 1, 2 and 3;

LC-MS: Rt 0.72 mins; MS m/z 559 {M+H}+; Method 2minLowpHv01.

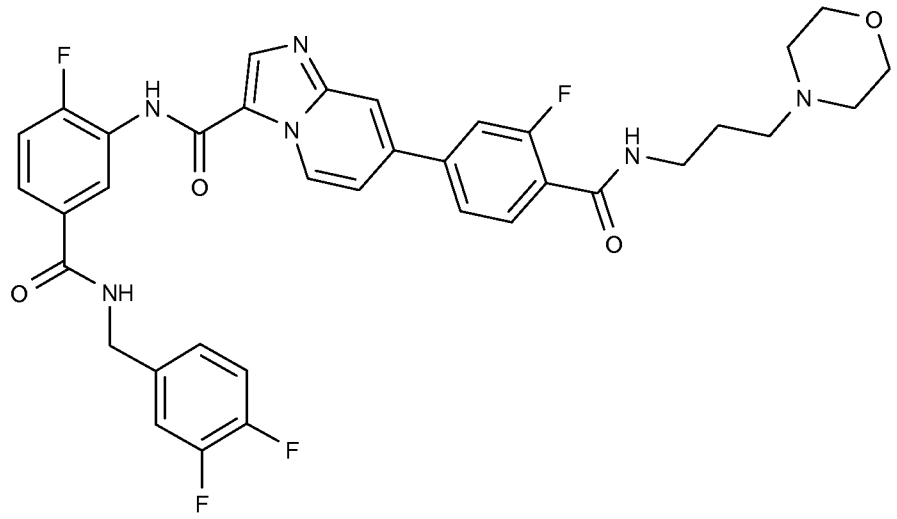
Step 4: N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide

A solution of 2-amino-2-methylpropan-1-ol (12.64 mg, 0.142 mmol), 4-(3-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-ylcarbamoyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)-2-fluorobenzoic acid (72 mg, 0.129 mmol) and triethylamine (0.054 ml, 0.387 mmol) in DCM (5 ml) was treated with HATU (53.9 mg, 0.142 mmol) and DMF (1 ml). After stirring at RT for 3 hrs, the reaction mixture was diluted with DCM and washed with sat $NaHCO_3$ and H_2O. The organic portion was separated, dried $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The product was purified by flash column chromatography on silica eluting with 0-25% 2M NH_3 in MeOH/DCM. The product fractions were combined and concentrated to afford an orange oil which was triturated with EtOAc/hexane to afford a pale brown soid.

LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 630/631/632 {M+H}+; Method 2minLowpHv01

Example 8.1

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(3-morpholino propylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride



Step 1: 4-(3-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid

A solution of methyl 4-(3-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenylcarbamoyl) imidazo [1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoate (Example 7.1, step 1) (497 mg, 0.862 mmol) and 2M NaOH (4311 µL, 8.62 mmol) in MeOH (2874 µL) was stirred at RT overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was acidified with 2M HCl to pH 2 and extracted with DCM. The organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

LCMS: Rt 0.66 min; MS m/z 563 [M+H]+; Method 2minLC_30_v003

Step 2: N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(3-morpholino propylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride

A mixture comprising 4-(3-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid (100 mg, 0.178 mmol), 3-morpholinopropan-1-amine (51.3 mg, 0.356 mmol), HATU (74.4 mg, 0.196 mmol) and Hunig's base (34.2 µL, 0.196 mmol) in THF (593 µL) was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water and DCM. The organic portion was dried over $MgSO_4$, filitered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH3 in Methanol in TBME. The resulting solid was treated with 2M HCl in diethyl ether and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

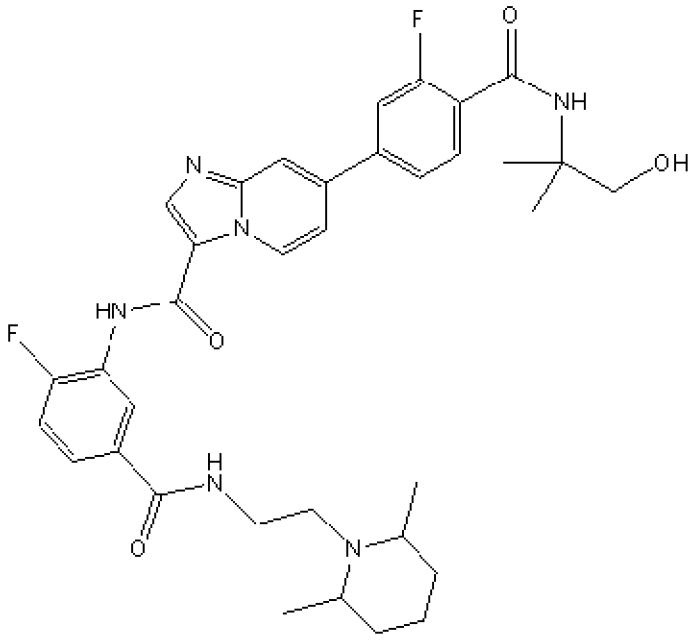
LCMS: Rt 3.09mins; MS m/z 688 [M+H]+; Method 10minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.5(1H, s), 10.4(1H, bs), 9.5(1H, d), 9.2(1H, t), 8.8(1H, s), 8.6(1H, bs), 8.3(1H, s), 8.2(1H, d), 7.9(1H, d) 7.8(1H, m), 7.7(1H, d),

7.5(1H, m)m 7.4(1H, m) 7.2(1H, m) 4.5(2H, d), 4(2H, d), 3.75(2H, t), 3.45(4H, m), 3.1(4H, m) 2(2H, m).

Example 8.2

N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 4-(3-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid

The title compound was prepared from 7-bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin -1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 4C) and 3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid analogously to Example 1.20;

LCMS: Rt 0.50 mins; MS m/z 294 [M+H]+; Method 2minLowpH

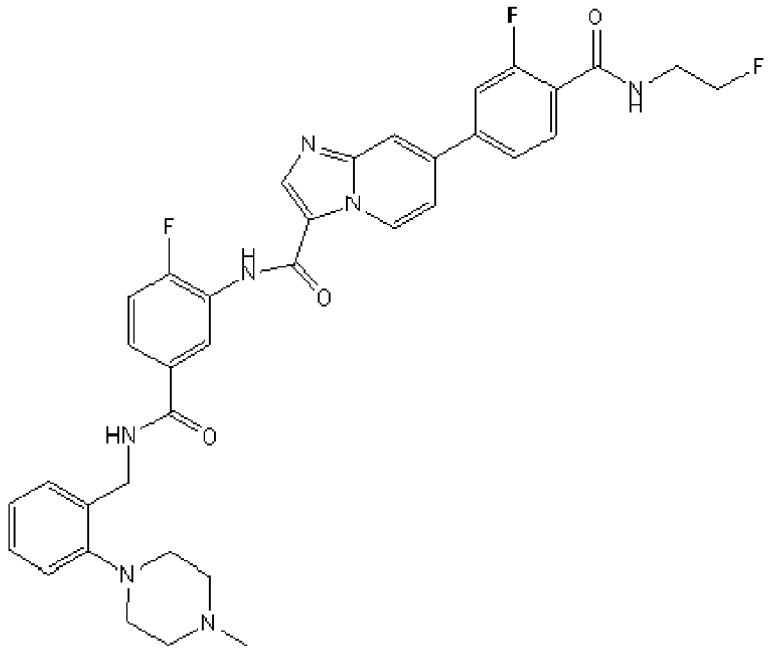
Step 2: N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was prepared from 4-(3-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl carbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid (step 1) and 2-amino-2-methylpropan-1-ol analogously to Example 8.1, step 2;

LCMS: Rt 0.73 mins; MS m/z 647 [M+H]+; Method 2minLowpH

Example 8.3

7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: Methyl 2-fluoro-4-(3-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)benzoate

The title compound is prepared from 7-Bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl) benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Example 1.1 step 1) and 3-fluoro-4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid analogously to Example 1.1 step 2;

LC-MS: Rt 0.79 mins; MS m/z 639/640 {M+H}+; Method 2minLC_v003

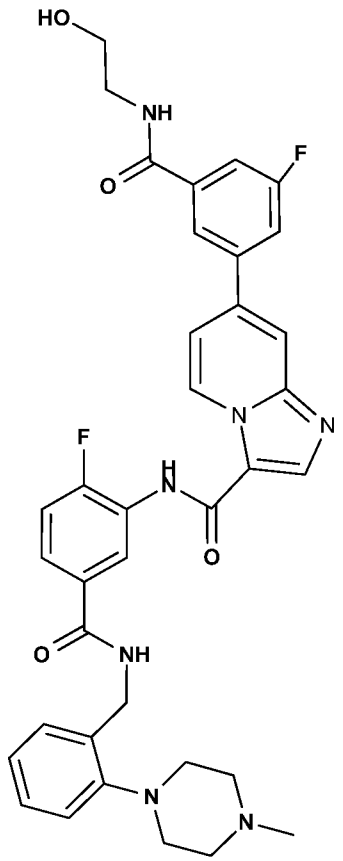
Step 2 and 3: 7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was prepared from methyl 2-fluoro-4-(3-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)benzoate (step) and 2-fluoroethanamine analogously Example 8.1 steps 1 and 2;

LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 670/671 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Example 8.4

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(3-fluoro-5-(2-hydroxy ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

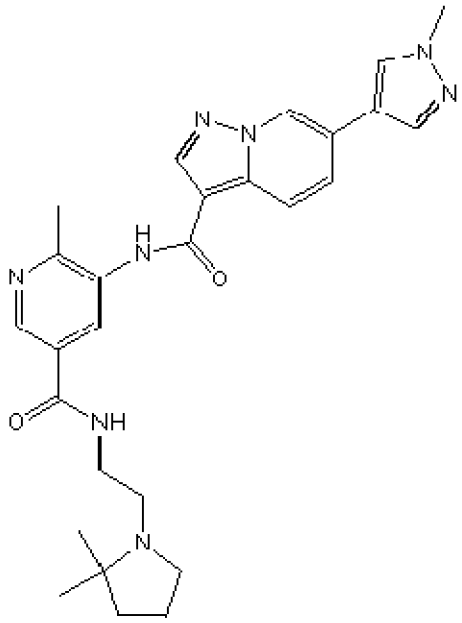


The title compound was prepared from 7-bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Example 1.1 step1 and 2-aminoethanol analogously to Example 8.2 steps 1 and 2;

LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 668/669/670 [M+H]+; Method 2minLC_v003.

Example 9.0

N-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: Methyl 5-(6-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)-6-methylnicotinate

6-Bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (7.71 g, 32.0 mmol) in toluene (80 ml) was treated with thionyl chloride (18.67 ml, 256 mmol) and was heated to 110 °C for 6 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was treated with pyridine (80 ml), methyl 5-amino-6-methylnicotinate (4.25 g, 25.6 mmol) and oven dried molecular sieves. The reaction mixture was stirred at RT overnight and then treated with MeOH (250 ml). The resulting suspension was removed by filtration. The filtrate was triturated with methanol and the solid produced was isolated to afford the title compound;

LCMS: Rt 0.91 mins; MS m/z 391.4 [M+H]+; Method 2minLowpH

Step 2: 6-Methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)nicotinic acid

Methyl 5-(6-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)-6-methylnicotinate (step 1) (7 g, 17.99 mmol), 1-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (4.49 g, 21.58 mmol) and cesium carbonate (23.44 g, 71.9 mmol) were stirred in 1,2-dimethoxyethane (60 ml) and water (25.00 ml). The mixture was degassed thoroughly refilling with nitrogen. $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (0.350 g, 0.429 mmol) was added and the mixture was degassed thoroughly refilling with nitrogen, The mixture was stirred at 100 °C for 7 hrs and then cooled to 50°C and filtered through glass-fiber paper. The filtrate was acidified to pH 5 by the addition of 2M HCl and filtered. The foam residue was dissolved in DCM/MeOH (1:1) and azeotroped with toluene (x2). The resulting solid was dried in a vacuum oven to afford the title compound;

LCMS: Rt 0.69 mins; MS m/z 377.5 [M+H]+; Method 2minLowpH

Step 3: N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide

6-Methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)nicotinic acid (6.6 g, 1.1 equiv) and 2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethanamine (2.397 g, 11.14 mmol) were combined in DMF (100 ml) and treated with DIPEA (8.34 ml, 47.7 mmol) followed by HATU (4.44 g, 11.67 mmol). After strring at RT for 90 mins, the mixture was partitioned between water (1 L) and EtOAc (750 ml).The resulting suspension was removed by filtration and the organic portion was washed with aqueous sodium bicarbonate, 0.5M lithium chloride, brine, dried $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. Purification by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH/TBME afforded residue which was recrystallised from acetone to afford the title compound;

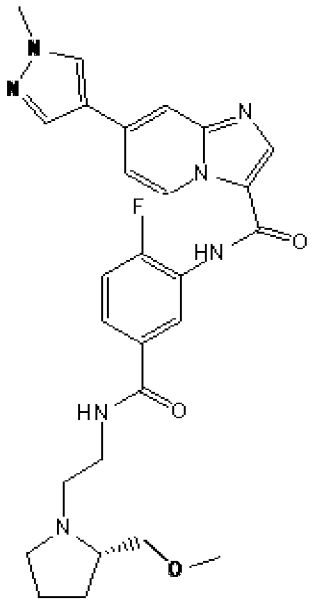
LCMS: Rt 0.61 mins; MS m/z 501 [M+H]+; Method 2minLowpH

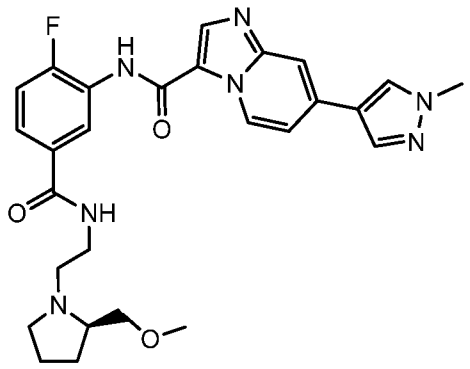
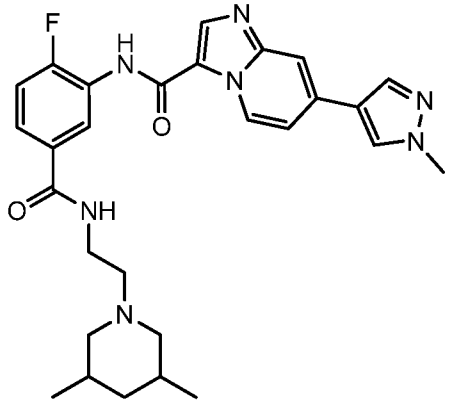
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.75 (2H, m), 8.58 (1H, t), 8.32 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.82 (1H, d), 3.89 (3H, s), 3.34 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.56 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.53 (2H, m) 0.92 (6H, s)

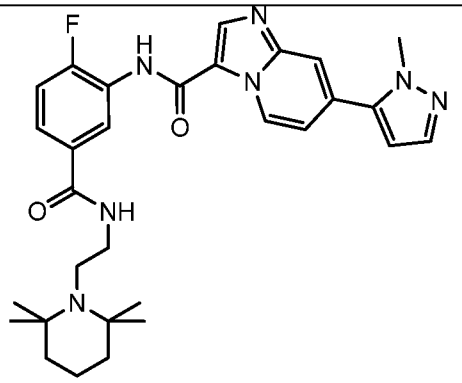
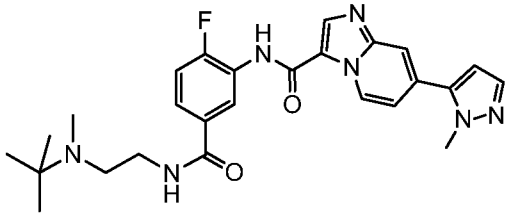
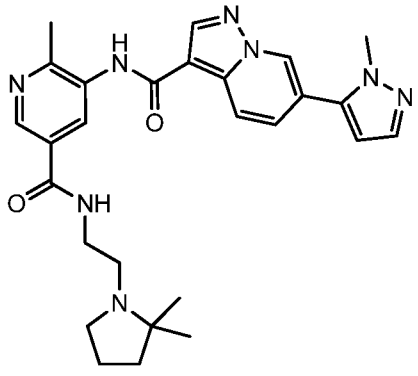
The compounds of the following tabulated Examples (Table 4) were prepared by a similar methods to that of Example 9 from the appropriate starting compounds, the preparations of which are detailed herein and in the 'Preparation of Intermediates' section.

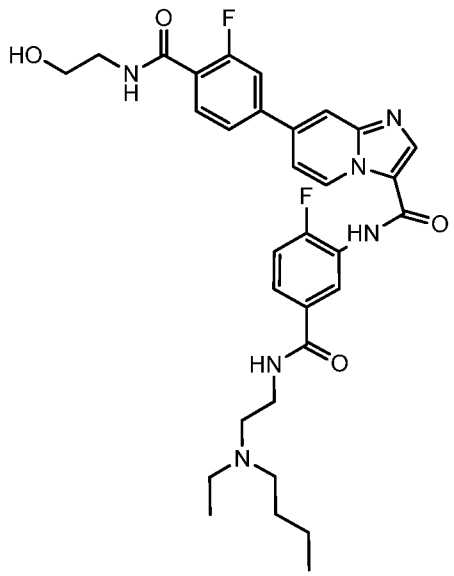
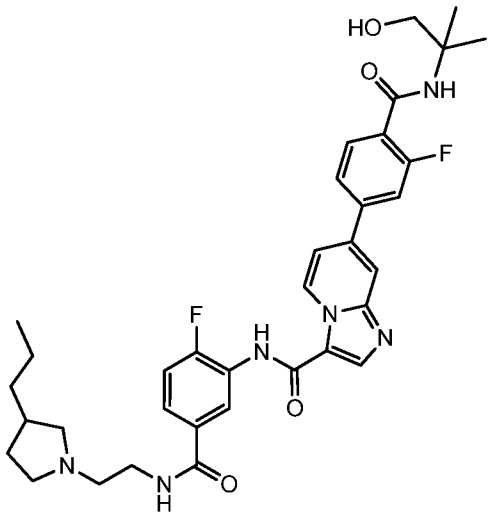
Table 4

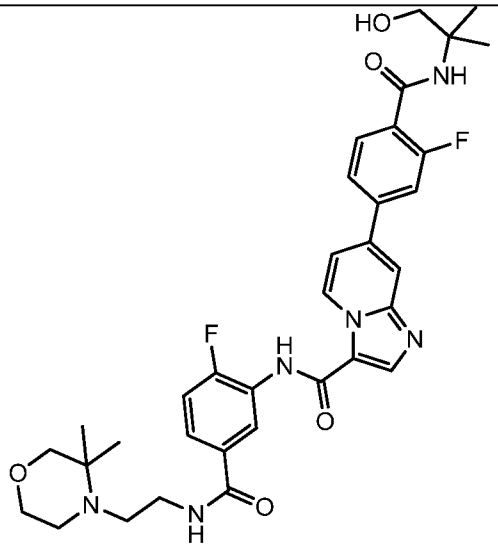
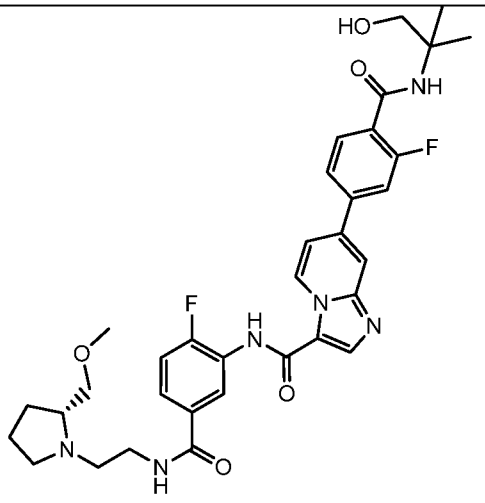
Ex.	Structure Name	$[M+H]^+$/NMR

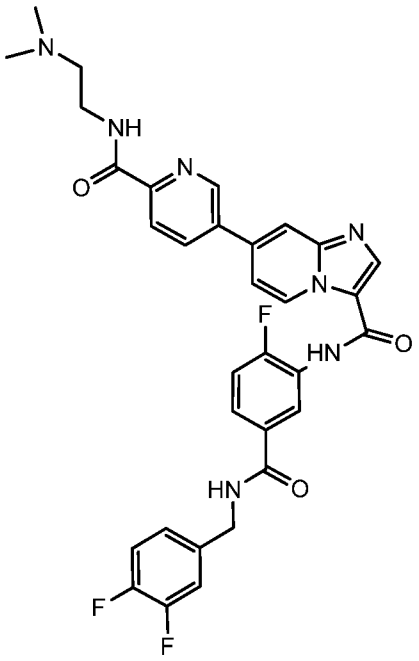
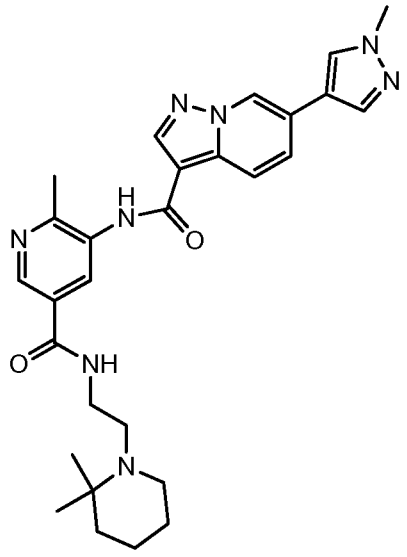
9.1	 (S)-N-(2-Fluoro-5-(2-(2-(methoxy methyl) pyrrolidin-1-yl)ethyl carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.59 mins; MS m/z 520 [M+H]+; Method 2minLowpHv01
9.2	N-(2-Fluoro-5-((2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 2.40mins: MS m/z 516.5[M+H]+ Method 10minLowpHv01

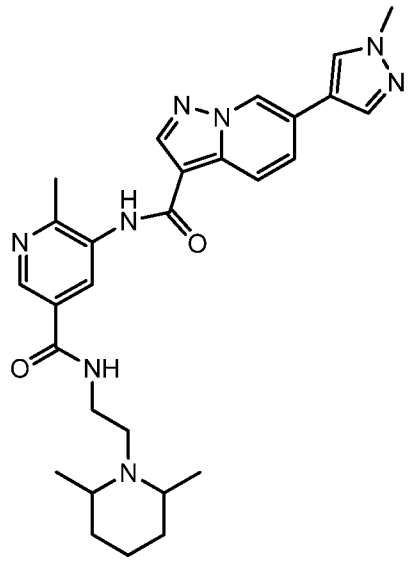
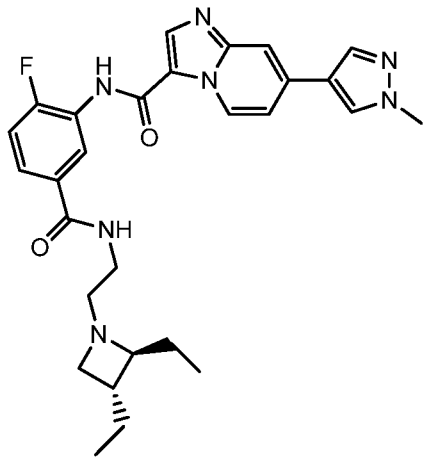
9.3	 (R)-N-(2-Fluoro-5-((2-(2-(methoxymethyl) pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 0.57 mins; MS m/z 520/521 $[M+H]^+$; Method 2minLowpHv01
9.4	 N-(5-((2-(3,5-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	Rt 2.36mins: MS m/z 516 [M+H]+ Method 10minLowpHv01

9.5	 N-(2-fluoro-5-((2-(2,2,6,6-tetra methylpiperidin-1-yl)ethyl)carba moyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride salt	LCMS: Rt 0.81 mins; MS m/z 546.4 [M+H]+; Method 2minLowpH
9.6	 N-(5-((2-(tert-butyl(methyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride salt	LCMS: Rt 0.75 mins; MS m/z 492.3 [M+H]+; Method 2minLC_v003
9.7	 N-(5-((2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide hydrochloride salt	LCMS: Rt 0.59 mins; MS m/z 501/502/503 $\{M+H\}^+$; Method 2minLC_v003

9.8	 N-(5-((2-(butyl (ethyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-fluoro phenyl)-7-(3-fluoro-4-((2-hydroxy ethyl)carb amoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyri dine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 607/608 $\{M+H\}^+$; Method 2minLC_v003
9.9	 7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-((2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.79 mins; MS m/z 648.6 [M+H]+; Method 2minLowpH Int 6B and Int 8A

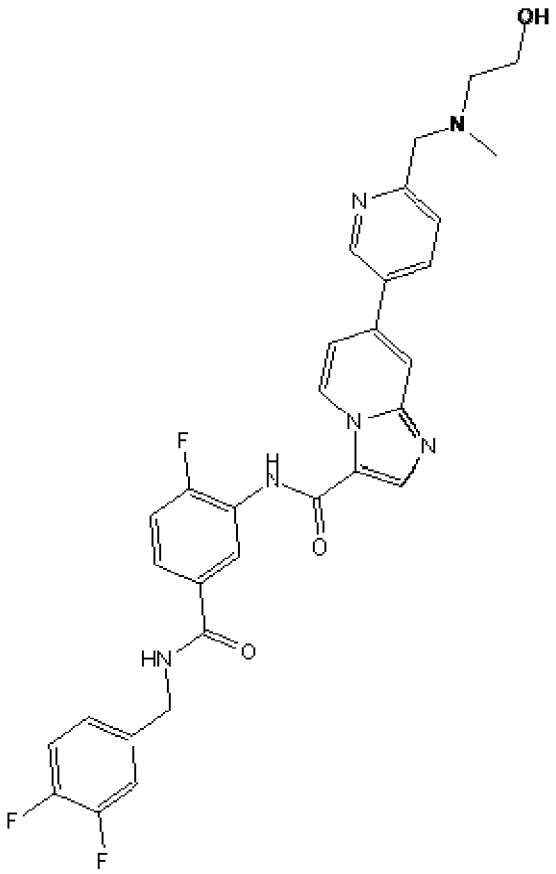
9.10	 N-(5-((2-(3,3-dimethylmorpholino)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 650.6 [M+H]+; Method 2minLowpH
9.11	 (R)-7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-((2-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.75 mins; MS m/z 648.7 [M+H]+; Method 2minLowpH

9.12	 N-(5-((3,4-Difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 616.6 [M+H]+; Method 2minLowpH
9.13	 N-(5-((2-(2,2-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 515.7 [M+H]+; Method 2minLowpH

9.14	 N-(5-((2-(2,6-dimethyl piperidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide	LC-MS: Rt 0.62 mins; MS m/z 515.7 {M+H}+; Method 2minLC_v003
9.15	 N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-diethylazetidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LC-MS: Rt 0.66 mins; MS m/z 518.5 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

Example 10.1:

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(((2-hydroxyethyl) (methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-formylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

A mixture comprising 7-bromo-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 3A)(2.7 g, 5.36 mmol), 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinaldehyde (1.375 g, 5.90 mmol) and cesium carbonate (6.99 g, 21.46 mmol) in DME (30 ml) and water (3 ml) was treated with $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (0.219 g, 0.268 mmol). The mixture was placed under nitrogen and heated at 100°C for 1hr. The resulting mixture was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in 10% trifluoroethanol/$CHCl_3$. The organics were washed with water and $NaHCO_3$ and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with 0-30% 2M NH_3 in MeOH/DCM afforded the title product;

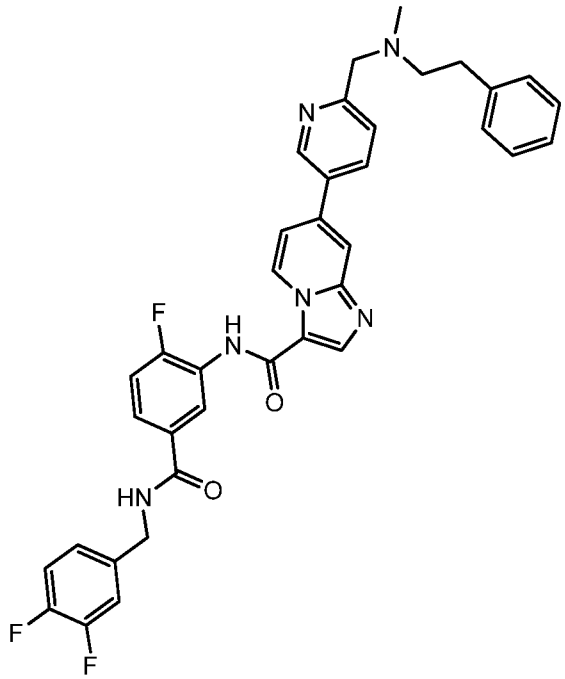
LC-MS: Rt 0.67 mins; MS m/z 530/531 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Step 2: N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(((2-hydroxy ethyl)(methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

A suspension of N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-formylpyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1)(100 mg, 0.189 mmol), 2-(methylamino)ethanol (70.9 mg, 0.944 mmol) and molceular sieves in EtOH

(2 ml) was heated at 70°C overnight. The mixture was cooled to 0°C and treated with sodium borohydride (7.15 mg, 0.189 mmol). The mixture was allowed to warm to RT and was stirred overnight. The resulting suspension was removed by filtration and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc and water. The organic portion was separated, washed with $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by preparative chromatography eluting with 25-50% 0.1% TFA acetonitrile/water afforded fractions that were combined and diluted with $NaHCO_3$ and 5% trifluoroethanol/DCM. The organics were separated, dried and concentrated *in vacuo* to afford a white solid. The solid was triturated with EtOH/Ether to afford the title compound as a white solid;
LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 589/590/591 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Example 10.2
N-(5-((3,4-difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((methyl (phenethyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

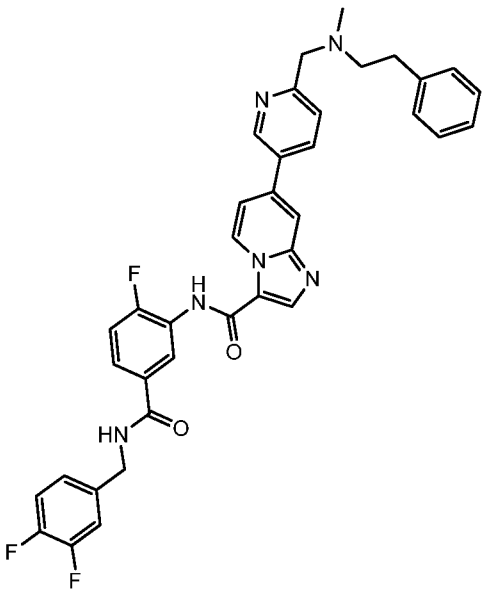


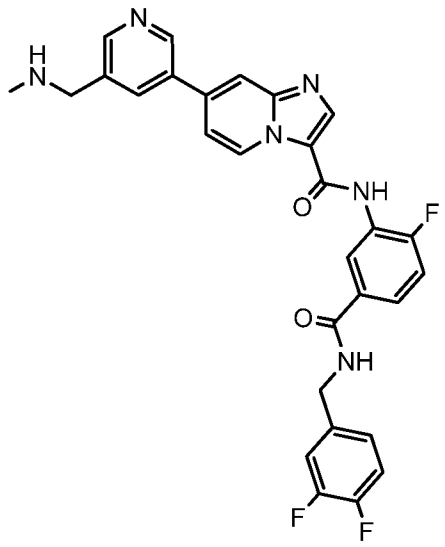
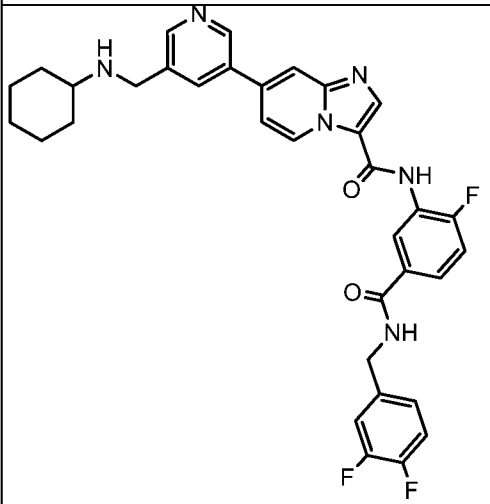
The title compound was prepared analogously to Example 10.1 from the appropriate amine in step 2;
LC-MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 649/650 {M+H}+; Method 2minLC_v003.

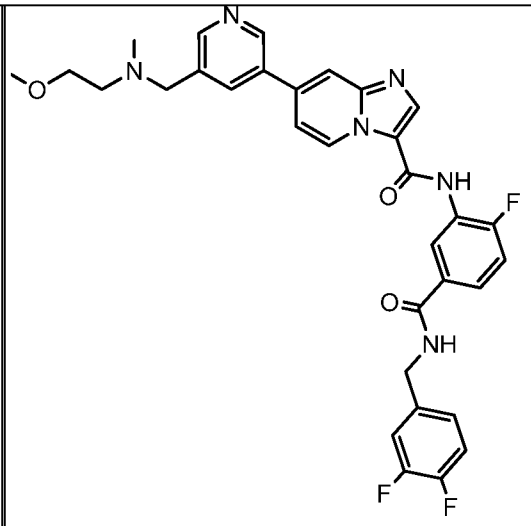
The compounds of the following tabulated Examples (Table 5) were prepared by a similar methods to that of Example 10 from the appropriate starting compounds, the

preparations of which are detailed herein and in the 'Preparation of Intermediates' section.

Table 5

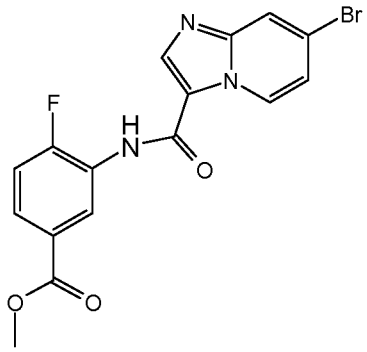
Ex.	Structure Name	$[M+H]^+$/NMR
10.2	 N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((methyl(phenethyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LC-MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 649/650 {M+H}+; Method 2minLC_v003.

10.3	 N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((methylamino) methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbox amide	LCMS: Rt 0.71 mins; MS m/z 544.5 [M+H]+; Method A
10.4	 7-(5-((Cyclohexyl amino)methyl)pyridin-3-yl)-N-(5-((3,4-difluorobenzyl) carba moyl)-2-fluoro phenyl) imidazo[1,2-a]pyrid ine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.80 mins; MS m/z 612.6 [M+H]+; Method A

10.5	 N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-methoxyethyl)(methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 602.6 [M+H]+; Method A

Preparation of Intermediates

Intermediate 1A Methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate



Step 1: Potassium (Z)-2-chloro-1-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate

A cooled (0°C) suspension of ethyl 2-chloroacetate (17.47 ml, 163 mmol) and ethyl formate (13.18 ml, 163 mmol) in ether (250 ml) was treated slowly (over 3 hrs) with potassium 2-methylpropan-2-olate (18.31 g, 163 mmol) keeping the temperature below 5°C. The mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting solid was washed with ether and dried (47 °C in a vacuum oven) to afford the title compound; 1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 8.95 (1H, s), 3.9 (2H, q), 1.1 (3H, t).

Step 2: Ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate

A solution of 4-bromopyridin-2-amine (10 g, 57.8 mmol) and potassium (Z)-2-chloro-1-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-olate (step 1)(23.4 g, 124 mmol) in ethanol (200 ml) was cooled to 5℃. Sulfuric acid (7.70 ml, 144 mmol) was added dropwise and the reaction heated to reflux at 90℃ for 3 hrs. The mixture was cooled to RT and TEA (20.03 ml, 144 mmol) was slowly added and heating continued at 90℃ for 18 hrs. After cooling to RT, the mixture was filtered and the solid was partitioned between EtOAc and aqueous 2M HCl. The aqueous layer was basified (NaOH, solid pellets) and extracted using EtOAc. The combined organic extracts were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;

1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 9.1 (1H, d), 8.3 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.4 (1H, d), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t)

Step 3: 7-Bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic

Ethyl 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylate (step 2)(30.81 g, 114 mmol) in MeOH (172 ml) was treated with 2M NaOH (172 ml, 343 mmol) and the mixture was heated to 60°C for 40 minutes.The volatile solvent was removed *in vacuo* and the crude material was treated with 2M sodium bisulfate solution to adjust the pH to 6-7. The resulting solid was collected by filtrationand added to water (400 ml). The mixture was stirred and heated to 90°C for 1h. After cooling to RT, the suspension was filtered and dried in a vacuum over at 40°C to afford the title product;

LC-MS: Rt 0.59 mins; MS m/z 243.1 {M+H}+; Method 2minLC_v003

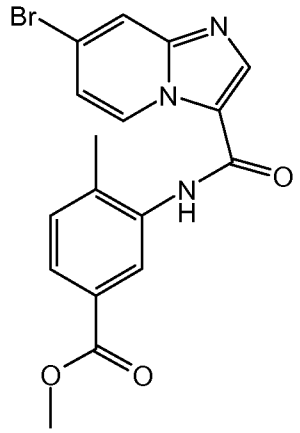
Step 4: Methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate

A mixture comprising 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (step 3)(1.8 g, approximately 7.47 mmol) and thionyl chloride (10 ml, 137 mmol) under N_2 was heated at reflux for 1.5 hrs. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene. Methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (1.263 g, 7.47 mmol) (pre-dried at 45℃) was added followed by pyridine and the mixture was stirred at room temperature under N_2 overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with H_2O. The resulting solid was collected by filtration. The filtrate was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* and triturated with ether to afford cream solid. The solids were combined and dried at 45℃ to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.97 mins; MS m/z 392 {M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.3 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.6 (1H, s), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 7.9 (1H, m), 7.5 (1H, t), 7.4 (1H, d), 3.9 (3H, s).

Intermediate 1B Methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-methylbenzoate



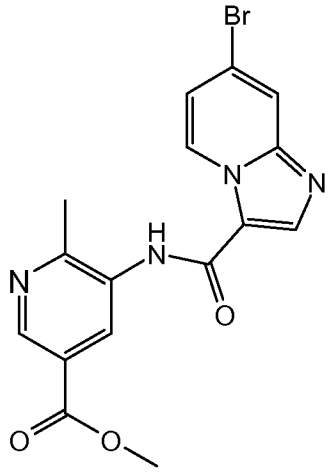
A mixture comprising 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (Intermediate 1A step 3) (750 mg, 3.11 mmol) and thionyl chloride (5 ml, 68.5 mmol) under N_2 was heated at reflux for 2hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene. Methyl 3-amino-4-methylbenzoate (514 mg, 3.11 mmol) (pre-dried at 45°C) was added followed by pyridine (5 ml) and the mixture was stirred at room temperature under N_2 overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with sat. $NaHCO_3$, brine, H_2O, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica eluting with 50-100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound as an orange solid;

LC-MS: Rt 0.94 mins; MS m/z 390/391/392 {M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10.0 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, d), 8.0 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.3 (1H, d), 3.9 (3H, s), 2.4 (3H, s).

Intermediate 1C

Methyl 5-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-6-methylnicotinate



Step 1: Methyl 2-chloro-6-methyl-5-nitronicotinate

To a suspension of 6-methyl-5-nitro-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylic acid (commercially available)(12.5 g, 63.1 mmol) in chlorobenzene (210 ml) was added

DMF (2.442 ml, 31.5 mmol) followed by $POCl_3$ (23.52 ml, 252 mmol). The mixture was heated at 133 °C for 1 hr. After cooling to RT, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was cooled in an ice bath, treated with MeOH (200 ml, 4944 mmol) and stirred at RT for 16hrs. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was partitioned between water (300 ml) and EtOAc (300 ml). The organics were dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford the title compound as a red crystalline solid;

LC-MS: Rt 1.10 mins; MS m/z 230.9 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Step 2: Methyl 5-amino-6-methylnicotinate

Methyl 2-chloro-6-methyl-5-nitronicotinate (step 1)(6.9 g, 29.9 mmol) was added to a suspension of ammonium formate (18.87 g, 299 mmol) and 10% Pd(Carbon)(0.522 g, 0.491 mmol) in MeOH (330 ml) and the mixture was heated at reflux for 3 hrs. After cooling to RT, the mixture was filtered through Celite® (filter material) and washed through with MeOH. The solvent was removed *in vacuo* and the crude product was triturated with EtOAc to give an orange solid. Purification by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in iso-hexane afforded the title product.

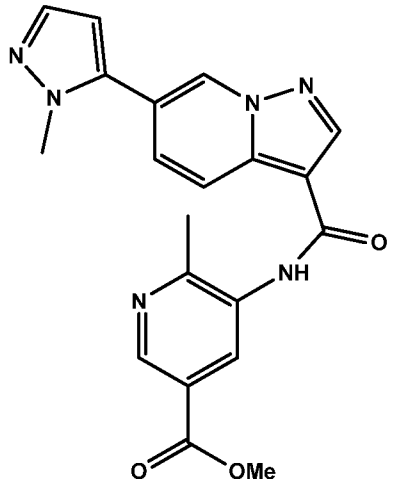
Step 3: Methyl 5-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-6-methylnicotinate

The title compound was prepared from 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (Intermediate 1A, step 3)and methyl 5-amino-6-methylnicotinate (step 2) analogously to Intermediate 1A;

1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 10.21 (1H, s), 9.40 (1H, J=7.4, d), 8.83 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.13 (1H, J=1.6, d), 7.35 (1H, J=2.0,7.4, dd), 3.89 (3H, s), 2.58 (3H, s)

Intermediate 1D

Methyl 6-methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)nicotinate



Step 1: Ethyl 6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate

A mixture comprising ethyl 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (1.5 g, 5.57 mmol), 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.218 g, 5.85 mmol), cesium carbonate (7.26 g, 22.30 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (91 mg, 0.111 mmol) in DME (10 ml) and water (4.00 ml) was heated using microwave radiation at 70 °C for 1 hr. Further $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (91 mg, 0.111 mmol) was added and the mixture was heated at 80 °C for 1 hr. 1-Methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole (1.218 g, 5.85 mmol) and $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ adduct (91 mg, 0.111 mmol) were added and heating continued at 100 °C for 3 hrs. The mixture was diluted with 10% MeOH in EtOAc (200 ml) and washed with sat. NaHCO3. The organic solvent was removed under vacuum and azeotroped with toluene. The resulting solid was loaded onto silica and purified by chromatography eluting with 0 - 100% EtOAc in iso-hexane to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.92 mins; MS m/z 271.4 {M+H}+; Method 2minLowpH

Step 2: 6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid

The title compound was prepared from ethyl 6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate analogously to Intermediate 1A step 3;

LC-MS: Rt 0.72 mins; MS m/z 243.3 {M+H}+; Method 2minLowpH

Step 3: Methyl 6-methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)nicotinate

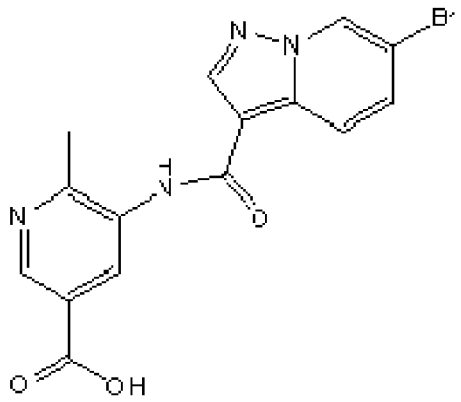
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (step 2) was dissolved in pyridine (5 ml, 61.8 mmol) and 6-methylnicotinate (247 mg, 1.486 mmol) was added. The reaction mixture was stirred under nitrogen overnight. The mixture was diluted with EtOAc (200 ml) and washed with sat. aq. $NaHCO_3$ (200 ml). The

aqueous portion was back-extracted with EtOAc (100 ml) and the combined organic extracts were, dried $MgSO_4$, filtered and concentrated under vacuum to give yellow solid. Purification of the solid by chromatography on silica eluting with 0 - 20% 2M NH_3 in MeOH / TBME afforded the title compound;

LC-MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 391.3 {M+H}+; Method 2minLowpH

Intermediate 1E

5-(6-Bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)-6-methylnicotinic acid

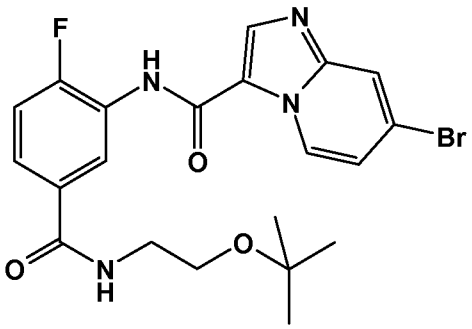


A solution of methyl 5-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-6-methylnicotinate (Intermediate 1C)(1 g, 2.57 mmol) and sodium hydroxide (1.028 g, 25.7 mmol) in MeOH (20 ml) was heated at 50°C overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in water. The pH was adjusted to pH4 by addition of 1N HCl and the resulting solid was collected by filtration and dried at 45°C to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.82 mins; MS m/z 376/377 {M+H}+; Method 2minLowpHv01

Intermediate 2A

7-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 3-Amino-N-(2-tert-butoxyethyl)-4-fluorobenzamide

A mixture comprising 2-tert-butoxyethanamine (1.2 g, 5.12 mmol, 50%w/w) and methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (0.866 g, 5.12 mmol) in THF (10 ml) was treated with TBD (0.713 g, 5.12 mmol) and heated at 90 °C for 16 hrs. After cooling to RT, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between water and EtOAc. The organic portion was separated and washed with 10% aq citric acid (x 2), $NaHCO_3$(sat. aq), brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-100% EtOAc in iso-hexane afforded the title compound as a clear oil;

LC-MS: Rt 1.09 mins; MS m/z 255 [M+H]+; Method 2minLC_v003

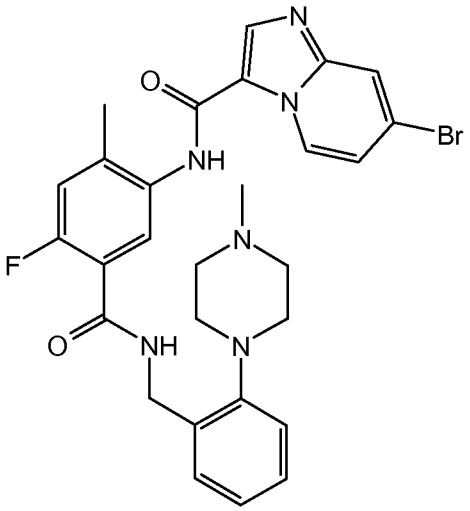
Step 2: 7-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

6-Bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (commercially available)(1024 mg, 4.25 mmol) was suspended in toluene (30 ml) and thionyl chloride (1.550 ml, 21.23 mmol) was added. The mixture was heated at 110 °C for 3 hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting residue was treated with a solution of 3-amino-N-(2-tert-butoxyethyl)-4-fluorobenzamide (step 1) (900 mg, 3.54 mmol) in pyridine (10 ml). Molecular sieves were added the mixture was stirred at RT for 16 hrs. In a separate flask, 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid 640 mg, 2.65 mmol) in toluene (30 ml) was treated with thionyl chloride (0.969 ml, 13.27 mmol) at 110 °C for 3 hrs.The solvent was removed *in vacuo* and the solid residue was added to the reaction mixture in the original flask. Stirring continued for 3 days. The mixture was poured into MeOH and the resulting suspension was removed by filtration.The filtrate was azeotroped with toluene to give a solid, which was triturated with MeOH to afford the product. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (2% MeOH) and washed with water. The organic portion was dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo* to afford a solid that was triturated with EtOAc to give the title compound;

LC-MS: Rt 0.96 mins; MS m/z 477(479); 423(421) [M+H]+; Method 2minLC_v003

Intermediate 2C

7-Bromo-N-(4-fluoro-2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 2-Fluoro-4-methyl-5-nitrobenzoic acid

2-Fluoro-4-methylbenzoic acid (1 g, 6.49 mmol) in H_2SO_4 (19 ml, 356 mmol) was cooled to 0 °C in an ice salt water bath and treated dropwise with mixture of H_2SO_4 (0.763 ml, 14.31 mmol) and nitric acid (0.65 ml, 14.54 mmol) over 10 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 hrs and poured into ice/water (200 ml) and stirred for a further hour. The resulting suspension was collected by filtration, dried *in vacuo* and collected in EtOH, azeotroping to dryness to afford the title compound.

Step 2: 5-Amino-2-fluoro-4-methylbenzoic acid

2-Fluoro-4-methyl-5-nitrobenzoic acid (900 mg, 4.52 mmol) in MeOH (70 ml) was treated with ammonium formate 1(425 mg, 22.60 mmol) and Pd (Carbon) (144 mg, 1.356 mmol). The mixture was degassed thoroughly refilling with nitrogen and heated to 60 °C for 2 hrs. The mixture was filtered through silica and washed with MeOH. The filtrate was passed through SCX-2 resin (30g 0.67 mmol /g) eluting with MeOH (250 ml) followed by 2M ammonia in MeOH (250 ml). The ammonia/MeOH washings were evaporated to dryness and the resulting crude residue was purified by recrystallisation from MeOH to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.53 mins; MS m/z 170 $\{M+H\}^+$; Method 10minLC_v003

Step 3: 5-Amino-2-fluoro-4-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide

A mixture comprising (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine (413 mg, 2.010 mmol) and 5-amino-2-fluoro-4-methylbenzoic acid (step 2)(340 mg, 2.010 mmol) in DMF (3 ml) was treated with DIPEA (0.351 ml, 2.010 mmol) followed by HATU (764 mg, 2.010 mmol) and stirred at 25 °C for 24 hrs. The mixture was partitioned between water and EtOAc. The organic portion was washed with sat. aq. $NaHCO_3$, 0.5 M LiCl and brine (each back extracted with EtOAc). The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness to give a pink oil. Purification

by chromatography on silica eluting with 0- 20% MeOH in DCM afforded the title compound;

LC-MS: Rt 0.73 mins; MS m/z 357 $\{M+H\}^+$; Method 2minLC_v003

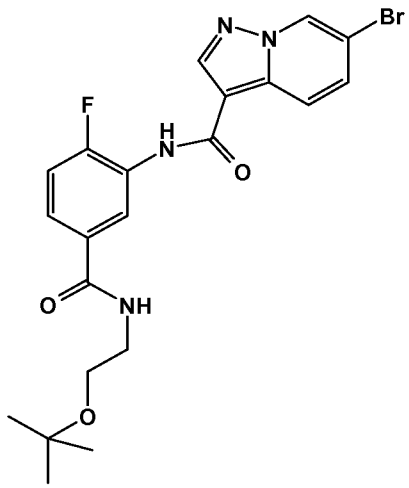
Step 4: 7-Bromo-N-(4-fluoro-2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was prepared from 5-amino-2-fluoro-4-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide (step 3) analogously to 7-bromo-N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 2a step 2);

LC-MS: Rt 0.91 mins; MS m/z 579.4/582.4 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Intermediate 2D

6-Bromo-N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide

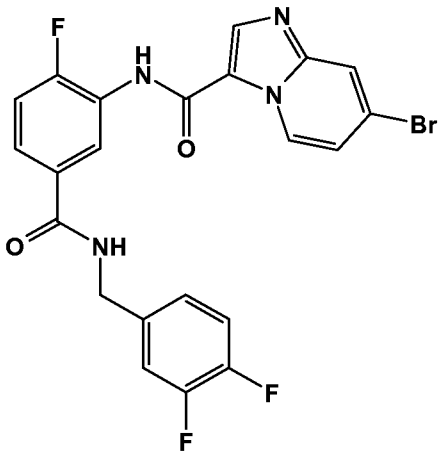


The title compound was prepared analogously to Intermediate 2A by replacing 6-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (step 2) with 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (commercially available);

LC-MS: Rt 1.13 mins; MS m/z 477.1 {M+H}+; Method 2minLC_v003.

Intermediate 3A

7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 3-Amino-N-(3,4-difluorobenzyl)-4-fluorobenzamide

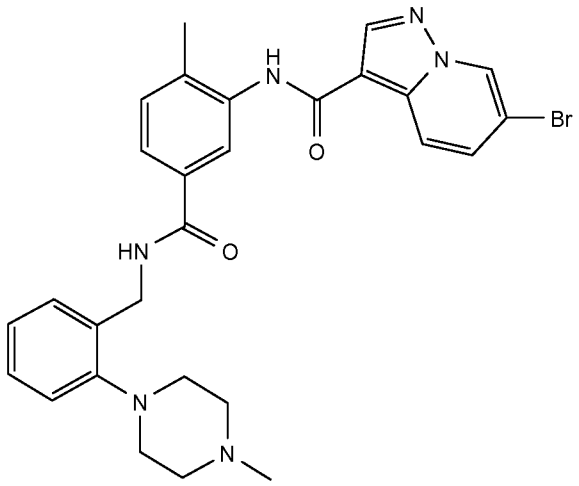
A mixture comprising methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (2 g, 11.82 mmol), (3,4-difluorophenyl)methanamine (2.54 g, 17.74 mmol) and TBD (1.646 g, 11.82 mmol) in THF (39.4 ml) was heated at 80°C overnight. After cooling to RT, the mixture was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH/DCM to afford the title compound.

Step 2: 7-Bromo-N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

A mixture comprising 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (Intermediate 1A step 3) (1.4 g, 5.81 mmol) and thionyl chloride (8.48 ml, 116 mmol) was heated at 100°C for 1.5 hrs. The mixture was concentrated *in vacuo*. 3-Amino-N-(3,4-difluorobenzyl)-4-fluorobenzamide (step 1) (1.4 g, 5.00 mmol) and pyridine (16.65 ml) was added and the resulting suspension was stirred at RT for 1 hour. EtOAc and MeOH were added and the mixture was filtered. The white solid was dried to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.74 mins; MS m/z 503 {M+H}+; Method 2minLC_30_v003

Intermediate 4A 6-Bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 3-Amino-4-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide

A solution of methyl 3-amino-4-methylbenzoate (commercially available) (1.609 g, 9.74 mmol), TBD (2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine) (0.678 g, 4.87 mmol) and (2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)methanamine (commercially available) (2 g, 9.74 mmol) in toluene (30 ml) was heated at reflux overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with sat.$NaHCO_3$ and water. The organic portion was separated, dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The product was purified by chromagraphy on silica eluting with a gradient of 0-20% 2M NH_3 in MeOH/DCM to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.64-0.8 mins; MS m/z 339{M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 8.6 (1H, t), 7.25-6.95 (7H, m), 5.0 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.9 (4H, m), (4H, m), 2.2 (3H, s), 2.1 (3H, s).

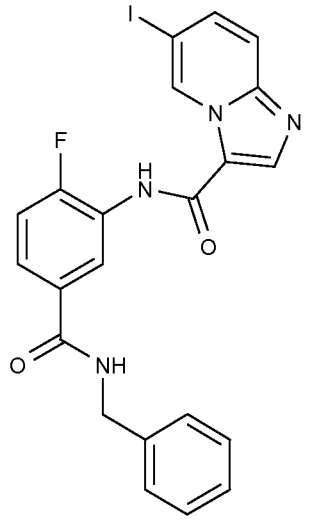
Step 2: 6-Bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyridine-3-carboxamide

A mixture comprising 6-bromopyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid (commercially available)(196 mg, 0.813 mmol) and thionyl chloride (2 ml, 27.4 mmol) was heated at 60°C for 1 hr and concentrated *in vacuo*. To this was added 3-amino-4-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide (step 1) (220 mg, 0.651 mmol) and pyridine (5 ml). The reaction was stirred under nitrogen at room temperature for 2 hrs. The mixture was diluted with 10% MeOH in EtOAc and washed with water, sat $NaHCO_3$, brine and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica eluting with 0-20% 2M NH_3 in MeOH/DCM to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.95 mins; MS m/z 561/563/564 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Intermediate 4B

N-(5-(Benzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 6-Iodoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid

The title compound was prepared from 5-iodopyridin-2-amine analogously to 7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (Intermediate 1A step 2 and step 3);
LC-MS: Rt 1.07 mins; MS m/z 317 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Step 2: 3-Amino-N-benzyl-4-fluorobenzamide

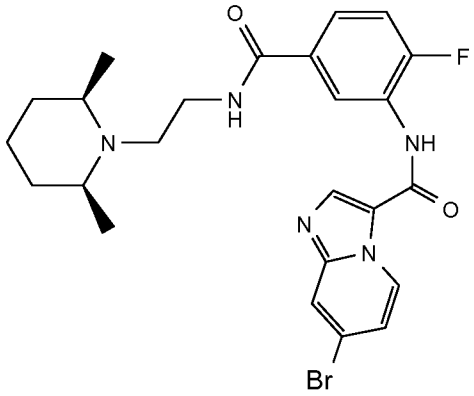
The title compound was prepared from methyl 3-amino-4-fluorobenzoate, benzylamine and 2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine analogously to 3-amino-4-methyl-N-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzyl)benzamide (Intermediate 4A, step 1);
1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.9 (1H, t), 7.4-7.2 (6H, m), 7.0 (2H, d), 5.3 (2H, s), 4.5 (2H, d).

Step 3: N-(5-(Benzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was prepared from 6-iodoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (step 1) and 3-amino-N-benzyl-4-fluorobenzamide (step 2) analogously 6-bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo [1,5-a]pyridine-3-carboxamide (Intermediate 4A);
LC-MS: Rt 0.99 mins; MS m/z 515/516/517 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Intermediate 4C

7-Bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 3-Amino-N-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)-4-fluorobenzamide

A mixture comprising 2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethanaminium chloride (4 g, 20.75 mmol) and methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (3.51 g, 20.75 mmol) in THF (50 ml) was treated with TBD (2.89 g, 20.75 mmol) and stirred at 80°C for 16 hrs. A further portion of methyl 3-amino-4-fluoro benzoate (1 g) and TBD (0.5 g) were added and heating continued for 24 hrs. The resulting mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium bicarbonate. The mixture was extracted once with ethyl acetate and once with chloroform. The combined organic layers were dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness. Purification of the residue by chromatography on silica eluting with 0-20% MeOH in DCM afforded the title compound;

LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 294 {M+H}+; Method 2minLC_v003.

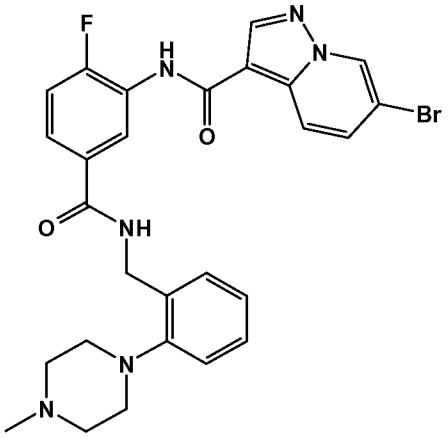
Step 2: 7-Bromo-N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

7-Bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (Intermediate 1A step 3) (1.150 g, 4.77 mmol) was suspended in toluene (10 ml) and treated with thionyl chloride (1.045 ml, 14.32 mmol). The mixture was at 100°C for 2hrs. The solvent was removed *in vacuo* and the solid was added to a stirred solution of 3-amino-N-(2-(2,6-cis-dimethyl piperidin-1-yl)ethyl)-4-fluorobenzamide (1.4 g, 4.77 mmol) in dry pyridine (5 ml) containing oven dried molecular sieves. The mixture was stirred at RT under nitrogen atmosphere overnight. The solvent was removed in vacuo and purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-20% MeOH in DCM afforded the title compound;

LC-MS: Rt 0.82 mins; MS m/z 516{M+H}+; Method 2minLC_v003

Intermediate 4D

6-Bromo-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl) pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide

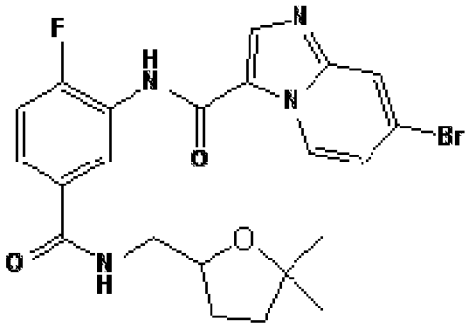


The title compound was prepared analogously to Interemdiate 4A from the appropriate starting compounds;

LC-MS: Rt 0.95 mins; MS m/z 565/568/569 {M+H}+; Method 2minLC_v003

Intermediate 4E

7-Bromo-N-(5-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



Step 1: 5-(Azidomethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran

5-(Bromomethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (36 g, 186 mmol) in DMF (300 ml) was treated with solid sodium azide (12.73 g, 196 mmol) and heated at 90 °C for 4 hrs. The mixture was allowed to cool to RT and partitioned between water(1.5 l) and ether (2 x 500 ml). The ether layer was separated and washed with (0.5M) LiCl (500 ml), dried $MgSO_4$, filtered and evaporated to afford the title compound;

Step 2: (5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanamine

5-(Azidomethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (22 g, 142 mmol) in THF (500 ml) was treated with Triphenylphosphine (39.0 g, 149 mmol) and t stirred for 5 mins. Water (50.0 ml) was added and the reaction mixture was heated at 80 °C for 4 hrs. The mixture was passed through Isolute® SCX-2 resin (200g 0.67 mmol /g) eluting with MeOH(500 ml), DMSO (100 ml), 20% MeOH:DCM (500 ml), MeOH (500 ml) followed

7M ammonia in MeOH (500 ml). The ammonia layer was evaporated to dryness to afford the title compound.

LC-MS: Rt 0.63 mins; MS m/z 243 [M+H]+; Method 2minLC_v002_low mass

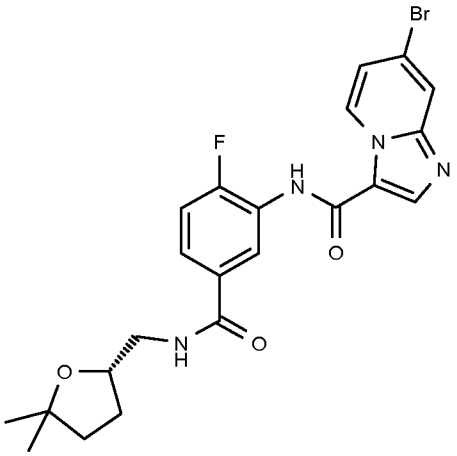
Step 3-4: 7-Bromo-N-(5-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was prepared from (5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methan amine (step 2) and methyl 3-amino-4-fluorobenzoate analogously to Intermediate 4A steps 1 and 2;

LC-MS: Rt 0.96 mins; MS m/z 491 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Intermediate 4F

7-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[((S)-5,5-dimethyl -tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-2-fluoro-phenyl}-amide

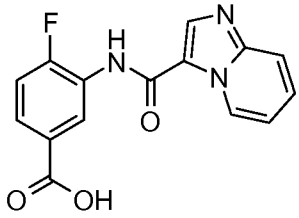


The title compound was prepared analogously to Intermediate 4E by replacing (5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanamine (step 3) with (S)-(5,5-dimethyltetra hydrofuran-2-yl)methanamine;

LCMS Rt 0.87 mins; MS m/z 491/492 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Intermediate 5A

4-Fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoic acid



Step 1: Imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl chloride

A suspension of imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid (5.270 g, 32.5 mmol) in DCM (200 ml) was treated with oxalyl chloride (3.13 ml, 35.8 mmol) followed by the addition of DMF (0.252 ml, 3.25 mmol). The reaction mixture was stirred at RT overnight. The solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound as a hydrochloride salt;

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (1H, d), 8.77 (1H, s), 7.99 (2H, m), 7.56 (1H, t).

Step 2: Methyl 4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoate

A solution of methyl 3-amino-4-fluorobenzoate (5 g, 29.6 mmol) in pyridine (200 ml) was treated with imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbonyl chloride.HCl (step 1)(6.43 g, 29.6 mmol) and the mixture was stirred at RT for 2 days. The mixture was poured into water (30 ml) and a small exotherm was observed. After cooling to RT, the resulting precipitate was filtered and dried in a vacuum oven to afford the title compound;

LC-MS: Rt 0.81 mins; MS m/z 314.2 {M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.30 (1H, s), 9.44 (1H, d), 8.63 (1H s), 8.34 (1H, dd), 7.83 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.54 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.20 (1H, t), 3.90 (3H, s).

Step 3: 4-Fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoic acid

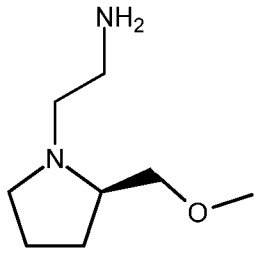
A suspension of methyl 4-fluoro-3-(imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoate (step 1) (7.2 g, 22.98 mmol) in water (30 ml), THF (45.0 ml) and MeOH (15.00 ml) was treated with lithium hydroxide monohydrate (4.82 g, 115 mmol). The reaction mixture was stirred at RT overnight and concentrated *in vacuo* to remove THF and MeOH. The resulting mixture was acidified with 2M HCl to yield a solid that was collected by filtration and washed with ether (3 x). The white solid was dried in the vacuum oven at 50°C to afford the title compound as a hydrochloride salt;

LC-MS: Rt 0.71 mins; MS m/z 300.2 {M+H}+; Method 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.21 (1H, br s), 10.68 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.47 (2H, m).

Intermediate 6A

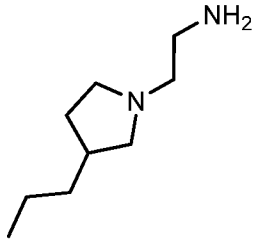
(S)-2-(2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethanamine

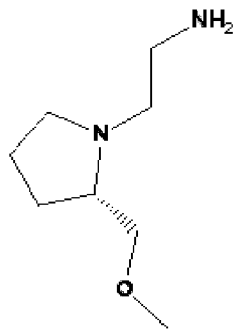
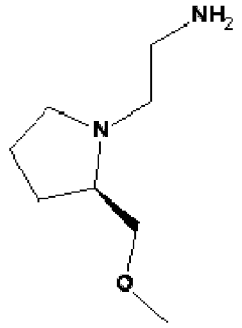
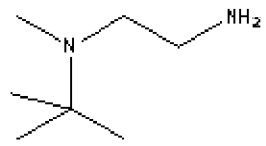
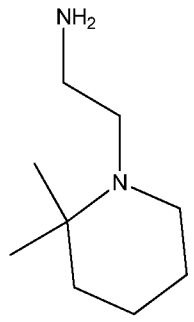


Step 1: (S)-tert-Butyl 2-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethylcarbamate
A suspension comprising (S)-2-(methoxymethyl)pyrrolidine (1 g, 8.68 mmol), tert-butyl 2-bromoethylcarbamate (1.946 g, 8.68 mmol), triethylamine (1.210 ml, 8.68 mmol) and potassium carbonate (1.200 g, 8.68 mmol) in MeCN (10 ml) was heated at 85°C overnight. The resulting mixture was filtered and washed with MeCN. Purification of the crude product by chromatography on silica eluting with 0-5% MeOH in DCM afforded the title compound as a colourless oil;
1H NMR (400MHz), DMSO-d6) δ 3.3 (1H, s), 3.25 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.0 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.15 (1H, q), 1.8 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.4 (9H, s).
Step 2: (S)-2-(2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethanamine
A solution of (S)-tert-butyl 2-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethylcarbamate (step 1)(1.89 g, 7.32 mmol) and in MeOH (5 ml) and treated with 2M HCl in MeOH (10 equivalents) at room temperature over the weekend. The solvent was removed *in vacuo* to afford the title compound;
1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).

The intermediates of the following table (Table 6) were prepared by a similar method to that of Intermediate 6A from the appropriate commercially available starting compounds.

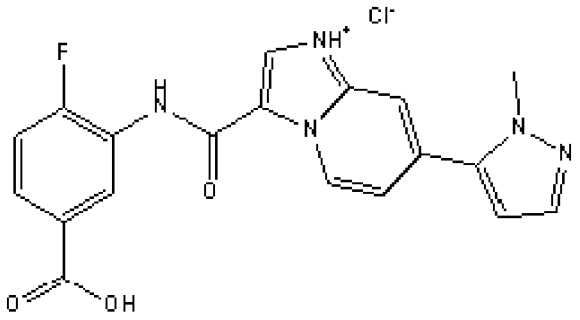
Table 6

Int.	Structure	Name	$[M+H]^+$/NMR
6B		2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethanamine	1H NMR (400MHz, MeOD)δ 3.5 (2H, t), 2.9 (1H, t), 2.75 (3H, m), 2.55 (1H, m), 2 (3H, m), 1.4 (4H, m), 1 (3H, t)

6C		(S)-2-(2-(methoxy methyl) pyrrolidin-1-yl)ethanamine	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 3.4 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.5 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, q), 1.9 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).
6C		(R)-2-(2-(methoxy methyl) pyrrolidin-1-yl)ethanamine	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).
6D		(2-(tert-butyl(methyl) amino)ethanamine trifluoro acetate	H NMR (400MHz), DMSO) δ 8.15 (3H, br), 3.60 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.76 (3H, s), 1.34 (9H, s),
6E		2-(2,2-dimethyl piper idin-1-yl) ethanamine	1H NMR (400MHz), CD3OD) δ 3.75-3.42 (4H, m), 3.17 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.55-0.82 (6H, m),

Intermediate 7A

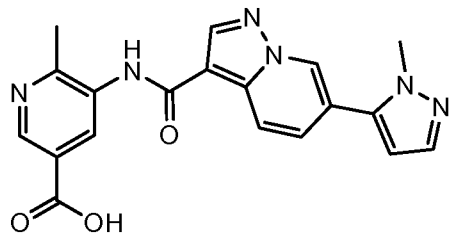
3-(5-Carboxy-2-fluorophenylcarbamoyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-1-ium chloride



The title compound was prepared analogously to 6-methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)nicotinic acid (Example 9.0 step 2) from methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate (Intermediate 1A) and 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole followed hydrolysis of the resulting methyl ester using sodium hydroxide;
LC-MS: Rt 0.77 mins; MS m/z 380 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Intermediate 7B

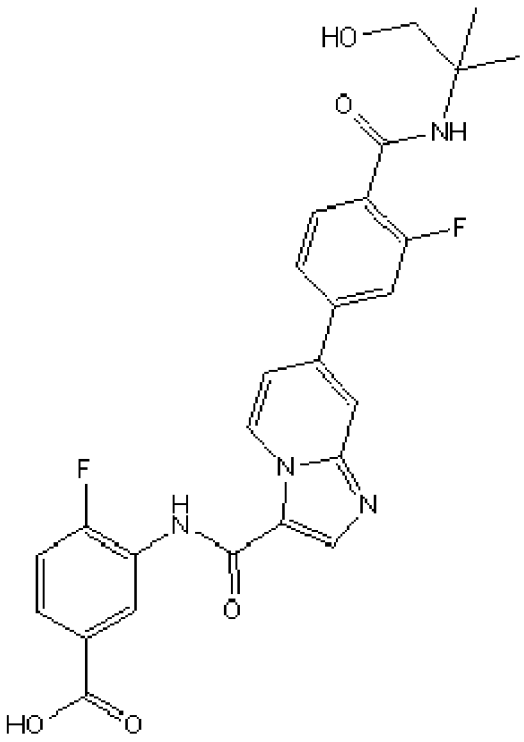
6-Methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido) nicotinic acid



The title compound was prepared analogously to 6-methyl-5-(6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamido)nicotinic acid (Example 9.0 step 2) from Intermediate 1C and 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole followed hydrolysis of the resulting methyl ester using sodium hydroxide;
LC-MS: Rt 0.69 mins; MS m/z 377/378 [M+H]+; Method 2minLC_v003

Intermediate 8A

4-Fluoro-3-(7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoic acid



Steps 1 and 2: 7-(3-Fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide

The title compound was analogously to Example 9.0 steps 2 and 3 from

(1) Intermediate 1A and 4-borono-2-fluorobenzoic acid analogously to Example 9 step 2;

(2) 4-(3-(5-Carboxy-2-fluorophenylcarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)-2-fluorobenzoic acid (step 1) and 2-amino-2-methylpropan-1-ol;

LC-MS: Rt 0.91 mins; MS m/z 580.4 [M+H]+; Method 2minLowpHv01

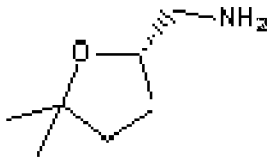
Step 2: 4-Fluoro-3-(7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzoic acid

7-(3-Fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide (step 1)(590 mg, 1.129 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (10 ml) and water (10.00 ml) was treated with sodium hydroxide (181 mg, 4.52 mmol) and warmed to 60°C for 1hr. After cooling to RT, the pH of the mixture was adjusted to pH5 using 2M HCl (2.2 ml). The solvent was removed in vacuo and the resulting crude product was triturated with water to afford the title compound;

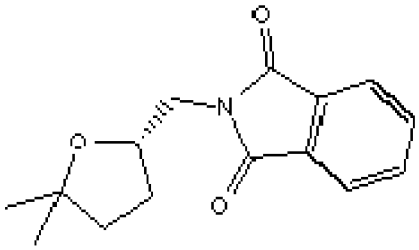
LCMS: Rt 0.92 mins; MS m/z 509.4 [M+H]+; Method 2minLowpH

Intermediate 9A

(S)-(5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanamine



Step 1: (S)-2-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione



To a stirred solution of (S)-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanol (14 g, 108 mmol) and PPh_3 (33.8 g, 129 mmol) in THF (140 ml) under N_2 was added phthalimide (17.40 g, 118 mmol) to give a suspension. The mixture was cooled to 8°C and DIAD (27.2 ml, 140 mmol) was added dropwise over 30 mins keeping internal T <10 °C. The resulting white slurry was diluted with water (100 ml) and extracted with EtOAc (100 ml). The organics were washed with sat. $NaHCO_3$ (100 ml), brine (100 ml) and dried ($MgSO_4$) and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica eluting with 0-20% EtOAc/iso-hexane afforded the title compound as a white crystalline solid;

LC-MS: Rt 1.02 mins; MS m/z 260 [M+H]+; Method 2minLowpH

Step 2: (S)-(5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanamine hydrochloride

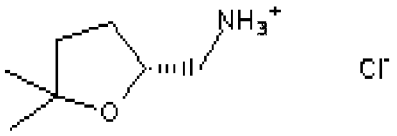
A solution of (S)-2-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)isoindoline-1,3-dione (step 1) (21.9 g, 84 mmol) in EtOH (440 ml) was stirred at 60 °C under N_2 and hydrazine hydrate (4.51 ml, 93 mmol) was added. The mixture was stirred at 60 °C overnight and then allowed to cool to RT. 2M HCl (60 ml) was added dropwise to adjust pH to pH 1. The slurry was filtered washing with EtOH (50 ml) and the filtrate was concentrated *in vacuo* to a volume of approximately 50 ml.

The mixture was filtered and washed through with TBME (20 ml) and water (20 ml). The filtrate was washed with TBME (100 ml) and the organic phase was extracted with 2M HCl (50 ml). The acidic aqueous layers were combined and basified to pH 10 with 2M NaOH (~70 ml). This mixture was extracted with TBME (3 x 200 ml) and the combined organic layers were washed with brine (200 ml) and dried ($MgSO_4$) and

filtered. 4M HCl in dioxane (21 ml, 84 mmol) was added slowly and the resulting solution was then concentrated *in vacuo* to yield a yellow oil. The oil was triturated with diethyl ether to afford the title compound as a pale yellow solid;
LC-MS: Rt 0.57 mins; MS m/z 164.1 [M+H]+; Method 2minLowpH

Intermediate 9B

(R)-(5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanaminium chloride



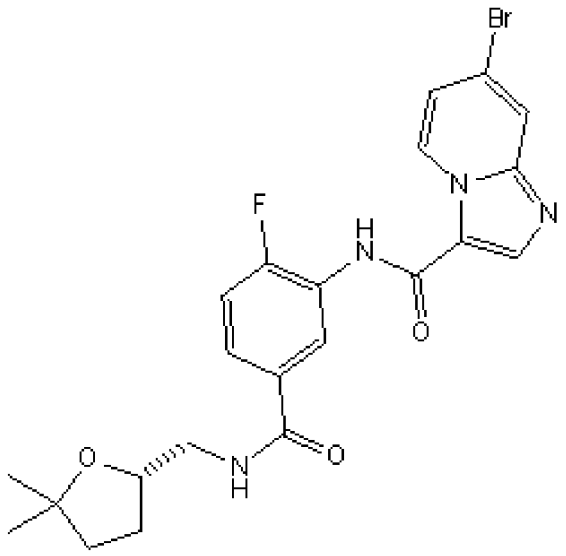
Step 1: (R)-(5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate
(R)-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanol [refer Bull chem Soc Japan Vol. 45, No. 3, pp. 916-921, 1972 J Yoshimura et.al p921) (6.7 g, 51.5 mmol) in pyridine (50 ml) was treated with Tosyl-Cl (9.81 g, 51.5 mmol) at room temperature and stirred for 72hrs.The solvent was removed by evaporation and azeotroping with toluene. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and 10% aqueous citric acid. The organics were washed with brine and the aqueous was back extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness to give a dark oil of (R)-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate;
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (2H, d), 7.36 (2H, d), 4.17 (1H, m), 3.98 (2H, d), 2.47 (3H, s), 2.07 (1H, m), 1.85-1.70 (3H, m), 1.18 (6H, s).
Step 2: (R)-5-(Azidomethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran
(R)-(5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (step 1) (12.8 g, 45.0 mmol) in DMF (50 ml) was treated with sodium azide (3.80 g, 58.5 mmol) at RT overnight then warmed to 70°C for 3hrs. Sodium azide (3.80 g, 58.5 mmol) was added and the mixture was warmed to 100°C for 3hrs, allowed to cool to RT. The mixture was diluted with water and ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with 0.5 M lithium chloride in water and the organic layers were dried $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness to afford the title compound;
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 2.05 (1H, m), 1.85-1.75 (3H, m), 1.30 (3H, s) 1.23 (3H, s)
Step 3: (R)-(5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanaminium chloride
(R)-5-(Azidomethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuran (step 2)(6.98 g, 45 mmol) in tetrahydrofuran (175 ml) and Water (35.0 ml) was treated with triphenylphosphine

(12.98 g, 49.5 mmol) and stirred at RT for 20 mins then warmed to 80 °C for 4 hrs. Solid Isolute® SCX resin was added and stirred at RT for 1hr. The SCX-2 resin was washed with 7M ammonia in MeOH (1 L). The ammonia layer was evaporated to dryness with a cool water bath and vacuum > 80 mbar. The oily residue was treated with 2N HCl (aq) and the solid precipitate was removed by filtration. The aqueous portion was washed with ethyl acetate and DCM (containing 10% trifluoroethanol.). The aqueous was basified by the addition of 2N NaOH (aq) and was extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic layers were dried $MgSO_4$, filtered and treated with excess HCl in dioxane before being evaporated to dryness to afford the title compound;

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.17 (1H, m), 3.09 (1H, dd), 2.87 (1H, dd), 2.19 (1H, m), 1.95-1.70 (3H, m), 1.31 (3H, s) 1.27 (3H, s).

Intermediate 9C

(S)-7-Bromo-N-(5-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide



The title compound was prepared from (R)-(5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methanaminium chloride (Intermediate 9B) and 3-(7-Bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluoro benzoic acid (prepared by hydrolysis of methyl 3-(7-bromoimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamido)-4-fluorobenzoate (Intermediate 1A) using NaOH) analogously to Example 7.4 step 1;

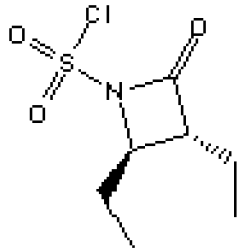
LC-MS: Rt 0.97 mins; MS m/z 489/491.2 {M+H}+; Method 2minLowpH

Intermediate 9D:

2-((2RS,3SR)-2,3-Diethylazetidin-1-yl)ethanamine



Step 1: (2RS,3RS)-2,3-Diethyl-4-oxoazetidine-1-sulfonyl chloride



Chlorosulfonylisocyanate (5.17 ml, 59.4 mmol) in DCM (12 ml) was stirred at 25 °C and treated dropwise with (E)-hex-3-ene (7.39 ml, 59.4 mmol) in DCM (6 ml). The mixture was stirred at RT for 72 hrs. The reaction mixture was heated over 6 hrs at 40°C, before being poured onto ice. The mixture was extracted with DCM (3 x 100 ml) and the combined organics were washed with water (x1),dried $MgSO_4$ and evaporated to dryness to afford the title compound;

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (1H, dt), 3.09 (1H, dt), 2.21 (1H, m), 1.85 (3H, m), 1.11 (3H, t), 1.05 (3H, t).

Step 2: (3RS,4RS)-3,4-Diethylazetidin-2-one

(2RS,3RS)-2,3-Diethyl-4-oxoazetidine-1-sulfonyl chloride (step 1) (3.2 g, 14.18 mmol) in acetone (7 ml) was treated with thiophenol (2.92 ml, 28.4 mmol) and cooled to -30 °C. Pyridine (1.376 ml, 17.01 mmol) in acetone (2.55 ml) was added dropwise over 30 mins, maintaining the temperature around -30 °C. After stirring for 30 minutes, water (10 ml) was added slowly and the mixture was filtered. The filtrate was extracted with diethyl ether (5 x 25 ml) and the combined organic layers were dried $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness (colorless oil 2.3g). Purification by chromatography on silica eluting with iso-hexane followed by diethyl ether afforded the title compound;

1H NMR (400 MHz, CDCl3) d 3.36 (1H, dt), 2.71 (1H, dt), 1.81 (1H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 (3H, t).

Step 3: 2-((2RS,3RS)-2,3-Diethyl-4-oxoazetidin-1-yl)acetonitrile

(3RS,4RS)-3,4-diethylazetidin-2-one (step 2)(100 mg, 0.786 mmol) in dry THF (5 ml) was cooled to -78 °C and was treated with lithium bis(trimethylsilyl)amide (0.786 ml, 0.786 mmol) [1M in THF]. The solution was allowed to warm to 0 °C then re-cooled to 0°C before adding bromoacetonitrile (0.060 ml, 0.865 mmol). The mixture was allowed to warm to RT overnight. 10% Aqueous citric acid (30 ml) was added and the mixture was extracted with ether (4 x 40 ml). The combined organic layers were dried $MgSO_4$, filtered and evaporated to dryness. Purification by chromatography on silica eluting with 0-100% Et_2O in iso-hexane afforded the title compound;
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (1H, d), 3.99 (1H, d), 3.32 (1H, dt), 2.71 (1H, dt), 1.81 (1H, m), 1.72-1.55 (3H, m), 1.03 (3H, t), 0.95 (3H, t).

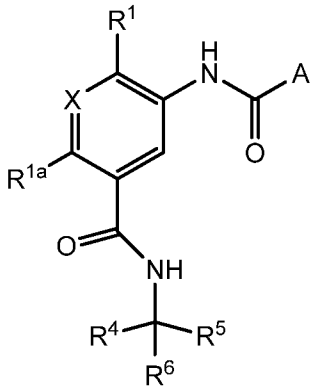
Step 4: 2-((2RS,3SR)-2,3-Diethylazetidin-1-yl)ethanamine hydrochloride

$AlCl_3$ (3.37 g, 25.3 mmol) in dry ether (140 ml) was added to a stirred suspension of 1M $LAlH_4$ in ether (25.3 ml, 25.3 mmol) in ether (140 ml). The mixture was heated at reflux for 30 mins and after cooling to RT the mixture was transferred by cannula into a solution of 2-((2RS,3RS)-2,3-diethyl-4-oxoazetidin-1-yl)acetonitrile (step 3) (1.4 g, 8.42 mmol) in dry ether (50 ml). Stirring was continued at RT for 16 hrs. The reaction mixture was cooled to 0°C and Rochelle salt (aq 50 ml) was added. The mixture was allowed to stir at RT for 24hr. The aqueous was separated and the ether layer was retained. The aqueous was stirred with 10% trifluoroethanol/DCM (250 ml) for 3hrs then the layers were separated and the aqueous was further stirred with 10% trifluoroethanol/DCM {250 ml} for a further 2hrs. The remaining aqueous was extracted with 10% trifluoroethanol/DCM (x3). The combined organic layers were treated with 1M HCl in methanol and concentrated *in vacuo* to afford the title compound;
1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.55 (1H, dd), 4.33 (1H, t), 4.12 (1H, dd), 3.87 (1H, m), 3.72-3.46 (3H, m), 2.56 (1H, m), 2.16-1.91 (2H, m), 1.71 (2H, m),1.05 (3H, t), 0.90 (3H, t).

From the foregoing it will be appreciated that, although specific embodiments of the invention have been described herein for purposes of illustration, various modifications may be made without deviating from the spirit and scope of the invention. Accordingly, the invention is not limited except as by the appended claims.

Claims

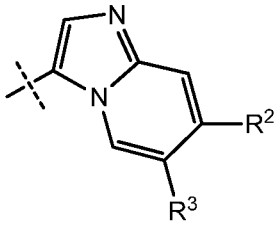
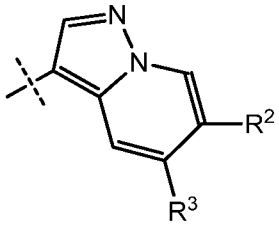
1. A compound represented by formula (I)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein,

A is  or  ;

R^1 is C_1-C_4 alkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; CN; or halogen;

R^{1a} is H, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

X is N or CH;

R^2 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^3 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11}, or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN;

halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

each Z^a is independently OH; (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, CN or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, -CO_2R^{19a}, -$NR^{19a}R^{21a}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{18a}C(O)R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{19a}R^{21a}$; -($C_0$-$C_4$ alkyl)-$C(O)OR^{18a}$; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; or –O-(4 to 6 membered heterocyclyl); wherein the (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl, O-C_6 aryl, -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl and –O-(4 to 6 membered heterocyclyl) are each optionally substituted by OH, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^4 is H;

R^5 is H, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

R^6 is selected from C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_8 haloalkyl; -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl; C_1-C_8alkoxy optionally substituted by one or more halogen atoms; -$NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl; and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z is independently selected from (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; O-C_6 aryl; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_6 alkoxy, CN or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more -$NR^{19}R^{21}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{19}R^{21}$; (C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19}$; CN; halogen and (C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; and wherein the aryl and heterocyclyl are each optionally substituted by one or more halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^9 and R^{11} are each independently selected from H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6 cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; and (C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; or

R^9 and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or

more substituents selected from OH; halogen; phenyl, 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy;

R^{15} is selected from H; C_1-C_8 alkyl; C_1-C_8 haloalkyl; C_3-C_{10} cycloalkyl; (-C_1-C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl group; wherein the C_3-C_{10} cycloalkyl, (-C_1-C_4alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl groups are each optionally substituted by one or more Z substituents;

R^{18a} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy,- $NR^{22}R^{23,}$, or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; or

R^{19a} and R^{21a} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl;- (C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14}aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 3- to 14-membered heterocyclyl, optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and -C(O)C_1-C_6 alkyl; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy and C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups

are themselves optionally substituted by a substituent selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl and C_1-C_6 alkoxy; and

R^{22} and R^{23} are each independently H or C_1-C_6 alkyl.

2. A compound according to claim 1, wherein

R^5 is H;

R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl; C_1-C_6 alkoxy; -C_6-C_{10}aryl; or -(C_0-C_2 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4alkyl)-C_3-C_8cycloalkyl, -C_6-C_{10}aryl and -(C_0-C_2 alkyl)-5 to 6 heterocycylyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z is independently selected from -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; -O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more CN or -$NR^{19}R^{21}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more -$NR^{19}R^{21}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{19}R^{21}$; -(C_0-C_4 alkyl)-C(O)R^{19}; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl, -O-C_6 aryl and or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by halogen, C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^{18} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19} and R^{21} are each independently C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl; or

R^{19} and R^{21} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; or C(O)OC_1-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein

R^5 is H;

R^6 is C_1-C_6 alkyl optionally substituted by C_1-C_4 alkoxy; -(C_0-C_2alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; C_1-C_4 alkoxy; -C_6-C_{10}aryl or -(C_0-C_2 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_2alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl, -(C_0-C_2 alkyl)-C_6-C_{10}aryl and -(C_0-C_2alkyl)-5 to 6

membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more NH_2; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19}R^{21}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^{19} and R^{21} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein

R^5 is H;

R^6 is C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy; phenyl; C_1-C_4 haloalkyl; tetrahydrofuran; pyrrolidine, -CH_2-pyrrolidine or -CH_2-piperidine; wherein phenyl, tetrahydrofuran, pyrrolidine, -CH_2-pyrrolidine and -CH_2-piperidine are each optionally substituted by one or more Z substituents;

each Z is independently C_1-C_4 alkoxy, halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein

R^2 is H; C_1-C_8 alkyl optionally substituted by one or more OH, -NR^9R^{11}or C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_8 haloalkyl; C_2-C_8 alkynyl substituted by one or more halogen, OH, -NR^9R^{11} or C_1-C_4 alkoxy; C_3-C_{10} cycloalkyl; -(C_1-C_4 alkyl)-C_3-C_8 cycloalkyl; C_1-C_8 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-CO_2R^{15}; -(C_0-C_4 alkyl)-C(O)NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl; or -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 membered heterocyclyl; wherein the cycloalkyl, -(C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl and -(C_0-C_4 alkyl)-3 to 14 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^3 is H;

R^9 and R^{11} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and C(O)C_1-C_6 alkyl;

Z^a is independently OH; (C_0-C_4 alkyl)-C_6 aryl; O-C_6 aryl; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH, CN or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, -CO_2R^{19a}, -$NR^{19a}R^{21a}$ or C_1-C_4 alkoxy; -$NR^{18a}C(O)R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; -$NR^{19a}R^{21a}$; ($C_0$-$C_4$ alkyl)-$C(O)OR^{18a}$; (C_0-C_4 alkyl)-$C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halogen; or (C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the aryl and heterocyclyl are each optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^{18a} is independently H or C_1-C_6 alkyl;

R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; -(C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14} optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl; or

R^{19a} and R^{21a} together with the nitrogen atom to which they attached form a 5- to 10-membered heterocyclyl, which heterocyclyl includes 0 to 3 further heteroatoms selected from N, O and S, the heterocyclyl being optionally substituted by one or more substituents selected from OH; halogen; phenyl; 5- to 10-membered heterocyclyl; C_1-C_6 alkyl; C_1-C_6 haloalkyl; C_1-C_6 alkoxy optionally substituted by one or more OH or C_1-C_4 alkoxy; or $C(O)OC_1$-C_6alkyl; wherein the phenyl and heterocyclyl substituent groups are themselves optionally substituted by C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl or C_1-C_6 alkoxy.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein

R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or -NR^9R^{11}; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogen, -NR^9R^{11} or OH; OH; CN; halogen; -(C_0-C_4 alkyl)-NR^9R^{11}; -(C_0-C_4 alkyl)-$C(O)NR^9R^{11}$; phenyl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^3 is H;

R^9 and R^{11} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-C_6-C_{14} optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl;

each Z^a is independently OH; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more one or more OH or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19a}R^{21a}$; -$C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halogen or -(C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more halogens;

R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_4 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl;- (C_0-C_4 alkyl)- C_6-C_{14} optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or -(C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein

R^2 is H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or -NH_2; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by -NR^9R^{11}; F; Br; -(C_1-C_2 alkyl)-NR^9R^{11}; -$C(O)NR^9R^{11}$; phenyl; or -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl; wherein the phenyl and -(C_0-C_4 alkyl)-5 to 6 membered heterocyclyl are each optionally substituted by one or more Z^a substituents;

R^3 is H;

Z^a is independently C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more OH or -$NR^{19a}R^{21a}$; C_1-C_4 haloalkyl; C_1-C_4 alkoxy optionally substituted by one or more OH, C_1-C_4 alkoxy or -$NR^{19}R^{21}$; -$C(O)NR^{19}R^{21}$; halogen; or (C_0-C_4 alkyl)-4 to 6 membered heterocyclyl; wherein the heterocyclyl is optionally substituted by halogen, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 haloalkyl;

R^9 and R^{11} are each independently H; C_1-C_6 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_6 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl;

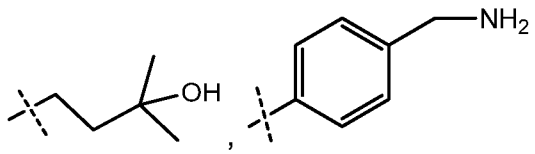
R^{19a} and R^{21a} are each independently H; C_1-C_4 alkyl optionally substituted by one or more C_1-C_4 alkoxy or OH; C_1-C_4 haloalkyl; -(C_0-C_1alkyl)-C_3-C_6cycloalkyl; (C_0-C_4 alkyl)-aryl optionally substituted by one or more groups selected from C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy and halogen; or (C_0-C_4 alkyl)- 5- to 6-membered heterocyclyl optionally substituted by one or more groups selected from halogen, oxo, C_1-C_6 alkyl and $C(O)C_1$-C_6 alkyl.

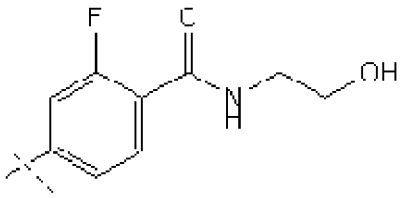
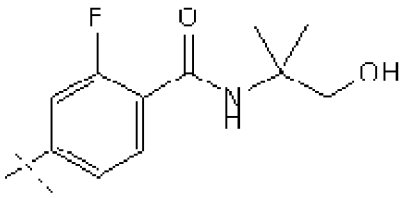
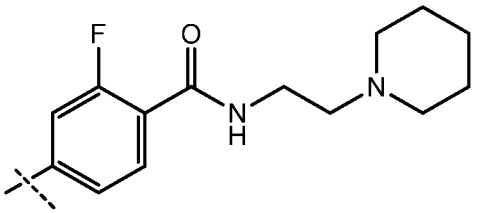
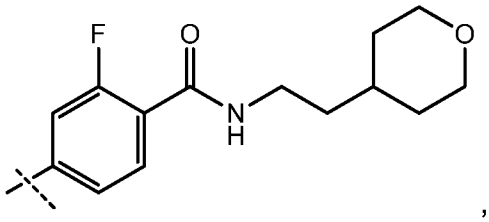
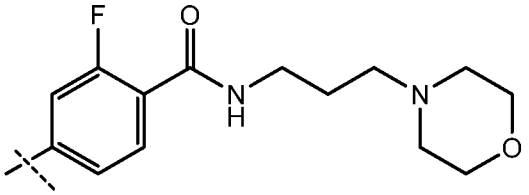
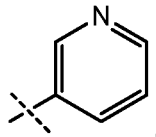
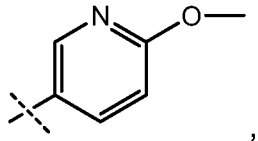
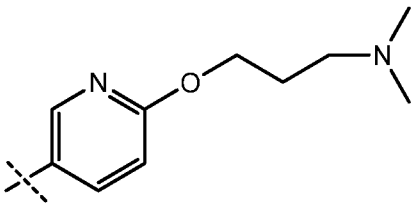
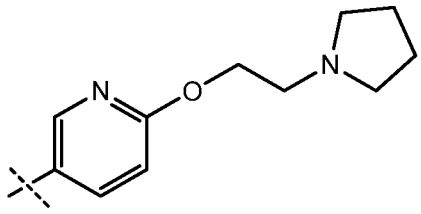
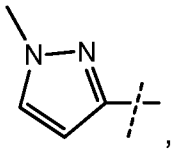
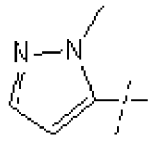
8. A compound according to any one of claims 1 to 7, wherein

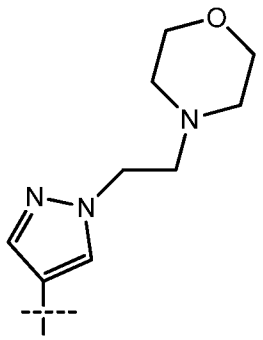
R^1 is fluorine or methyl;

R^{1a} is H;

R^2 is H, F, Br,





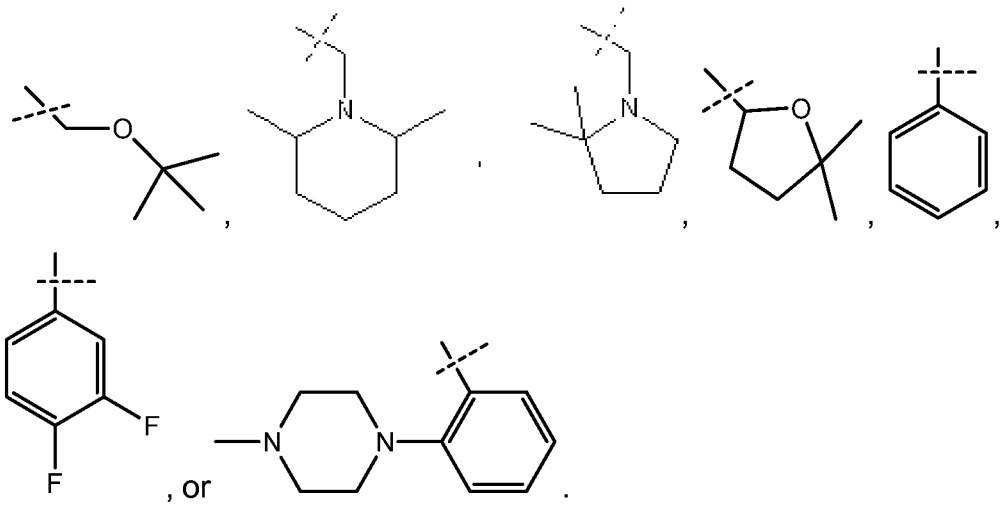
, or ;

R^3 is H;

R^4 is H;

R^5 is H;

R^6 is



9. A compound according to Claim 1, which is selected from:

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(3-Fluoro-4-(2-hydroxyethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-Bromo-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl) imidazo [1,2-a]pyridine -3-carboxamide;

N-(5-(benzylcarba moyl)-2-fluorophenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(4-fluoro-2-methyl-5-(2-(4-methyl piperazin-1-yl) benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyr idine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(3-(dimethyl amino) propoxy) pyridine-3-yl)imid azo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(2-(2,6-cis-dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

7-(4-(aminomethyl) phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(2-morpholinoethyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(6-methoxy pyridine-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
1-(2-(4-fluoro-3-(7-(pyridine-3-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamido)benzamido)ethyl)-2,6-cis-dimethylpiperidine;
N-(5-(2-tert-butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-6-(6-(3-(dimethylamino) propoxy)pyridine-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(pyridine-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
1-methyl-4-(2-((6-methyl-5-(7-(1-methyl -1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carbox amido)nicotina mido)methyl)phenyl)piperazine;
7-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid {5-[2-(2,6-cis-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethylcarbam oyl]-2-fluoro-phenyl}-amide;
N-(5-(2-tert-Butoxyethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(3-(dimethylamino)propoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-hydroxy-3-methyl butyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(3-morpholino propylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-(3-(dimethyl amino)propyl)-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;

(S)-N-(5-(((5,5-Dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-fluoroethyl) amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;

(R)-N-(5-(((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-methoxyethyl) (methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl) imidazo[1,2-a] pyridine-3-carboxamide ;

(R)-7-(5-((tert-butylamino)methyl)pyridin-3-yl)-N-(5-(((5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;

N-(5-((2-(tert-Butoxy) ethyl)carbamoyl)-2-fluoro phenyl)-7-(6-(2-(pyrrolidin-1-yl) ethoxy)pyridin-3-yl) imidazo[1,2-a] pyridine-3-carboxamide ;

N-(5-(((5,5-dimethyl tetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((1-methyl piperidin-4-yl)oxy) pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;

6-(1-Methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(2-methyl-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl) phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide ;

N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(2-Bromo-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-hydroxy-3-methyl butyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(piperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1R,2R)-2-hydroxycyclohexylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,2-Dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(3-morpholino propylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-ylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(3-Fluoro-4-(2-fluoroethylcarbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Fluoro-5-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)benzylcarbamoyl)phenyl)-7-(3-fluoro-5-(2-hydroxy ethylcarbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethylcarbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
(S)-N-(2-Fluoro-5-(2-(2-(methoxy methyl) pyrrolidin-1-yl)ethyl carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-Fluoro-5-((2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
(R)-N-(2-Fluoro-5-((2-(2-(methoxymethyl) pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(3,5-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(2-fluoro-5-((2-(2,2,6,6-tetra methylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(tert-butyl(methyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(2,2-dimethylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;

N-(5-((2-(butyl (ethyl)amino)ethyl)carbamoyl)-2-fluoro phenyl)-7-(3-fluoro-4-((2-hydroxy ethyl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-((2-(3-propylpyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(3,3-dimethylmorpholino)ethyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
(R)-7-(3-fluoro-4-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)carbamoyl)phenyl)-N-(2-fluoro-5-((2-(2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-Difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((2-(dimethylamino)ethyl)carbamoyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(2,2-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-(2,6-cis-Dimethylpiperidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)-2-methylpyridin-3-yl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((2-((2S,3R)-2,3-diethylazetidin-1-yl)ethyl) carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-(3,4-Difluorobenzylcarbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide ;
N-(5-((3,4-difluorobenzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((methyl(phenethyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(6-((methyl(phenethyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-((methylamino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
7-(5-((Cyclohexyl amino)methyl)pyridin-3-yl)-N-(5-((3,4-difluorobenzyl) carba moyl)-2-fluoro phenyl) imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide; and
N-(5-((3,4-Difluoro benzyl)carbamoyl)-2-fluorophenyl)-7-(5-(((2-methoxyethyl)(methyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamide;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A pharmaceutical composition, comprising:
a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
one or more pharmaceutically acceptable carriers.

11. A pharmaceutical combination, comprising:
a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
a second active agent.

12. The compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

13. The compound according to claim 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a disorder or disease mediated by the PDGF receptor.

14. The compound according to claim 13, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

15. A compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of a disorder or disease mediated by the PDGF receptor.

16. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of a disorder or disease mediated by the PDGF receptor.

17. Use of a compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

18. A method of treating pulmonary arterial hypertension in a subject in need thereof, comprising:
administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of the compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/054501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4162 A61K31/4188 A61P9/12
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

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/144253 A1 (IRM LLC [US]; REN PINGDA [US]; WANG XIA [US]; JIANG SONGCHUN [US]; NAG) 27 November 2008 (2008-11-27) page 1 - paragraph 0003 claims 1,15	1-18
A	WO 2007/022380 A2 (AMGEN INC [US]; DIMAURO ERIN F [US]; BEMIS JEAN E [US]; CHAFFEE STUART) 22 February 2007 (2007-02-22) page 6, line 17 - page 7, line 9 claim 1	1-18
A	WO 2006/108640 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]; FURET PA) 19 October 2006 (2006-10-19) page 1, paragraph 1 claim 1	1-18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
20 November 2012	27/11/2012

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	Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/054501

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/090738 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GRAY NATHANAEL S [US]) 28 July 2011 (2011-07-28) page 5, line 13 - line 22 claim 1 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/054501

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008144253 A1	27-11-2008	NONE	
WO 2007022380 A2	22-02-2007	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
WO 2006108640 A1	19-10-2006	AR 055774 A1	05-09-2007
		AT 501142 T	15-03-2011
		AU 2006233688 A1	19-10-2006
		BR PI0610568 A2	29-06-2010
		CA 2603941 A1	19-10-2006
		CN 101198607 A	11-06-2008
		EP 1874770 A1	09-01-2008
		ES 2362907 T3	14-07-2011
		GT 200600143 A	24-11-2006
		JP 4870150 B2	08-02-2012
		JP 2008538356 A	23-10-2008
		KR 20080002958 A	04-01-2008
		PE 13052006 A1	30-12-2006
		PT 1874770 E	01-06-2011
		US 2008319005 A1	25-12-2008
		US 2012184561 A1	19-07-2012
		WO 2006108640 A1	19-10-2006
WO 2011090738 A2	28-07-2011	AU 2010343102 A1	21-06-2012
		CA 2784807 A1	28-07-2011
		EP 2519517 A2	07-11-2012
		WO 2011090738 A2	28-07-2011

Derivados de Heterociclos Bicíclicos para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de heterociclos bicíclicos, su preparación, su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los contienen.Más particularmente la presente invención se relaciona con su uso en la inhibición de la actividad biológica mediada por el receptor PDGF.

FUNDAMENTO

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 hacia 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 oculares, enfermedades cardiovasculares, ateroesclerosis, cáncer, trombosis, psoriasis, reestenosis, esquizofrenia, sensación de dolor, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas tales como infecciones virales y micóticas.

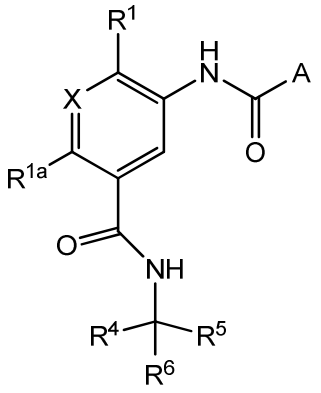
Los agentes de la invención actúan como inhibidores de la quinasa PDGFR, quinasa c-

Kit y receptores y no-receptores de tirosina quinasas relacionados. PDGFR se activa por la unión del factor de crecimiento PDGF a la porción extracelular del receptor. Tras la activación del PDGFR se fosforilan muchas proteínas sustrato y se controla una amplia variedad de funciones celulares incluyendo la proliferación y la migración. PDGFR media estos efectos en múltiples tipos de células, incluidas las de linaje mesenquimal, fibroblastos, células vasculares de músculo liso y pericitos.

La inhibición de la quinasa PDGFR se espera sea un objetivo útil para el tratamiento de varios trastornos cardiovasculares, pulmonares, de remodelación de tejidos, e hipertróficos, muchos cánceres y otras indicaciones en las que las respuestas funcionales promovidas por PDGF contribuyen a la patología, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar. PDGFR, ligandos de PDGFR y PDGFR activado y fosforilado se encuentra en las células musculares lisas proliferantes que comprenden las lesiones en la vasculatura pulmonar de pacientes con HAP y modelos animales de HAP. Además, el inhibidor de la tirosina quinasa Gleevec ® ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de HAP clínicamente y en modelos pre- clínicos de HAP. Otros blancos inhibidos por los agentes de la invención pueden contribuir a la eficacia de los agentes en la HAP, asma y otras indicaciones. Por ejemplo, la inhibición de c- kit contribuye al agotamiento de los mastocitos y es beneficioso en el tratamiento de modelos preclínicos de asma.

RESUMEN DELA INVENCIÓN

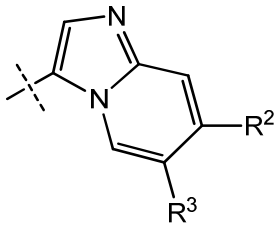
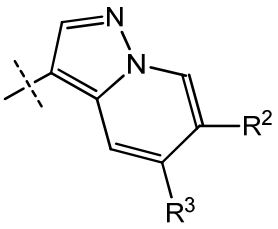
En un primer aspecto de la invención, la Realización 1, proporcionamos un compuesto de la Fórmula (I);



(I)

ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

A es  ó  ;

R^1 es C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; CN; ó halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

X es N ó CH;

R^2 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógenos, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó heterociclilo - (C_0- C_4 alquilo) de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- 3 a 14 heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a;

R^3 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógenos, OH, - NR^9R^{11}, ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a ;

cada Z^a es independientemente OH; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; - O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{19a}, - $NR^{19a}R^{21a}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{18a}C(O)R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{19a}R^{21a}$; - (C_0- C_4 alquilo)-

$C(O)OR^{18a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^4 es H, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

R^5 es H, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

R^6 se selecciona a partir de C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo; C_1- C_8alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; y - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; en donde el - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z; cada Z se selecciona independientemente a partir de OH; (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; O- C_6 arilo; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{18}, - $NR^{19}R^{21}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{18}C(O)R^{19}$; - $C(O)NR^{19}R^{21}$; - $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$; - $NR^{19}R^{21}$; (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)OR^{19}$; (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19}$; oxo; CN; NO_2; halógeno y (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; y en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno, C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo y C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituidos por uno o más halógenos;

R^9 y R^{11} son cada uno independientemente seleccionados a partir de H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; y (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3- a 14- miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^9 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y

$C(O)OC_1$- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo;

R^{15} se selecciona a partir de H; C_1- C_8 alquilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; (- C_1-C_4alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde los grupos cicloalquilo, arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

R^{18a} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3- a 14- miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) C_1- C_6 alquilo; o

R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y $C(O)OC_1$- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo;

R^{18} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1-

C_6haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo y $C(O)OC_1$- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo y C_1- C_6 alcoxilo.

DEFINICIONES

Para propósitos de interpretar esta especificación, las siguientes definiciones se aplicarán y cuando sea apropiado, los términos utilizados en forma singular también incluirán la forma plural y viceversa.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, alquilo se refiere a fracciones de hidrocarbono que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono, ó 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n- propilo, iso- propilo, n- butilo, sec- butilo, iso- butilo, tert- butilo, n- pentilo, isopentilo, neopentilo, n- hexilo, 3- metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3- dimetilpentilo, n- heptilo, o n- octilo.

Como se utiliza en la presente, el término “alcoxilo” se refiere a alquilo- O- , en donde alquilo se definió en la presente anteriormente. Ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2- propoxilo, butoxilo, *tert*- butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxilo- , ciclohexiloxilo- y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen aproximadamente 1- 6, más preferiblemente 1- 4 carbonos aproximadamente.

Como se utiliza en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un alquilo como se define en la presente el cual es sustituido por uno o más grupos halo como se define en la presente. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro ó fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente el polihalolaquilo contiene hasta 12, ó 10, u 8, ó 6, ó 5, ó 4, ó 3, ó 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo,

diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos halo.

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o no saturados de 3- 10 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 10 átomos de carbono cíclicos o entre 3 y 8 átomos de carbono cíclicos. Grupos hidrocarbono monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1] hexilo, biciclo[2.2.1] heptilo, biciclo[2.2.1] heptenilo, 6,6- dimetilbiciclo[3.1.1] heptilo, 2,6,6- trimetilbiciclo[3.1.1] heptilo, ó biciclo[2.2.2] octilo.

El término “C_{2-8} alquinilo” como se utiliza en la presente se refiere a un grupo hidrocarbono saturado lineal o ramificado que contiene de 2 a 8 átomos de carbono que contiene al menos un enlace triple carbono- carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pentinilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarbono aromático que tiene 6- 14 átomos de carbono en la porción cíclica. Típicamente, arilo es arilo monocíclico o bicíclico que tiene 6- 14 átomos de carbono e incluye un anillo aromático fusionado a un anillo de hidrocarbono no aromático. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, indano, naftilo o tetrahidronaftilo.

Como se utiliza en la presente, el término “ariloxilo” se refiere a ambos un grupo - O- arilo y un grupo - O- heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 - a 6 - miembros", "heterociclilo de 3 - a 10- miembros", "heterociclilo de 3 - a 14- miembros", "4 - a 14- miembros heterociclilo" y "heterociclilo de 5 - a 14- miembros", se refiere, respectivamente a anillos heterocíclicos de 4 - a 8- miembros, 5 - a 6- miembros, 3 - a 10- miembros, 3 - a 14- miembros, 4 - a 14 miembros y 5 - 14 miembros que contienen al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que puede ser saturado, parcialmente saturado o insaturado (aromático). El heterociclilo incluye grupos de un solo anillo, grupos de anillos fusionados y grupos puenteados. Ejemplos de tales heterociclilos incluyen, pero no están limitados a, furano, pirrol, pirrolidina, pirazol, imidazol,

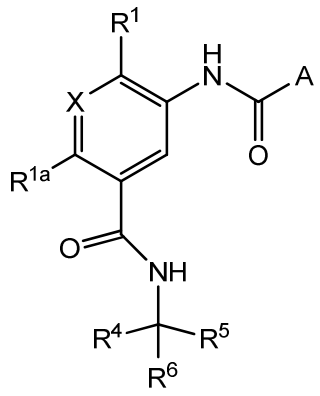
triazol, isotriazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piperidina, pirazina, oxazol, isoxazol, pirazina, piridazina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidinona, morfolina, triazina, oxazina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4 oxatiano, indazol, quinolina, indazol, indol, 8- aza- biciclo [3.2.1] octano, 2,3-dihidrobenzofurano o tiazol.

"Heteroarilo" es un subconjunto de heterociclilos, donde los "heteroarilos" son completamente insaturados (aromáticos). Ejemplos de tales grupos son piridina y pirazina.

Como se utiliza en la presente, el término “halógeno” o “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo, y yodo.

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

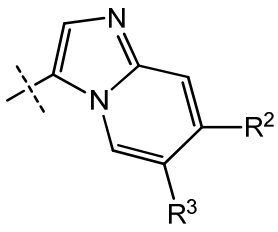
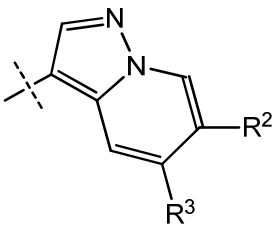
Realización 2: Un compuesto de la Fórmula (I);



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

A es  ó  ;

R^1 es C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; CN; o halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, C_1- C_4 alquilo o C_1- C_4 haloalquilo;

X es N ó CH;

R^2 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a ;

R^3 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11}, ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a ;

cada Z^a es independientemente OH; (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{19a}, - $NR^{19a}R^{21a}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{18a}C(O)R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{19a}R^{21a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)OR^{18a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; ó –O- (heterociclilo de 4 a 6 miembros); en donde el (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo, O- C_6 arilo, - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros y –O- (heterociclilo de 4 a 6 miembros) son cada uno opcionalmente sustituidos por OH, halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^4 es H;

R^5 es H, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

R^6 se selecciona a partir de C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_8 haloalquilo; - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo; C_1- C_8alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

cada Z se selecciona independientemente a partir de (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; O- C_6 arilo; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_6 alcoxilo, CN ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más - $NR^{19}R^{21}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{19}R^{21}$; (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19}$; CN; halógeno y (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; y en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más halógeno, C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo y C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^9 y R^{11} son cada uno independientemente seleccionados a partir de H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; y (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3- a 14- miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^9 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y $C(O)OC_1$- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo;

R^{15} se selecciona a partir de H; C_1- C_8 alquilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; (- C_1- C_4alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3- C_{10} cicloalquilo, (- C_1- C_4alquilo)- C_3-

C_8cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

R^{18a} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo,- $NR^{22}R^{23,}$, u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3- a 14- miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo;

R^{18} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo;- (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y - C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo y C_1- C_6 alcoxilo; y

R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente H ó C_1- C_6 alquilo.

Realización 3: un compuesto de la Fórmula (I), según la Realización 1 o Realización 2, en donde R^1 es C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 alcoxilo, CN o halógeno.

Realización 4: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^1 es C_1- C_4 alquilo ó halógeno.

Realización 5: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^1 es metilo o halógeno.

Realización 6: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^1 es metilo ó F.

Realización 7: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{1a} es H, metilo ó F; particularmente R^{1a} es H.

Realización 8: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde X es N.

Realización 9: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 7, en donde X es CH.

Realización 10: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11}ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_2- C_6 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_6 cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3-

C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a.

Realización 11: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11}ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_2- C_6 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11}, ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_6 cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^{19}R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a.

Realización 12: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - NR^9R^{11}; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; fenilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a .

Realización 13: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - NH_2; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más - NR^9R^{11} u OH; F; Br; - (C_1- C_2 alquilo)- NR^9R^{11}; - $C(O)NR^9R^{11}$; fenilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a .

Realización 14: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - NH_2; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por - NR^9R^{11}; F; Br; - (C_1- C_2 alquilo)- NR^9R^{11}; - $C(O)NR^9R^{11}$; fenilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y - (C_0- C_4 alquilo)-

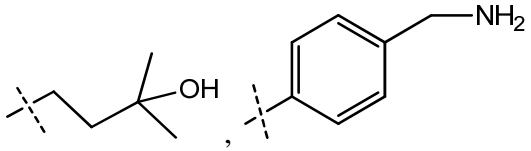
heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a.

Realización 15: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por - NR^9R^{11}; F; Br; - $C(O)NHR^{11}$; fenilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a.

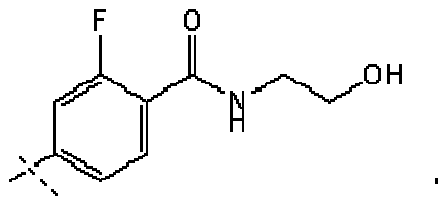
Realización 16: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es fenilo ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos ó tres sustituyentes de Z^a.

Realización 17: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^2 es fenilo ó heterociclilo de 5- ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido por uno, dos ó tres sustituyentes de Z^a.

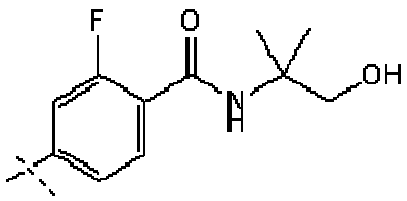
Realización 18: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 15, en donde R^2 es H, F, Br,



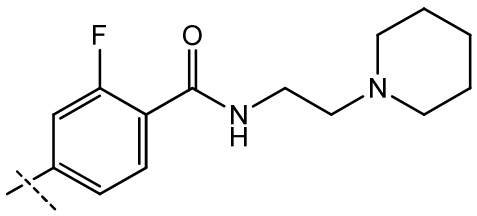
,



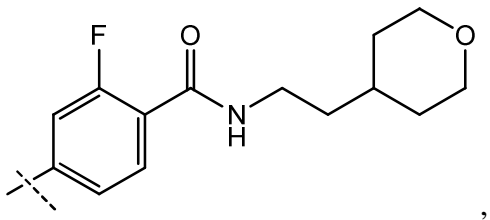
,



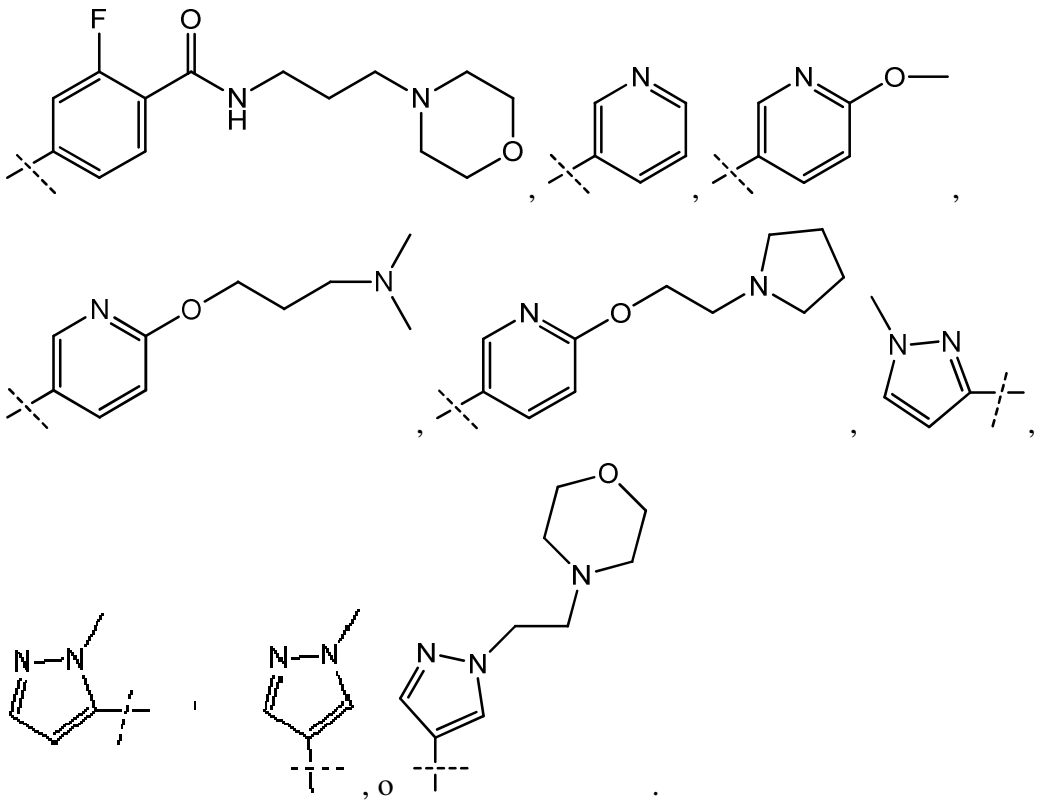
,



,



,



Realización 19: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^3 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11}ó C_1- C_4alcoxilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_2- C_6 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4alcoxilo; C_3- C_6 cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; - C_1- C_4alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el C_3- C_6 cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a .

Realización 20: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^3 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - NR^9R^{11}; C_1- C_4 haloalquilo; C_3- C_6 cicloalquilo; C_1- C_4alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno ó - NR^9R^{11}; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^{19}R^{21}$; fenilo; ó - heterociclilo de 5 a 6

miembros, en donde el C_3- C_6 cicloalquilo, fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a .

Realización 21: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^3 es H; C_1- C_4 alquilo; - C_1- C_4alcoxilo; OH; CN; halógeno; - $C(O)NR^9R^{11}$; fenilo ó - heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a .

Realización 22: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^3 es H; C_1- C_4 alquilo; - C_1- C_4 alcoxilo; halógeno o - $C(O)NR^9R^{11}$.

Realización 23: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^3 es H.

Realización 24: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^4 es H.

Realización 25: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^5 es H, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo.

Realización 26: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^5 es H o metilo.

Realización 27: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^5 es H.

Realización 28: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^4 es H y R^5 es H.

Realización 29: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0-

C_4alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

Realización 30: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{10}arilo ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

Realización 31: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1- C_4 alcoxilo; - (C_0- C_2alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo; - C_6- C_{10}arilo ó - (C_0- C_2 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_2alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_2 alquilo)- C_6- C_{10}arilo y - (C_0- C_2alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

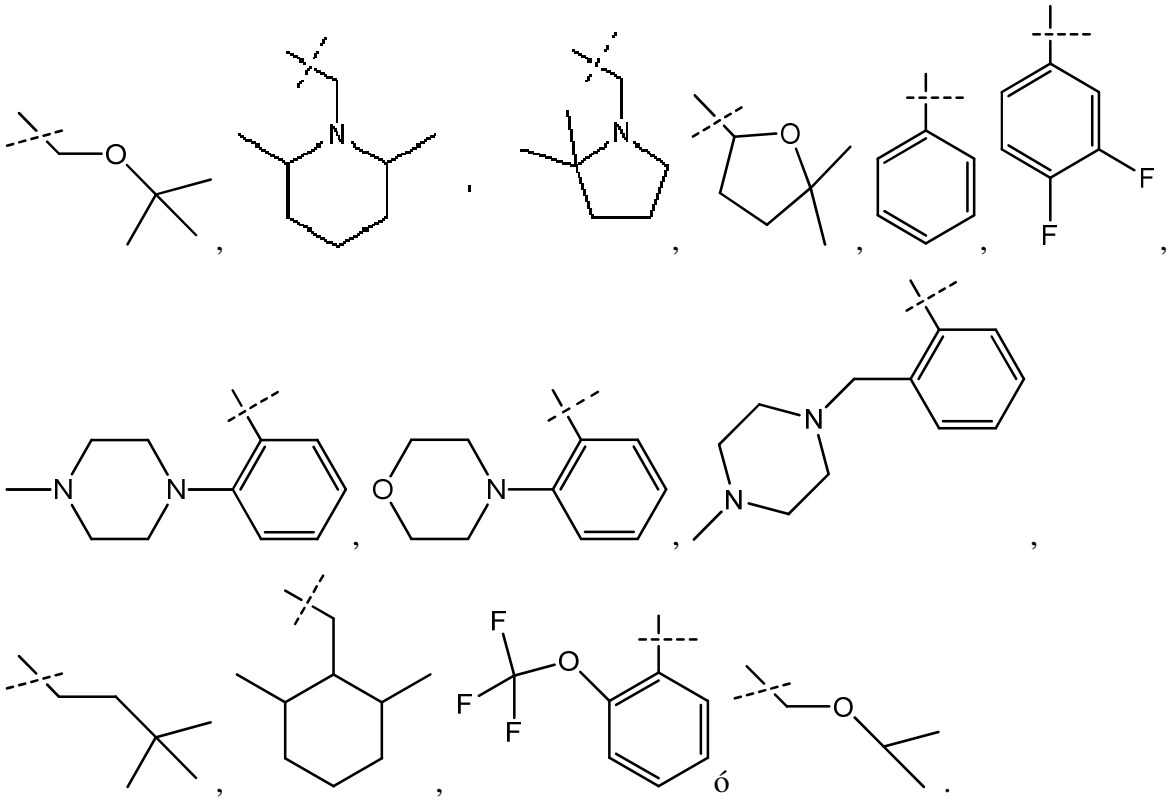
Realización 32: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1- C_4 alcoxilo; - (C_0- C_1alquilo)- ciclohexilo; fenilo ó - (C_0- C_1 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_1alquilo)- ciclohexilo, fenilo y - (C_0- C_1 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

Realización 33: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 30,en donde R^6 es C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; fenilo; C_1- C_4 haloalquilo; tetrahidrofurano; pirrolidina, - CH_2- pirrolidina ó - CH_2- piperidina; en donde

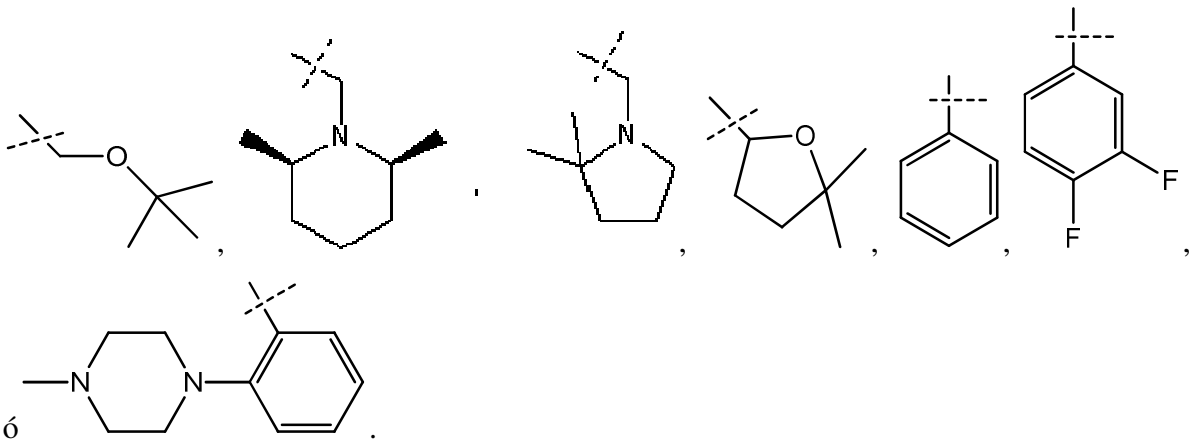
fenilo, tetrahidrofurano, pirrolidina, - CH_2- pirrolidina y - CH_2- piperidina son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

Realización 34: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, en donde R^6 es - (C_0- C_2 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno, dos ó tres sustituyentes de Z.

Realización 35: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, en donde R^6 es



Realización 36: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 30, en donde R^6 es



ó .

Realización 37: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde cada Z^a es independientemente OH; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; - O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{19a}, - $NR^{19a}R^{21a}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{18a}C(O)R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{19a}R^{21a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)OR^{18a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo, - O- C_6 arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

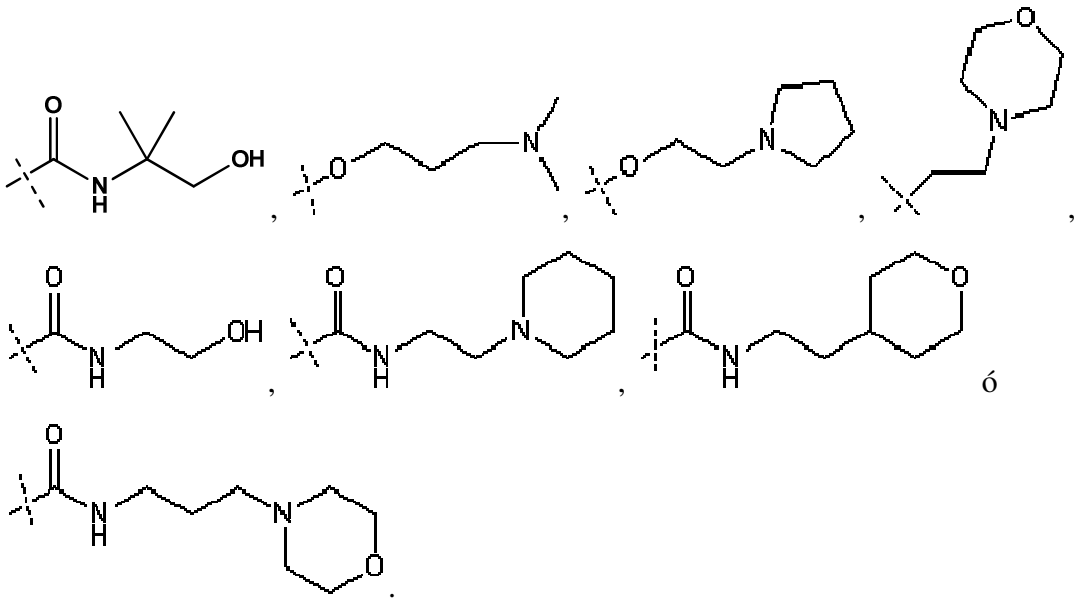
Realización 38: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde cada Z^a es independientemente OH; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19a}R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, C_1- C_4 haloalquilo, ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

Realización 39: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde cada Z^a es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, C_1-

C_4 alcoxilo ó - $NR^{19a}R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo.

Realización 40: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde cada Z^a es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - $NR^{19a}R^{21a}$.

Realización 41: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 39, en donde cada Z^a es independientemente flúor, bromo, cloro, metilo, metoxilo, - CH_2NH_2,



ó

Realización 42: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde cada Z es independientemente - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; - O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más CN ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más - $NR^{19}R^{21}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo, - O- C_6 arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

Realización 43: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde cada Z es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más NH_2; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo, ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos.

Realización 44: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier Realización anterior en donde cada Z es independientemente C_1- C_4 alcoxilo, halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo.

Realización 45: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

Realización 46: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 44, en donde R^9 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, el heterociclilo incluyendo 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo.

Realización 47: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{15} es H; C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (- C_1- C_4alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo ó - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3- C_{10} cicloalquilo, - (- C_1- C_4alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo, - (C_0-

C_4alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

Realización 48: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{15} es H ó C_1- C_4 alquilo.

Realización 49: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{18} es independientemente H ó C_1- C_4 alquilo.

Realización 50: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

Realización 51: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 49, en donde R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo.

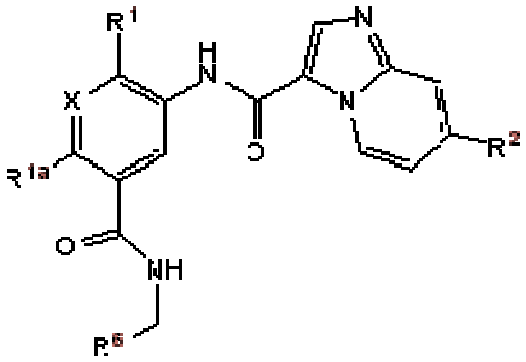
Realización 52: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{18a} es independientemente H ó C_1- C_4 alquilo.

Realización 53: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1-

C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

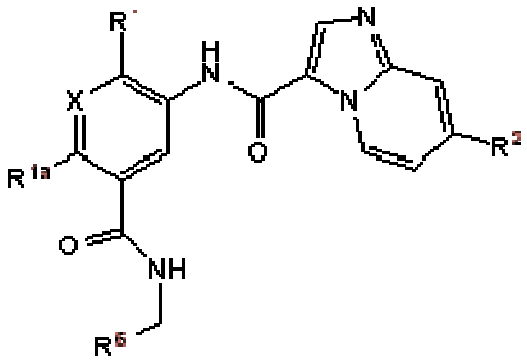
Realización 54: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 52, en donde R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 6 miembros dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo.

Realización 55: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquier realización anterior, en donde los compuestos se representan por la Fórmula II:



(II).

Realización 56: un compuesto de la Fórmula (II), ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde

R^1 es C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 alcoxilo, CN ó halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

X es N ó CH;

R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_2- C_6 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_6 cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a ;

R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{10}arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z.

cada Z^a es independientemente OH; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó NH_2; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19a}R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo

opcionalmente sustituido por uno o más halógeno átomos, ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

cada Z es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más NH_2; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de: N, O y S, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

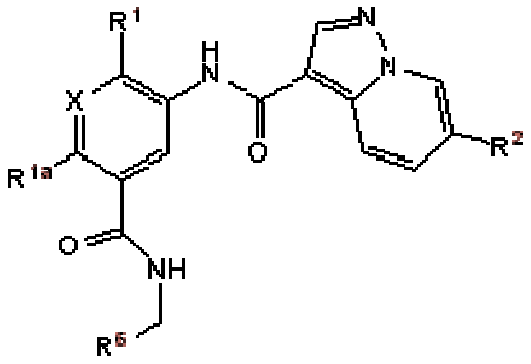
R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y - C(O) c_1- C_6 alquilo;

R^{15} es H ó C_1- C_4 alquilo;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y - C(O) c_1- C_6 alquilo;

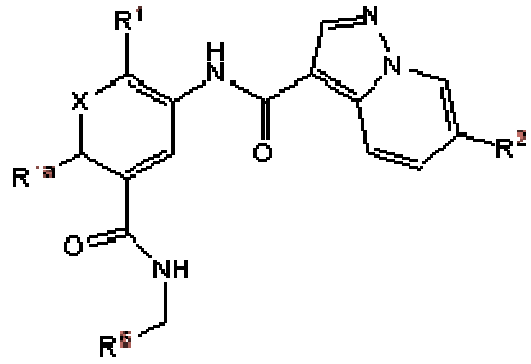
R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

Realización 57: un compuesto de la Fórmula (I), según cualquiera de las Realizaciones 1 a 54, en donde los compuestos se representan por la Fórmula (III):



(III).

Realización 58: un compuesto de la Fórmula (III), ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III)

en donde

R^1 es C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 alcoxilo, CN ó halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

X es N ó CH;

R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_2- C_6 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_6 cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a;

R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_4 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{10}arilo ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{10}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

cada Z^a es independientemente OH; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó NH_2; C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19a}R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

cada Z es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más NH_2; C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; CN, halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y - C(O) c_1- C_6 alquilo;

R^{15} es H ó C_1- C_4 alquilo;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y - C(O) c_1- C_6 alquilo;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

Realización 59: un compuesto de la Fórmula (I), (I) ó (III), según cualquier realización anterior, en donde X, R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Z, Z^a R^{15}, R^{18}, R^{19} y R^{19} son aquellos definidos por las Realizaciones anteriores ó por la sección de Ejemplos más adelante.

Realización 60: un compuesto de la Fórmula (I), el cual se selecciona a partir de:
N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
7- (3- Fluoro- 4- (2- hidroxietilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
7- Bromo- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
7- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo [1,2- a]piridina - 3- carboxamida;
N- (5- (bencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (4- fluoro- 2- metil- 5- (2- (4- metil piperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (3- (dimetil amino) propoxi) piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (4- (aminometil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- tert- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (2- morfolinoetil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (2- morfolinoetil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida; N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (6- metoxi piridina- 3- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

1- (2- (4- fluoro- 3- (7- (piridina- 3- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamido) benzamido) etil)- 2,6- cis- dimetilpiperidina;

N- (5- (2- tert- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- (6- (3- (dimetilamino) propoxi) piridina- 3- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

1- metil- 4- (2- ((6- metil- 5- (7- (1- metil - 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carbox amido)nicotina mido)metil) fenil) piperazina;

{5- [2- (2,6- cis- dimetil- piperidin- 1- il)- etilcarbamoil]- 2- fluoro- fenil}- amida del ácido 7- (1- Metil- 1H- pirazol- 4- il)- imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxílico;

N- (5- (2- tert- Butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (3- (dimetilamino) propoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (2- (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- hidroxi- 3- metil butil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (piperidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (3- morfolino propilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) piridin- 3- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (4- metilpiperazin- 1- il) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (3- (dimetil amino) propil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((tetrahidro- 2H- piran- 4- ilamino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(S)- N- (5- (((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- fluoroetil) amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

(R)- N- (5- (((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- metoxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxamida ;

(R)- 7- (5- ((terc- butiloamino)metil) piridin- 3- il)- N- (5- (((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (2- (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (tert- Butoxi) etil) carbamoil)- 2- flúó fenil)- 7- (6- (2- (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxamida ;

N- (5- (((5,5- dimetil tetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((1- metil piperidin- 4- il)oxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- hidroxi- 3- metil butil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (piperidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1R,2R)- 2- hidroxiciclohexilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (3- morfolino propilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (3- Fluoro- 4- (2- fluoroetilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (3- fluoro- 5- (2- hidroxi etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

(S)- N- (2- Fluoro- 5- (2- (2- (metoxi metil) pirrolidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Fluoro- 5- ((2- (3- propilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(R)- N- (2- Fluoro- 5- ((2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (3,5- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- fluoro- 5- ((2- (2,2,6,6- tetra metilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (terc- butilo(metil)amino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (butil (etil)amino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((2- hidroxi etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- ((2- (3- propilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (3,3- dimetilmorfolino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(R)- 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- ((2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((2- (dimetilamino) etil) carbamoil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- ((2S,3R)- 2,3- dietilazetidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (((2- hidroxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- ((3,4- difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((metil (fenetil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((metil(fenetil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((metilamino) metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
7- (5- ((Ciclohexil amino)metil) piridin- 3- il)- N- (5- ((3,4- difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; y
N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- metoxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 61: un compuesto de la Fórmula (I), el cual se selecciona a partir de: N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
N- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;
{5- [2- (2,6- cis- dimetil- piperidin- 1- il)- etilcarbamoil]- 2- fluoro- fenil}- amida del ácido 7- (1- Metil- 1H- pirazol- 4- il)- imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxílico; y
N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;
ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos individuales según la invención son aquellos listados en la sección de Ejemplos a continuación, como la base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También como se utiliza en la presente, el término “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente será fijado 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 asimétricos o ejes 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*)- .

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, los compuestos pueden estar 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.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o adición alcalina de un compuesto del invento."Sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables".El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables.En muchos casos, los compuestos del presente invento son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, ej., acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfornato, cloruro/hidrocloruro, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mielato, misilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobrómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido L- tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, ácido L- glutámico, ácido hipúrico, ácido nicotínico, ácido atípico, sacarina y similares. Las Sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica.En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y

cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. 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. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo 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).

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotopicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotopicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxigeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^{3}H, y ^{14}C, o aquellos en los cuales isotopos no radioactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), 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 los expertos en 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 de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde la cristalización del solvente puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D_2O, d_6-acetona, d_6- DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I), 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 a partir de compuestos de la fórmula (I), (II) ó (III) 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), (II) o (III) 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), (II) o (III).

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, agents retardantes de absorción, preservativos, fármacos, fármacos estabilizadores, 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 "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de el 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 proteica, o mejorar 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 efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por PDGFR, o (ii) asociada con actividad de PDGFR, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de PDGFR; o (2) reducir o inhibir la actividad de PDGFR.En otra 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 una célula, tejido, o un material

biológico no celular, o un medio, es eficaz, al menos parcialmente para reducir o inhibir la actividad de PDGFR.

Como se utiliza en la presente, el término “sujeto” se refiere a un animal.Típicamente el animal es un mamífero.Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares.En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate.En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

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.

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.

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.

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 el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.

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.

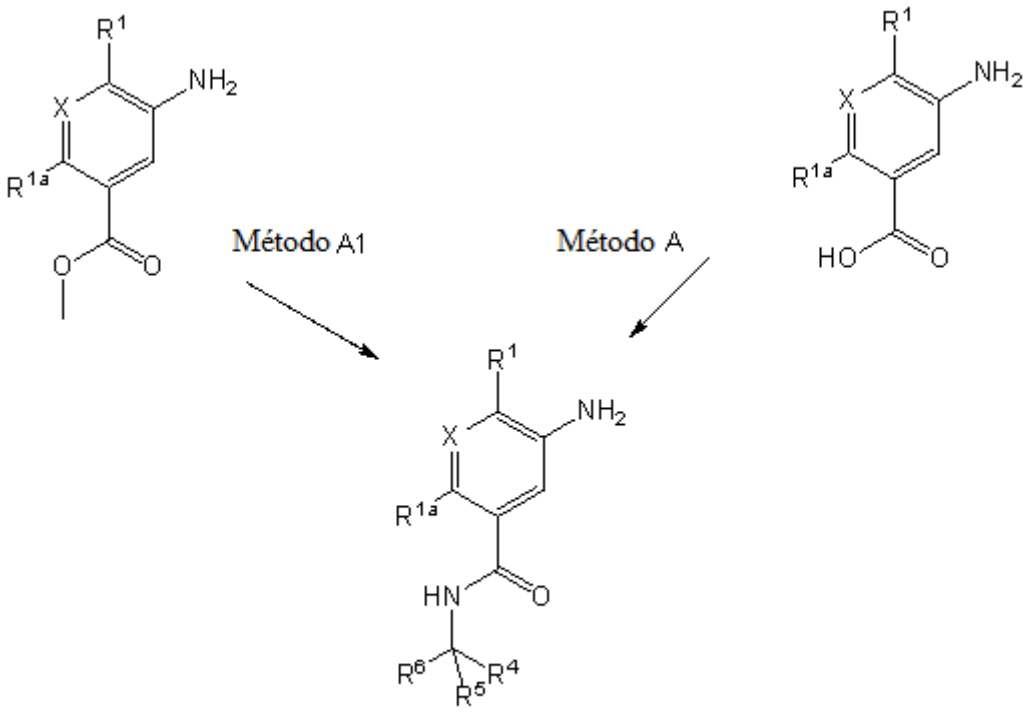
Además, los compuestos del presente invento, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización.Los compuestos del presente invento pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con

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.

Esquemas Sintéticos Generales

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante las rutas sintéticas generales siguientes, ejemplos especificos de las mismas se describen en detalle en los ejemplos

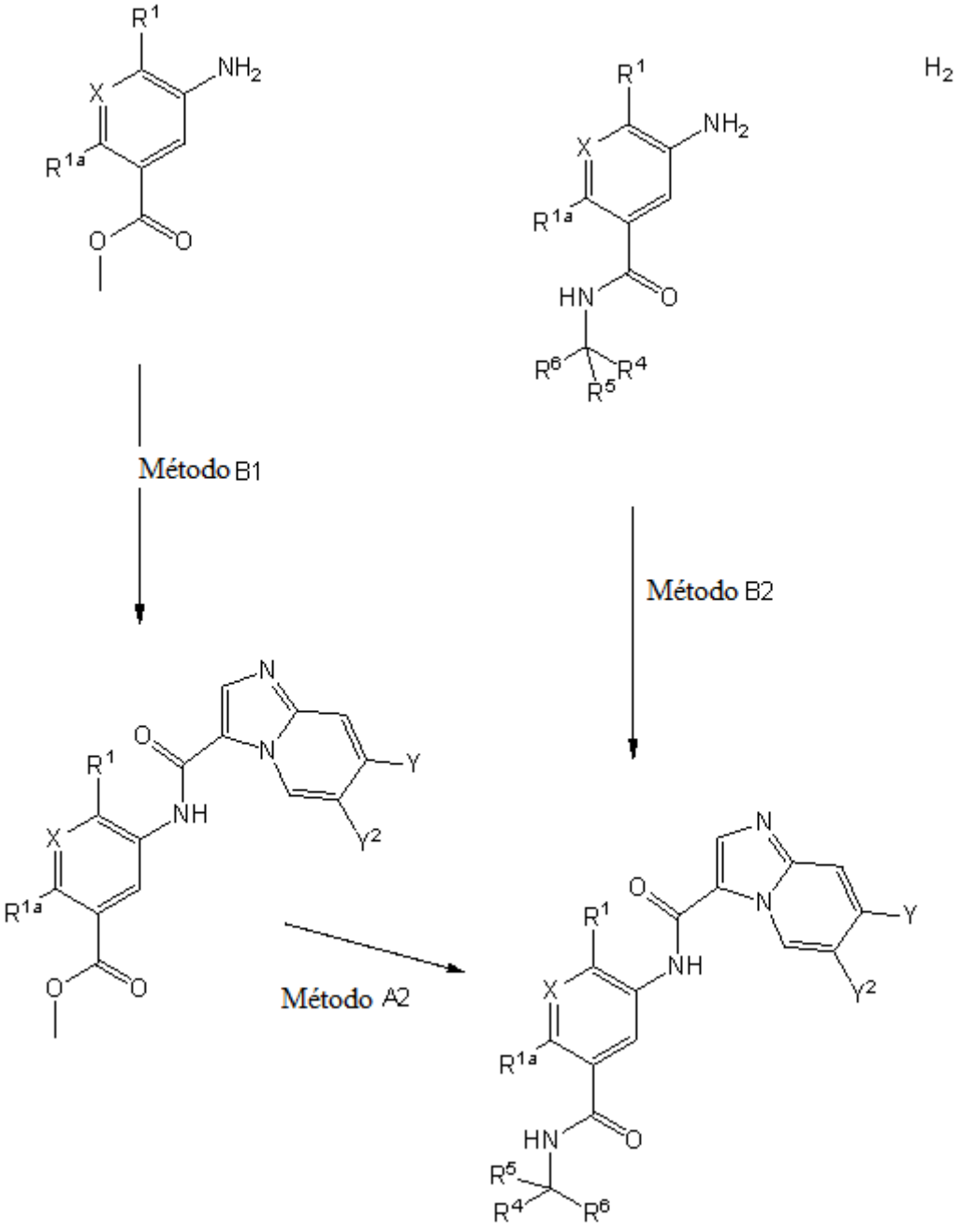
Esquema 1. Método A y A1



En el esquema, la formación del enlace de amida se muestra utilizando uno u otro el Método A o Método A1.El Método A es un acoplamiento de amidas.El método A1 es un

acoplamiento de TBD.Esta formación de amidas introduce la fracción R^6.X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 y R^6 son como se definenen en la presente.

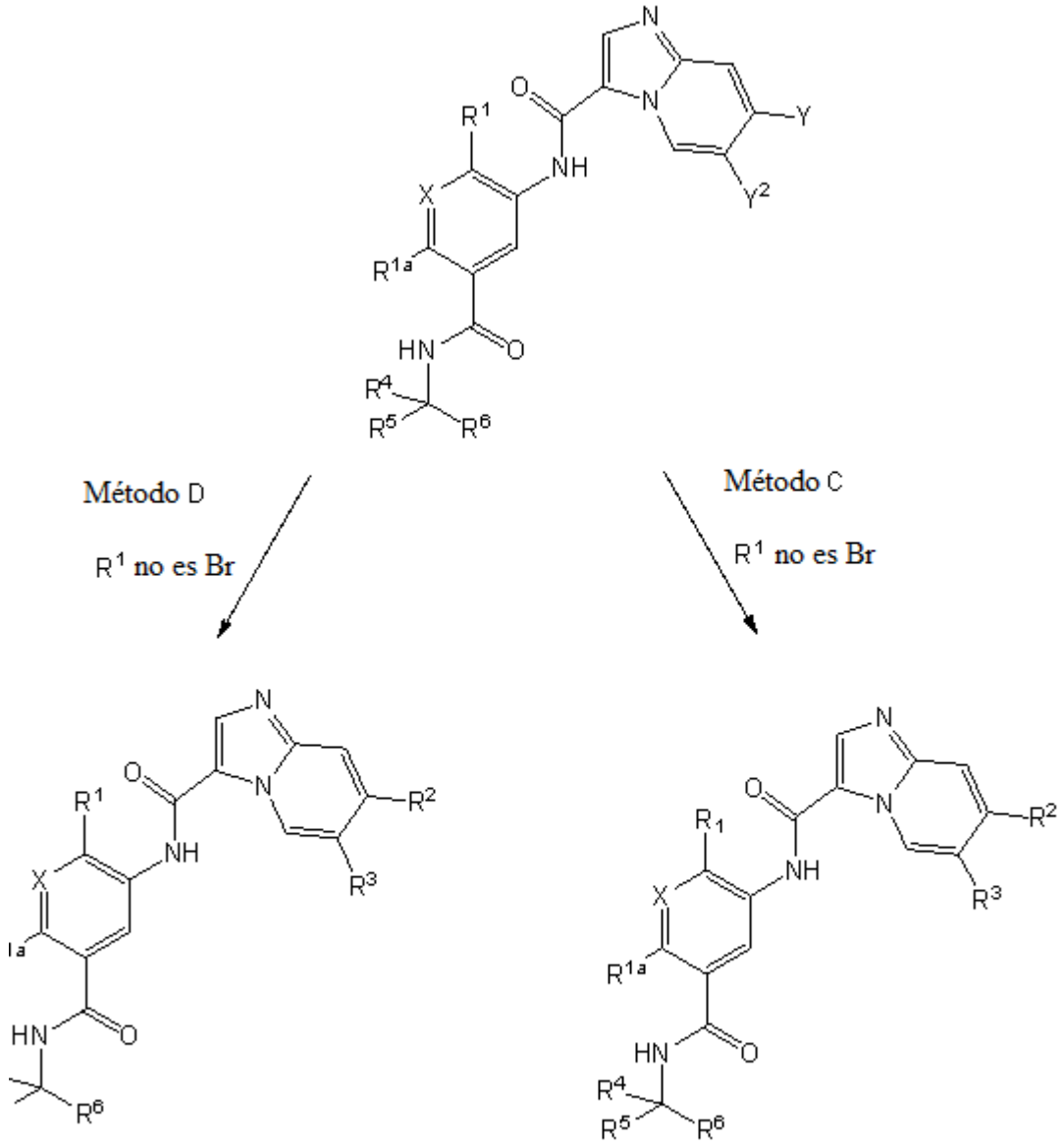
Esquema 2. Imidazopiridinas



En el esquema 2, la formación del enlace de amida en el nitrógeno de anilina se muestra utilizando el Método B1 y el Método B2. El método B1 y método B2 son acoplamientos de

amida de anilina que utilizan cloruros ácidos.Además, el esquema 2 ilustra la formación de un enlace de amida para introducir la fracción R^6 utilizando el método A2, que es un acoplamiento de amida.Uno entre Y y Y^2 es halógeno, tal como bromo, y uno entre Y y Y^2 es hidrógeno.X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

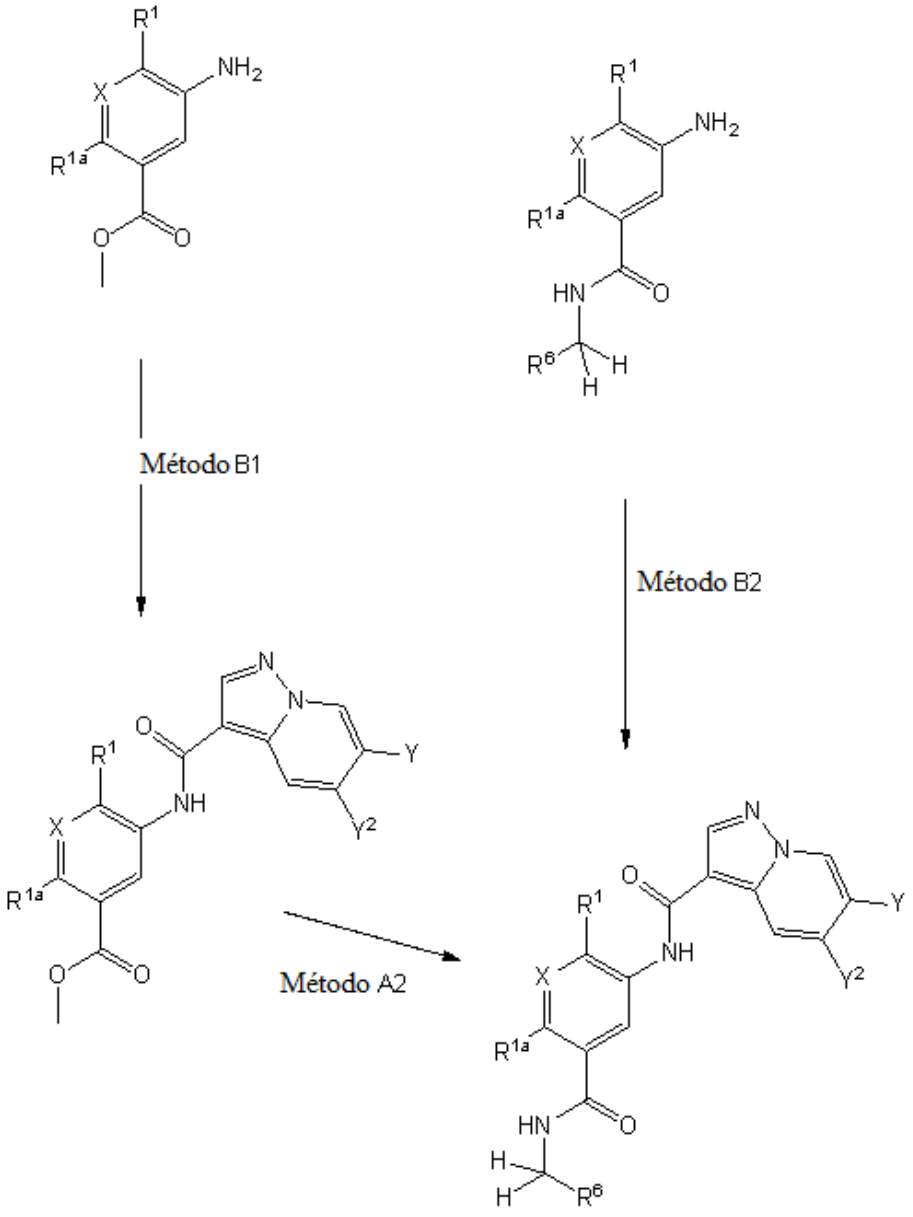
Esquema 3



En el esquema 3, la introducción de R^2 y/o R^3 se ilustra como una reacción de sustitución en Y o Y^2 utilizando el Método C o Método D. El método C es una reacción de Suzuki para

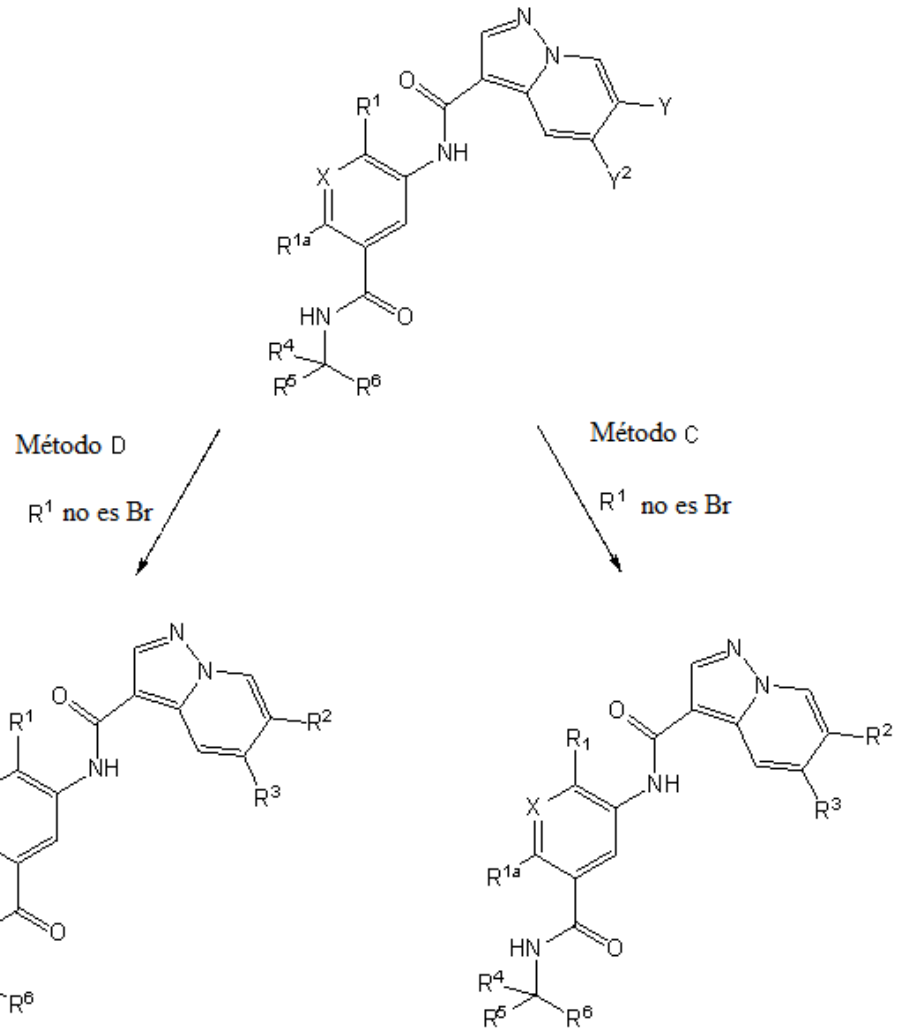
acoplar el grupo arilo en R^2 ó R^3.El método D es una reacción de Negishi para acoplar un grupo alquilo en R^2 o R^3.R^1 no puede ser bromo para esta reacción.Uno entre Y y Y^2 es halógeno, tal como bromo, y uno entre Y y Y^2 es hidrógeno.X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema 4. Pirazolopiridinas



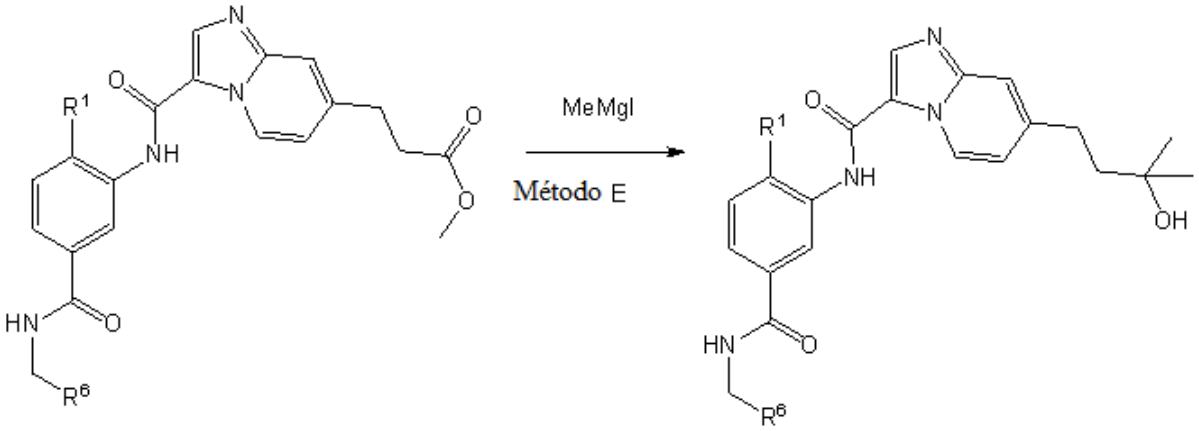
En el esquema 4, la formación del enlace de amida en el nitrógeno de anilina se muestra utilizando el Método B1 y el Método B2.El método B1 y método B2 son acoplamientos de amida de anilina que utilizan cloruros ácidos.Además, el esquema 2 ilustra la formación de un enlace de amida para introducir la fracción R^6 utilizando el método A2, que es un acoplamiento de amida.Uno entre Y y Y^2 es halógeno, tal como bromo, y uno entre Y y Y^2 es hidrógeno.X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema 5



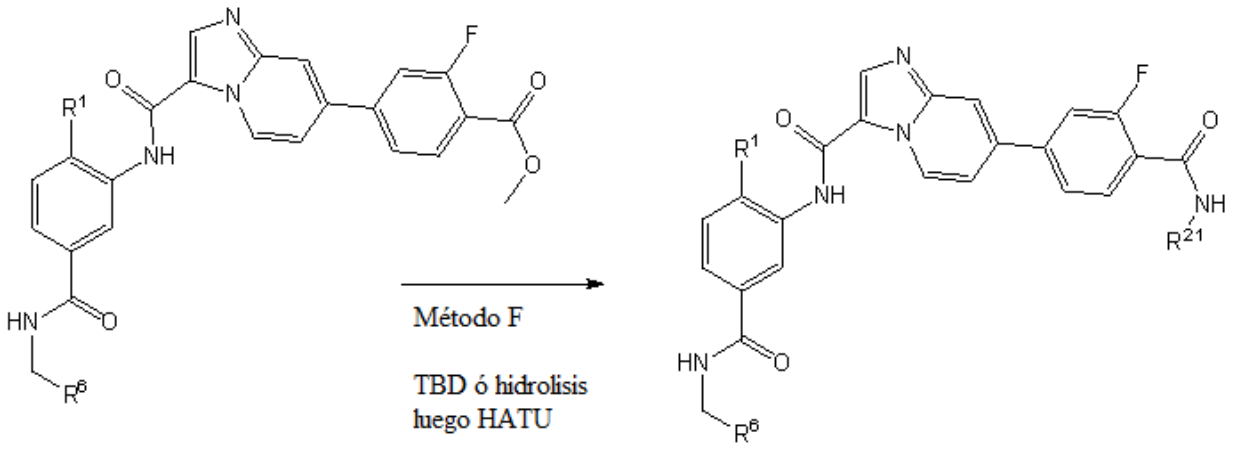
En el esquema 5, la introducción de R^2 y/o R^3 se ilustra como una reacción de sustitución en Y o Y^2 utilizando el Método C o Método D. El método C es una reacción de Suzuki para acoplar el grupo arilo en R^2 ó R^3.El método D es una reacción de Negishi para acoplar un grupo alquilo en R^2 o R^3.R^1 no puede ser bromo para esta reacción.Uno entre Y y Y^2 es halógeno, tal como bromo, y uno entre Y y Y^2 es hidrógeno.X, R^1, R^{1a}, R^4, R^5 y R^6 son como se definen en la presente.

Esquema 6



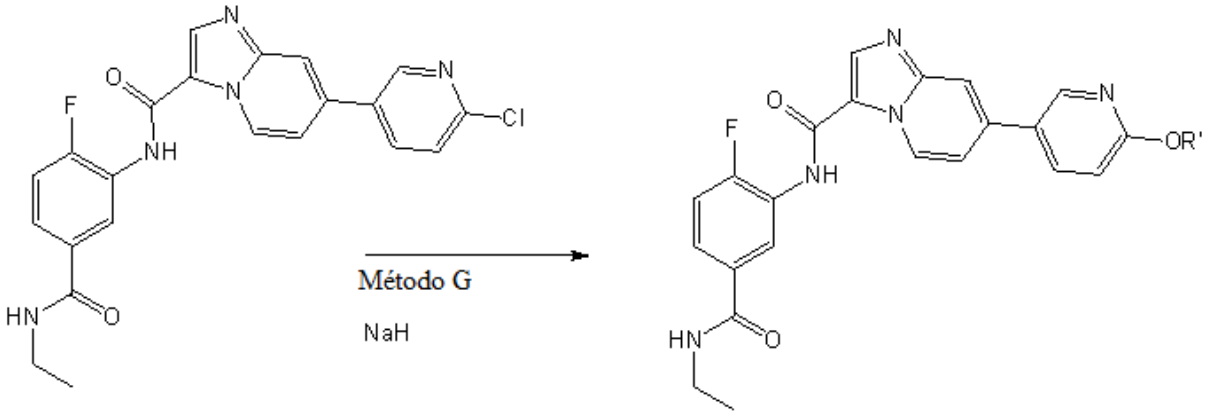
En el esquema 6, la introducción del grupo alquilo alfa a un grupo éster se ilustra utilizando el Método E, una adición de Grignard, para formar el alcohol terciario.R^1 y R^6 son como se definen en la presente;

Esquema 7



En el Esquema 7, la introducción del enlace de amida desde un grupo éster se ilustra utilizando el Método F. El Método F es una reacción TBD. R^1 y R^6, y R^{21} son como se definen en la presente;

Esquema 8



En el esquema 8, la introducción de la fracción alcoxilo se ilustra utilizando el método G. El método G es un desplazamiento nucleofílico de un haluro.R' es C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{18}, - $NR^{19}R^{21}$ ó C_1- C_4 alcoxilo.R^1 y R^6, R^{18}, R^{19} y R^{21} son como se definen en la presente;

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in*

situ bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos del presente invento se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales protectores de grupo, los protectores de grupo mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 1999, en "Los Péptidos "; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4th edición, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.- D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoacidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Quimica de Carbohidratos: Monosacaridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de protectores de grupo es que estos se pueden retirar de manera fácil (es decir sin la ocurrencia de reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotolisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (*ej.,* mediante escisión enzimática).

Sales de compuestos del presente invento que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse en una forma conocida por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Por ejemplo, sales de compuestos del presente invento que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, al tratar los compuestos con compuestos metálicos, tal como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos apropiados, ej., la sal de sodio de ácido 2-etilhexanóico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tal como los hidróxidos correspondientes, carbonatos o carbonatos de hidrógeno, tales como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o carbonato de hidrógeno, con compuestos de calcio correspondientes o con amoniaco o una amina orgánica apropiada, cantidades estoiquiométricas o solamente un

pequeño exceso del agente formador de sales preferiblemente siendo utilizado.Las sales de adición ácida de los compuestos del presente invento son obtenidas en forma habitual, *ej.,* al tratar los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico apropiado.Las sales internas de compuestos del presente invento que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, *ej.,* un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, pueden formarse, *ej.,* mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hacia el punto isoeléctrico, *ej.,* con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales pueden convertirse en los compuestos libres según métodos conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Las sales metálicas y de amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos apropiados, y sales de adición ácida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente alcalino apropiado.

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.

Intermedios y productos finales pueden purificarse según métodos estándar, ej., utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)- cristalización, y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados en la presente antes y de aquí en adelante.

Todos los pasos de proceso antes mencionados pueden realizarse bajo condiciones de reacción que son conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, incluyendo aquellas específicamente mencionadas, en ausencia o, comúnmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes a los reactivos utilizados y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutrolizadores, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, *ej.,* en la forma H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a

temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un rango de temperatura dentro - 100 ºC y 190 ºC aproximadamente, incluyendo, por ejemplo, desde - 80 ºC a 150 ºC aproximadamente, por ejemplo entre - 80 y - 60 ºC aproximadamente, a temperatura ambiente, desde - 20 a 40 ºC aproximadamente o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isoméros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiomeros, o en cualquiera de las mezclas deseadas de isoméros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo de manera análoga a los métodos descritos bajo "pasos de proceso adicionales".

Los solventes desde los cuales estos solventes que son apropiados para cualquier reacción particular pueden seleccionarse incluyen aquellos específicamente mencionados o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior- alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tal como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2- propanol, nitrilos, tal como acetonitrilos, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o acetamida de dimetilo, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o *N*- metilpirrolidin- 2- ona, anhidridos de ácido carboxílicos, tales como anhidridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, meticiclohexano, o mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos.Tales mezclas solventes también pueden utilizarse en tratamientos finales, por ejemplo mediante cromatografía o particionamiento.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para cristalización. Diferentes formas cristalinas pueden estar presentes.

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, componentes fundamentales (materia prima), reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos del presente invento están comercialmente disponibles o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por alguien habilidad común en el estado de la técnica (Houben- Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

En otro aspecto, el presente invento proporciona una composición farmacéutica que comprende a compuesto del presente invento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, la composiciones farmacéuticas del presente invento pueden integrarse en una forma sólida (incluyendo sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes, tales como preservativos, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, *ej*., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido estearico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también

c) aglutinantes, ej, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del presente invento en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de tabletas.Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.Las tabletas son revestidas o no revestidas mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo.Por ejemplo, puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyentes sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas.Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers.Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales

de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1- 75% aproximadamente, o contienen 1- 50% aproximadamente, del ingrediente activo.

Composiciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto del invento con un vehículo apropiado.Vehículos apropiados para liberación transdérmica incluyen solvatos farmacológicamente aceptables absorbentes para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped.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.

Composiciones apropiadas para aplicación tópica, *ej.*, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, *ej.*, para liberación mediante aerosol o similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, *ej.*, para el tratamiento de cáncer de piel, *ej.*, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Por lo tanto son particularmente apropiados para utilizar en formulaciones tópicas incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en el estado de la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y preservativos.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Donde la forma inhalable del ingrediente activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol proporcionado con una válvula adaptada para liberar una dosis medida, tal como 10 a 100 µl, ej., 25 a 50 µl, de la composición, es decir un dispositivo conocido como un inhalador de dosis medida.Viales apropiados y procedimientos para contener en los mismos composiciones en aerosol bajo presión son bien conocidos por los en expertos en la técnica de terapia de inhalación.Por ejemplo, una composición de aerosol puede administrarse a partir de unrecipiente de revestimiento, por ejemplo como se describe en el

documento EP- A- 0642992. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es una dispersión acuosa nebulizable, orgánica o acuosa/orgánica, el dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo un nebulizador neumático convencional tal como un nebulizador por chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, entre 1 y 50 ml, comúnmente 1 a 10 ml, de la dispersión, o un nebulizador portátil, a veces conocido como inhalador de suave rocío o atomización leve, por ejemplo un dispositivo controlado electrónicamente tal como un AERx (Aradigm , EE.UU.) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico tal como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes nebulizados mucho más pequeños, por ejemplo, 10 a 100 µl, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del ingrediente activo es la forma particulada finamente dividida, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para liberar polvo seco desde una cápsula o blister que contiene un polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (MDPI) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3- 25 mg de polvo seco que comprende una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por activación. La composición de polvo seco contiene preferiblemente un diluyente o vehículo, tal como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad por ejemplo, estearato de magnesio. Dispositivos de inhalación de polvo seco apropiados incluyen dispositivos descritos en EE.UU. 3991761 (incluyendo el dispositivo AEROLIZER ™), WO 05/113042, WO 97/20589 (incluyendo el dispositivo CERTIHALER ™), WO 97/30743 (incluyendo el dispositivo TWISTHALER ™) y WO 05/37353 (que incluye el dispositivo GYROHALER ™).

La invención también incluye (A) un agente de la invención en forma libre, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que comprende dicho compuesto en forma inhalable junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que comprende tal compuesto en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación, y (D) un dispositivo de inhalación que contiene tal compuesto en forma inhalable.

Las dosificaciones de agentes de la invención empleados en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas

para administración por inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, típicamente de 0,01 a 10 mg por paciente, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

El presente invento además proporciona composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación que comprenden los compuestos del presente invento como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

Composiciones farmacéuticas anhídridas y formas de dosificación del invento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhídrida puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhídrida sea mantenida. Por consiguiente, composiciones anhídridas son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., viales), empaques blister, y empaques de tira.

El invento además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto del presente invento como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

Los compuestos del presente invento pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos del presente invento pueden administrarse de manera separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con el hecho de que los compuestos de la fórmula (I), (II) o (III) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad farmacológica benéfica y, por lo tanto, son útiles como farmacéuticos.

Por lo tanto, según un aspecto adicional de la invención un compuesto de la fórmula (I), (II) or (III) se describió anteriormente en la presente como un medicamento.El uso de compudestos de la fórmula (I), (II) ó (III) para inhibición de actividad biológica mediada por el receptor PDGF es novedoso *per se*. Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un inhibidor de actividad biológica mediada por el

receptor PDGF.Particularmente se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno respiratorio.

Según un aspecto adicional de la invención, el uso de un compuesto de la fórmula (I) se describe en la presente en la fabricación de un medicamento.Más particularmente, el uso se describe en la presente en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad biológica mediada por el receptor PDGF.Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno respiratorio.

Otro aspecto proporcionado en la presente son las composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II), ó (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 oftálmica ó 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 incluyen además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Uso y Método de Tratamiento

Otro aspecto proporcionado en este documento es el uso del compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediante la inhibición de la actividad de la quinasa c- kit y/o PDGFR, y tal uso incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), (II) ó (III).

Otro aspecto proporcionado en la presente es el uso del compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediante la inhibición de la actividad de la quinasa c- kit y/o PDGFR, y tal uso incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad asociada con mastocitos, una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad

inflamatoria intestinal (EII), un trastorno autoinmune, una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, una enfermedad dermatológica, hipertrofia cardiaca, cánceres de pulmón o de otros tejidos en los que una isoforma de PDGFR es hipertensión arterial pulmonar (HAP) mutada, sobreexpresada o activada o 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 la presente son los usos para tratar una enfermedad mediada por una quinasa en un paciente que lo necesite, y tales usos incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (II) ó (III), la quinasa se selecciona de c- kit, PDGFRα, PDGFRβ, p38, BCR- abl y c- FMS y la enfermedad es una enfermedad asociada a mastocitos, una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrom del intestino irritable (IBS), enfermedad intestinal inflamatoria (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), (II) ó (III), en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente donde la modulación de una quinasa c- kit y/o PDGFR está implicada.

Otro aspecto proporcionado en la presente incluye métodos para tratar una enfermedad o trastorno donde la modulación de la quinasa c- kit y/o PDGFR está implicada, en donde el método incluye administrar a un sistema o sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), (II) ó (III), o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de las mismas, tratando así la enfermedad o trastorno. En tales métodos, el compuesto de la Fórmula (I), (II) ó (III), es un inhibidor de las quinasas c- kit y/o PDGFR.En ciertas realizaciones de tales métodos, los métodos incluyen la administración del compuesto a un sistema de células o tejidos o a un sujeto humano o animal.En ciertas

realizaciones de tales métodos, la enfermedad o condición es una enfermedad metabólica, una enfermedad fibrótica, hipertrofia cardiaca, 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.

En otra realización la enfermedad se selecciona de una enfermedad respiratoria, un trastorno inflamatorio, síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad intestinal inflamatoria (EII), una enfermedad fibrótica, hipertensión arterial pulmonar (HAP) e hipertensión pulmonar primaria (HPP).En otras realizaciones la enfermedad es asma, hipertensión arterial pulmonar (HAP), fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis cardiaca, o hipertrofia cardiaca.

Composición Farmacéutica y Combinaciones

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede ser en dosificación unitaria de 1- 1000 mg aproximadamente de ingrediente activo para un sujeto de 50-70 kg aproximadamente, o 1- 500 mg aproximadamente o 1- 250 mg aproximadamente o 1- 150 mg aproximadamente o 0.5- 100 mg aproximadamente, o 1- 50 mg aproximadamente de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma. Un médico, médico clínico o veterinario con experiencia común puede fácilmente determinar la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, *ej.*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos del presente invento pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *ej.*, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, *ej.*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el rango entre concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar aproximadamente. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar

en el rango dependiendo de la ruta de administración, entre 0.1 y 500 mg/kg aproximadamente, o entre 1 y 100 mg/kg aproximadamente.

La actividad de un compuesto según el presente invento puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro e in vivo*.

Uso Farmacéutico y Ensayo

Los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) proporcionados en este documento se ensayaron para medir su capacidad para inhibir quinasas PDGFR utilizando el ensayo apropiado descrito a continuación: La Inhibición de PDGFR se evaluó utilizando la proliferación de células murinas A10.

Ensayo de proliferación de células de rata A10

Células murinas A10 (ATCC) se resuspendieron en DMEM suplementado con FBS al 1% 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 µL de CellTiter- Glo (Promega) a cada pozo y las placas se incubaron sobre el mesón durante 15 minutos. Luego la luminiscencia fue leída utilizando una cámara CCD CLIPR (Molecular Devices).

Los datos fueron analizados usando regresión no lineal ajustada a curvas sigmoidales (pendiente variable) utilizando una ecuación logística de cuatro parámetros para generar valores de CI50 para cada compuesto.

Los compuestos de los ejemplos en este documento a continuación, tienen generalmente valores de K_b PDGFR en el ensayo basado en células murinas A10 por debajo de 10µM. La tabla A proporciona una lista de compuestos representativos con sus valores de IC_{50}.

Tabla A.

Ejemplo	**PDGFR RAT(A10) IC_{50} /µM**
1.1	0.009
1.2	0.040
1.4	0.010

1.5	0.004
1.9	0.011
1.10	0.045
1.15	0.007
1.16	0.027
1.19	0.074
1.20	0.013
1.21	0.035
2.1	0.003
2.6	0.016
3.1	0.013
3.2	0.015
3.3	0.01
4.1	0.012
6.1	0.041
7.3	0.002
7.5	0.008
7.6	0.182
8.1	0.004
8.2	0.008
8.4	0.112
9.0	0.003
9.2	0.011
9.4	0.128
9.13	0.007
9.15	0.002

Los inhibidores de PDGFR, incluyendo los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) también son útiles como agentes co- terapéuticos para uso en combinación con segundos agentes, tales como nitratos orgánicos y donadores de NO, tales como nitroprusiato de sodio,

nitroglicerina , mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN 1- , e inhalación NO; compuestos que inhiben la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y/o adenosín monofosfato cíclico (AMPc), tales como inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 , 3, 4 y/o 5, especialmente inhibidores de la PDE 5 tal como sildenafil, vardenafil y tadalafil; estimuladores de la guanilato ciclasa óxido nitroso (NO) independiente pero dependientes del grupo hemo, tales como, en particular, los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451; activadores de la guanilato ciclasaindependientes pero dependientes del grupo hemo, tales como, en particular los compuestos descritos en los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780 , WO 02/070462 y WO 02/070510; compuestos que inhiben la elastasa neutrofílica humana, tales como sivelestat o DX- 890 (Reltran); los compuestos que inhiben la cascada de transducción de señales, tales como inhibidores de la tirosina quinasa y/o inhibidores de serina/treonina quinasa, en particular, imatinib, gefitinib, erlotinib, sorafenib y sunitinib; compuestos que influyen en el metabolismo energético del corazón, por ejemplo y preferiblemente etomoxir, dicloroacetato, ranolazina o trimetazidina; agentes antitrombóticos, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende inhibidores de la agregación de plaquetas, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas, sustancias activas para disminuir la presión arterial, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de la renina, inhibidores de la aldosterona sintasa, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides, inhibidores de la Rho - quinasa y diuréticos, y/o sustancias activas que modifican el metabolismo lipídico, por ejemplo y preferiblemente del grupo que comprende agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de la HMG- CoA- reductasa o inhibidores de la síntesis de escualeno, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas PPAR- alfa, PPAR- gamma y/o PPAR- delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína (a), en particular en el tratamiento de HAP o enfermedades y trastornos tales como los mencionados anteriormente, por ejemplo como potenciadores de la actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los efectos secundarios potenciales de tales fármacos.

En particular, una realización de esta invención es una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) y un segundo agente en donde el segundo agente es un inhibidor de PDEV o inhibidor de la endopeptidasa neutra.

Los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) se pueden mezclar con un segundo agente en una composición farmacéutica fija o puede ser administrado por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacéutica.

Otras combinaciones útiles del inhibidor de PDGFR con fármacos anti- inflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimioquinas, por ejemplo, CCR- 1, CCR- 2, CCR- 3, CCR- 4, CCR- 5, CCR- 6, CCR- 7, CCR- 8, CCR- 9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, particularmente antagonistas de CCR- 5, tales como antagonistas de Schering- Plough SC- 351125, SCH- 55700 y SCH- D, antagonistas de Takeda, tales como cloruro de *N*- [[4- [[[6,7- dihidro- 2- (4- metil- fenil)- 5*H*- benzo- ciclohepten- 8- il]carbonil]amino]fenil]- metil]tetrahidro- *N,N*- dimetil- 2*H*- piran- 4- aminio (TAK- 770), y antagonistas de CCR- 5 descritos en USP 6.166.037 (particularmente reivindicaciones 18 y 19), el documento WO 00/66558 (particularmente la reivindicación 8), WO 00/66559 (particularmente la reivindicación 9), WO 04/018425 y WO 04/026873.

Fármacos antiinflamatorios apropiados incluyen esteroides, en particular, glucocorticosteroides, tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o mometasona furoato, o esteroides descritos en el documento WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (especialmente aquellos de los Ejemplos 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 y 101), WO 03/35668, WO 03/48181 , WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 y WO 04/66920; agonistas de receptores glucocorticoides no esteroideos, tales como los descritos en los documentos DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143 , WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 y WO 04/26248; antagonistas de LTD4, tales como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4, tales como cilomilast (ARIFLO® de GlaxoSmithKline), roflumilast (Byk Gulden), V- 11294A (Napp), BAY19- 8004 (Bayer), SCH- 351591 (Schering- Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke- Davis), AWD- 12- 281 (Asta Medica), CDC- 801 (Celgene), SelCID (TM) CC- 10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T- 440 (Tanabe), KW- 4490 (Kyowa Hakko Kogyo), y aquellos descritos en los documentos WO 92/19594, WO

93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953 , WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465 , WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 y WO 04/037805 ; antagonistas de receptores de adenosina A2B tales como los descritos en el documento WO 02/42298, y agonistas de los receptores adrenérgicos beta- 2, tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, fenoterol salmeterol, procaterol, y especialmente, formoterol, carmoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de la Fórmula (I) de WO 0075114, cuyo documento se incorpora en la presente como referencia, preferiblemente indacaterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como compuestos (en forma libre o de sal o solvato) de la Fórmula (I) de WO 04/16601, y también compuestos de EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 y WO 04/108676.

Fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato, pero también aquellos descritos en EP 424021, USP 3.714.357, USP 5.171.744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 y WO 04/05285.

Fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales incluyen agonista adrenoceptor dual /antagonistas muscarínicos tales como aquellos descritos en USP 2004/0167167, WO 04/74246 y WO 04/74812.

Sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como los descritos en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional, una combinación de inhibidor de PDGFR con agentes que inhiben ALK5 y/o fosforilación ALK4 de Smad2 y Smad3.

Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional, una combinación de inhibidor de PDGFR con segundos agentes que son inhibidores de la Rho- quinasa. Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional, una combinación de inhibidor de PDGFR con segundos agentes que son antagonistas de TPH1.

Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional, una combinación de inhibidor de PDGFR con segundos agentes que son agonistas del receptor IP.

Por consiguiente, la invención incluye como un aspecto adicional, una combinación de inhibidor de PDGFR con segundos agentes que son inhibidores de multi- quinasa, tales como misilato de imatinib (Gleevec ®) o nilotinib. Imatinib funciona como un inhibidor específico de una serie de enzimas de la tirosina quinasa. Ocupa el sitio activo *TK*, dando lugar a una disminución de la actividad. Las enzimas *TK* en el cuerpo, incluyen el receptor de insulina. Imatinib es específico para el dominio *TK* en el proto- oncógeno Abelson, c- kit y PDGF- R (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

Por consiguiente, una realización de esta invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III), o sales farmacéuticas de los mismos, y un segundo agente en donde el segundo agente se selecciona de inhibidores de la fosfodiesterasa V (PDEV), tales como sildenafil o tadalafil, inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como inhibidores de la endopeptidasa neutra 1; anti- inflamatorios incluyendo antagonistas de los receptores de quimioquinas, esteroides incluyendo corticosteroides tales como corticosteroides de acción prolongada; agonistas β2 incluyendo agonistas β2 de acción ultra prolongada; fármacos broncodilatadores incluyendo agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, tales como antagonistas muscarínicos de acción prolongada; antiinflamatorios y broncodilatadores duales incluyendo agonistas adrenoceptores beta- 2 duales/antagonistas muscarínicos; antihistamínicos; agonistas del receptor de IP, tales como por ejemplo los descritos en WO2012/007539; agentes que inducen la vasodilatación vascular pulmonar; agentes que son inhibidores de la triptófano hidrolasa 1 (TPH1); múltiples inhibidores de quinasa tales como inhibidores de la c- Kit; inhibidores de la tirosina quinasa tales como imatinib (Gleevec ®) o nilotinib; inhibidores MAPK (por ejemplo, p38), inhibidores de mTOR (solos o en combinación

con inhibidores de PI3K); inhibidores de LPA- 1; antagonistas de la endotelina; diuréticos; bloqueadores del receptor de aldosterona, y bloqueadores de los receptores de la endotelina.

Formulación y Administración

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en la forma de un comprimido o cápsula; de manera parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por inhalación, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad inflamatoria u obstructiva de las vías respiratorias; por vía intranasal, por ejemplo, en el tratamiento de la rinitis alérgica; tópicamente a la piel, por ejemplo, en el tratamiento de la dermatitis atópica; tópicamente en el ojo, por ejemplo, en el tratamiento de glaucoma, o rectalmente, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede contener un agente co- terapéutico tal como un fármaco anti-inflamatorio, bronco- dilatador, antihistamínico o anti tusivo como se describió anteriormente. Tales composiciones pueden prepararse utilizando diluyentes o excipientes convencionales y técnicas conocidas en la técnica galénica. Así, las formas de dosificación oral pueden incluir tabletas y cápsulas. Las formulaciones para administración tópica pueden tomar la forma de cremas, ungüentos, geles o sistemas de administración transdérmica, por ejemplo, parches. Las composiciones para inhalación pueden comprender formulaciones en aerosol u otras pulverizables o formulaciones de polvo seco.

Cuando la composición comprende una formulación en aerosol, preferiblemente contiene, por ejemplo, un propelente de hidro- fluoro- alcano (HFA), tal como HFA134a o HFA227 o una mezcla de estos, y puede contener uno o más co- disolventes conocidos en la técnica, tales como etanol (hasta 20% por peso), y/o uno o más surfactantes tales como ácido oleico o trioleato de sorbitán, y/o uno o más agentes de volumen, tales como lactosa. Cuando la composición comprende una formulación en polvo seco, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) - (III) que tiene un diámetro de partícula de hasta 10 micras, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo, tal como lactosa, de la distribución de tamaño de partícula

deseado y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del rendimiento del producto debido a la humedad, por ejemplo estearato de magnesio. Cuando la composición comprende una formulación nebulizada, preferiblemente contiene, por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) ya sea disuelto, o suspendido, en un vehículo que contiene agua, un co- disolvente, tal como etanol o glicol de propileno y un estabilizador, que puede ser un surfactante.

Por lo tanto, la presente invención incluye además:

(a) un compuesto de la Fórmula (I) - (III) en forma inhalable, por ejemplo, en un aerosol u otra composición atomizable o en partículas inhalables, por ejemplo, forma micronizada;

(b) un medicamento inhalable que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) en forma inhalable;

(c) un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III)) en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y

(d) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) en forma inhalable.

Las dosificaciones de los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) empleados en la práctica de la presente invención variarán por supuesto dependiendo, por ejemplo, de la condición particular a tratar, del efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosificaciones diarias adecuadas para administración por inhalación son del orden de 0.005- 10 mg, mientras que para administración oral las dosis diarias adecuadas son del orden de 0.05- 100 mg.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente rotulados farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I), (II) ó (III) en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o número de masa usualmente encontrados en la naturaleza.

Ejemplos representativos de isótopos apropiados para inclusión en los compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, oxigeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo, tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S.

La sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,., ^{2}H o D) puede 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, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias.

Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I), (II) o (III) 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.

Los compuestos de la fórmula (I), (II) ó (III) pueden prepararse mediante las reacciones generales mostradas en los ejemplos en la presente.

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas son sintetizados utilizando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

Debe entenderse que los compuestos orgánicos según las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solo pueden representar una de las formas tautoméricas posibles, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

Se entiende que la invención no se limita a las realizaciones divulgadas en la presente para ilustración, sino que incluye todas las formas de las mismas que estén dentro del alcance de la anterior divulgación.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

Ejemplos

Condiciones generales

Los espectros de masa corrieron en sistemas LCMS utilizando ionización por electrospray. Estos fueron, bien sea combinaciones de Espectrómetro de Masas de Plataforma Agilent 1100 HPLC/Micromass o Waters Acquity UPLC con Espectrómetro de Masas SQD. $[M+H]^{+}$ se refiere a pesos moleculares mono- isotópicos.

Los espectros de RMN corrieron sobre espectrometros Bruker AVANCE 400 NMR de acceso abierto utilizando ICON- NMR. Los espectros se midieron a 298K y se citaron utilizando el pico de solvente.

Los siguientes ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas son dadas en grados centigrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 10 mm Hg aproximadamente (=20- 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej., microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica. Si no se definen, los términos tienen su significado generalmente aceptado.

Abreviaturas:

aq.	acuoso
br	amplio
d	doblete
DCM	diclorometano
DMF	*N,N*- dimetilformamida
DMAC	dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
hr	horas
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LC- MS	cromatografía líquida- espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
m	múltiplo
min	minutos
ml	mililitros(s)
m/z	relación masa a carga

NMR	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
PEAX	Intercambio PE- anionico (ej., columnas Isolute® PE- AX de Biotage)
R_t	tiempo de retención
RT	temperatura ambiente
s	sencillo
SCX- 2	Intercambio catiónico fuerte (ej., columnas Isolute® PE- AX de Biotage)
t	tripleta
TEA	trietilamina
TBD	2,3,4,6,7,8- hexahidro- 1H- pirimido[1,2- a]pirimidina
THF	tetrahidrofurano

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de las realizaciones preferidas son sintetizados utilizando los métodos descritos en la presente, u otros métodos, que son conocidos en la técnica.

Los diferentes materiales de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones preferidas pueden aislarse y purificarse, donde sea apropiado, utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de inicio fueron obtenidos de proveedores comerciales y utilizados sin purificación adicional.Las sales pueden prepararse a partir de compuestos mediante procedimientos conocidos de formación de sales.

Debe entenderse que los compuestos orgánicos según las realizaciones preferidas pueden exhibir el fenómeno del tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de esta especificación solo pueden representar una de las formas tautoméricas posibles, debe entenderse que las realizaciones preferidas abarcan cualquier forma tautomérica de la estructura representada.

Si no se indica lo contrario, las condiciones HPLC analíticas son como sigue:

Método 2minLC_v001

Columna:	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Columna de temperatura:	50 °C

Eluyentes	A:H_2O, B:Acetronitrilo, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de flujo:	0,7 ml/min
Gradiente:	0.25 min 5% B; 5% a 95% B en 1.00 min, 0.25 min 95% B

Método 2minLC_v002

Columna:	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de Columna:	50 °C
Eluyentes	A:H_2O, B:MeOH, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de flujo:	0,8 ml/min
Gradiente:	0,20 min 5% B; 5% a 95% B en 1,30 min, 0.25 min 95% B

Método 2minLC_30_v003

Columna:	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de Columna:	50 °C
Eluyentes	A:H_2O, B:Acetronitrilo, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de flujo:	0,8 ml/min
Gradiente:	0.25 min 30% B; 30% a 95% B en 1.00 min, 0.25 min 95% B

Método 10minLC_v003

Columna:	Waters BEH C18 50x2.1 mm, 1.7 µm
Temperatura de Columna:	50 °C
Eluyentes	A:H_2O, B:Acetronitrilo, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de flujo:	0,8 ml/min
Gradiente:	0,20 min 5% B; 5% a 95% B en 7.80. min, 1.00 min 95% B

Método LowpH_v002

Columna:	Phenomenex Gemini C18 50x4.6 mm, 3.0 mm
Temperatura de Columna:	50 °C
Eluyentes	A:H_2O, B:MeOH, ambos conteniendo TFA al 0.1%
Tasa de flujo:	1,0 ml/min
Gradiente:	5% a 95% B en 2.0 min, 0.2 min 95% B

Método A

Columna:	Acquity HSS T3 1.8µm 2.1x 50mm at 50°C
Eluyente A:	Agua + ácido fórmico al 0.05% + acetato de amonio 3.75 mM
Eluyente B:	Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.04%
Gradiente:	2% a 98 % B en 1.4 min - flujo 1.2 ml/min

Método 10 min LC

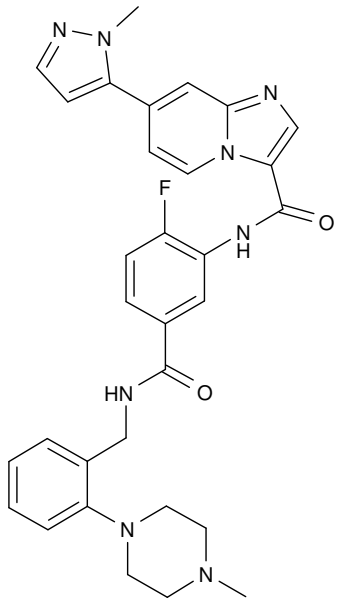
Columna:	Aglient, Poroshell 120 SB- C18 2.7 µm 3.0x 50mm
Columna de temperatura:	30 °C
Eluyentes	B:H_2O, C:Acetronitrilo, ambos conteniendo ácido fórmico al 0.1%
Tasa de flujo:	0,8ml/min
Gradiente:	0.50 min 5% C; 5% a 95% C en 6.50 min, 95% a 5% C en 3 min

Compuestos de ejemplos de la presente invención incluyen:

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1.1

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoato de metilo (Intermedio 1A) (1.08 g, 2.75 mmol), TBD (0.383 g, 2.75 mmol) y (2 - (4 - metilpiperazin- 1- il) fenil)metanamina(0.565 g, 2,75 mmol) en tolueno (35 ml) se calentó a 80 °C durante 6 horas. Se añadió una porción adicional de TBD (0.06 g, 0.431 mmol) y (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) fenil) metanamina (0.100 g, 0.487 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió TBD (0.06 g, 0.431 mmol) y se continuó el calentamiento a 110 °C durante la noche. El tolueno se eliminó al vacío y el sólido resultante se particionó entre una solución acuosa de bicarbonato sódico y EtOAc. La porción orgánica se lavó con solución de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en MeOH y se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH 0- 100% en DCM. Las fracciones se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo (50 ml) para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.85 minutos; MS m/z 567,4 {M+H}+; Método 2minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, d6- DMSO) δ 10,3 (1H, s), 9,4 (1H, d), 8,9 (1H, t), 8,6 (1H, s), 8,2 (1H, d), 8,1 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,4 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,2 (2H, m), 7,1 (1H, d), 7,0 (1H, t), 4,6 (1H, d) , 2,9 (4H, m), 2,4 (3H, t), 2,2 (3H, s).

Paso 2: N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

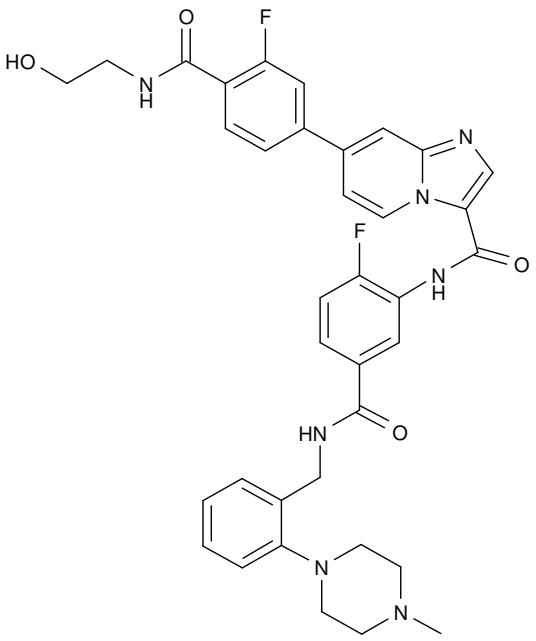
Una mezcla que comprende 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil carbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (paso 1) (120 mg, 0.212 mmol), 1- metil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (44.2 mg, 0.212 mmol), carbonato cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y aducto $PdCl_2$ (dppf). CH_2Cl_2(17.33 mg, 0.021 mmol) en DMF (5 ml) bajo N_2 se calentó a 85 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. Se formó un precipitado el cual se separó mediante filtración y se descartó. La porción orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$, agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto crudo se purificómediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0- 20% MeOH/DCM y las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en MeOH y se pasó a través de una columna de sílice 2,4,6- trimercaptotriazina de 1g por gravedad. La columna se lavó con MeOH y los eluyentes combinados se concentraron al vacío. El producto se trituró con THF (1% MeOH) seguido de éter para producir el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0,80 minutos; MS m/z 567 {M+H}; Método 2minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, MeOD) δ 9,6 (1H, s), 8,6 (1H, s), 8,4 (1H, m), 7,9 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,6 (1H, s), 7.45- 7.3 (5H, m), 7,2 (1H, m), 6,7 (1H, s), 4,75 (2H, s), 4,1 (3H, s), 3,4 (4H, s ancho), 3,2 (4H, s amplio), 2.95 (3H, s).

Ejemplo 1.2

7- (3- Fluoro- 4- (2- hidroxietilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



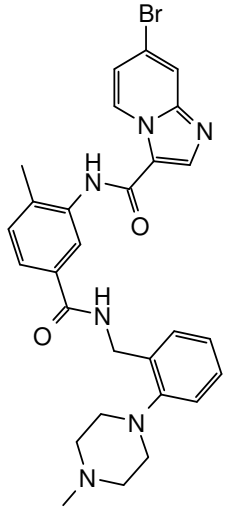
Una mezcla que comprende 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Ej. 1.1, paso 1) (120 mg, 0.212 mmol), ácido 3- fluoro- 4- (2- hidroxietilcarbamoil) fenilborónico (48.2 mg, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0,212 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(17.33 mg, 0.021 mmol) en DMF (3 ml) bajo N_2 se calentó a 85 °C durante 2 horas. Se añadió porciones adicionales de ácido 3- fluoro- 4- (2- hidroxietilcarbamoil) fenilborónico (48.2 mg, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y se añadió aducto $PdCl_2$ (dppf).CH_2Cl_2(17.33 mg, 0.021 mmol) y se continuó el calentamiento a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y la mezcla bifásica se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo crudomediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0- 20% NH_3 MeOH/DCM proporcionó un sólido de color beige. El sólido se trituró con THF/éter y se secó al vacío a 45 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.81 minutos; MS m/z 668/669 $\{M+H\}^+$; Método 2minLC_v003

av55463 ^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 9,6 (1H, s), 8,6 (1H, s), 8,4 (1H, d), 8,1 (1H, s), 8,0 (1H, t), 7,8 (3H, m) , 7,6 (1H, d), 7.5 - 7.2 (4H, m), 7,2 (1H, t), 4,7 (2H, s), 3,75 (2H, t), 3,6 (2H, t), 3,1 (4H, s ancho), 3,0 (4H, s ancho), 2,6 (3H, s).

Ejemplo 1.3 (i) y 1.3 (ii)

Paso 1: Ejemplo 1,3 (i):7- Bromo- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

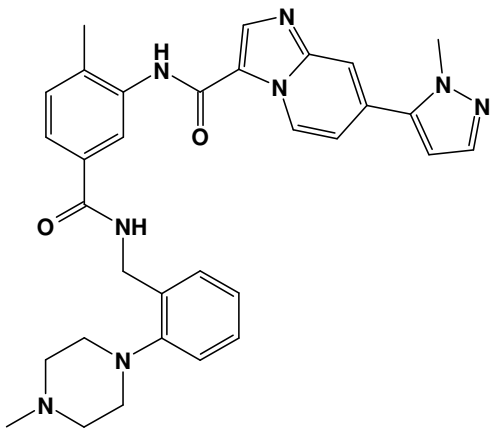


3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- metilbenzoato de metilo (1B Intermedio) (400 mg, 1.030 mmol) y TBD (143 mg, 1.030mmol) en tolueno (10 ml) se trató con (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) fenil)metanamina (212 mg, 1.030 mmol) y se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante la noche. Se añadió TBD adicional (106 mg, 0.82 mmol), la mezcla se calentó a 100°C durante 24hrs más. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre EtOAc (50 ml) y solución de bicarbonato sódico (50 ml). La porción orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico (2 x 25 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar un sólido amarillo. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0 - 20% 2M NH3 en MeOH/DCM proporcionó un aceite incoloro. El aceite se disolvió en un volumen mínimo de EtOAc e iso- hexano titulado para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC- MS: Rt 0.85 minutos; MS m/z 561.4 {M+H}+; Método 2minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,1 (s, 1H), 9,4 (d, 1H), 8,9 (t, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,0 (m, 1H), 4,6 (d, 2H) , 3,1 (t, 4H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H)

Paso 2 Ejemplo 1.3 (ii): 7 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxamida



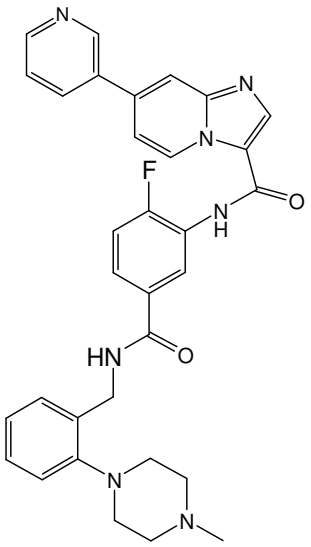
En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla que comprende 7- bromo- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (paso 1) (77.8 mg, 0.125 mmol), 1- metil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (51.9 mg, 0.249 mmol) y carbonato de cesio (40.6 mg, 0.125 mmol) en DMF (1 ml) se trató con aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(50.9 mg, 0.062 mmol) y se calentó a 110 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH_3al 0 - 20% en MeOH/DCM proporcionó un sólido negro. El sólido se disolvío en NH_3 7M en MeOH (12 ml) y se pasó a través de un cartucho secuestrante de Pd de 1g. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.98 minutos; MS m/z 563.5 {M+H}+; Método 2minLC_v003

av55760 ^{1}H RMN (400MHz, MeOD) δ 9,5 (1H, d), 8,55 (1H, s), 8,0 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,7 (1H, dd), 7,55 (1H, s) , 7,4 (2H, m), 7,2 (3H, m), 7,1 (1H, t), 6,6 (1H, d), 4,7 (2H, t), 4,0 (3H, s), 3,1 (7H, b), 2,7 (4H, s), 2,4 (3H, s)

Ejemplo 1.4

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



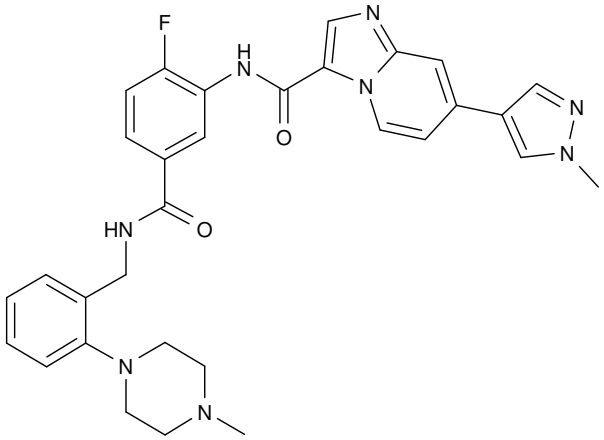
En una atmósfera de nitrógeno, 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Ej. 1.1, paso 1) (120 mg, 0.212 mmol), ácido piridina- 3- ilboronico(33.8 mg, 0.212 mmol), trietilamina (0.030 ml, 0.212 mmol), carbonato de cesio (69.1 mg, 0.212 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(17.33 mg, 0.021 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 85 °C durante la noche. Una porción adicional de carbonato de cesio (24.34 mg, 0.075 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(6.10 mg, 7.47 mmol) se agregó junto con 3 - (1,3,2- dioxaborinan- 2- il) piridina (34,6 mg, 0212 mmol) y el calentamiento continuó a 85 °C durante 26 horas. Se añadió una porción adicional de carbonato de cesio (24.34 mg, 0.075 mmol) y aducto PdCl2(dppf).CH_2Cl_2 (6.10 mg, 7.47 mmol) y 3 - (1,3,2- dioxaborinan- 2- il) piridina (34.6 mg, 0.212 mmoles). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y el producto resultante precipitado se recolectó mediante filtración. Producto adicional estuvo contenido en la fase orgánica, la cual se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo crudo se combinó con el producto precipitado y se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 20% /DCM. El sólido resultante se purificó mediante LC- MS preparativa eluyendo con 0.1% dietilamina 30- 70% acetonitrilo/agua. Las fracciones del producto se particionaron entre EtOAc y $NaHCO_3$. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: RT 1.79/1.81 minutos; MS m/z 564/565 {M+H}+; Método 10minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 9,7 (1H, d), 9,1 (1H, d), 8,7 (1H, m), 8,6 (1H, s), 8,4 (1H, m), 8,3 (1H, m), 8,2 (1H, s), 8,1 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7.7 a 7.5 (2H, m), 7.4 a 7.1 (5H, m), 4,3 (2H, s), 3,1 (4H, m), 2,8 (4H, s ancho), 2,5 (3H, t).

Ejemplo 1.5

clorhidrato de N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1:N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

Una mezcla que comprende 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Ej. 1.1, paso 1) (100 mg, mmol 0.177) y carbonato de cesio (230 mg, 0.707 mmol) en DME (2.5 ml) y agua (1 ml) bajo nitrógeno se trató con 1- metil- 4- (4,4,5,5 - tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol seguido por aducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (7,22 mg, 8,84 mmol) y se calentó mediante radiación de microondas a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua (4 ml) y acetato de etilo (10 ml)/MeOH (1 ml). La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 20% en DCM seguido por trituración del sólido resultante con EtOAc proporcionó el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.89 min; MS m/z 567{M+H}+; 2minLC_v003 Método

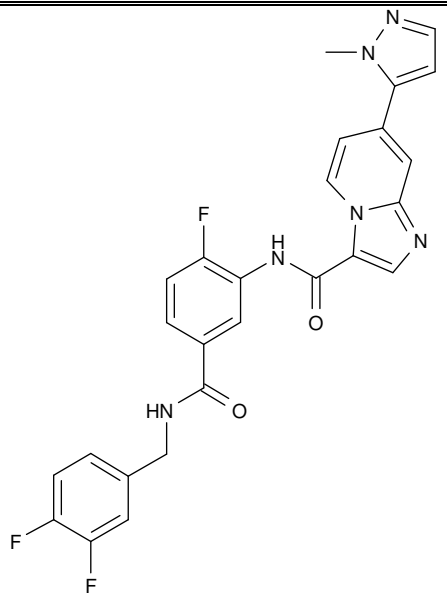
Paso 2: clorhidrato de N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

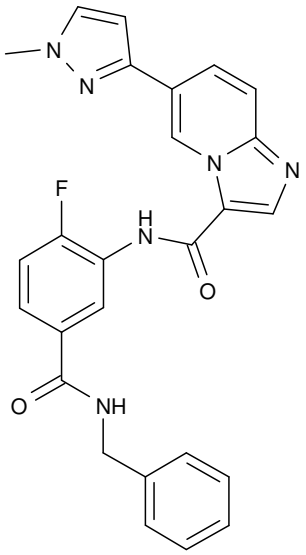
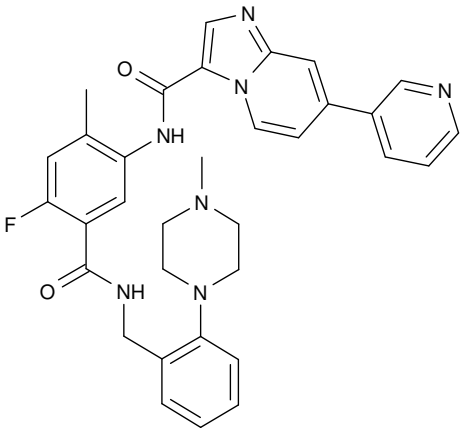
N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil)fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (Paso 1) (30 mg, 0.053 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con HCl en éter (0.053 ml, 0.053 mmol) y la solución se evaporó a sequedad y se secóal vacíodurante la noche para proporcionar el compuesto del título;

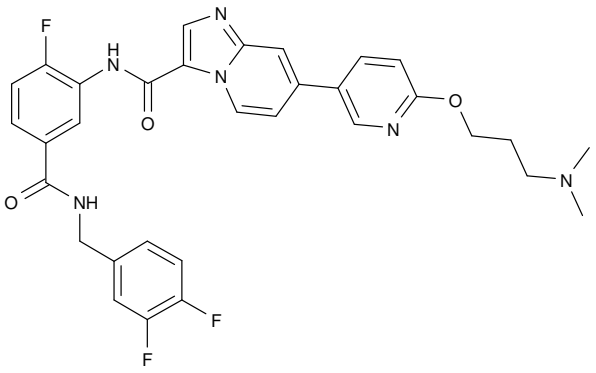
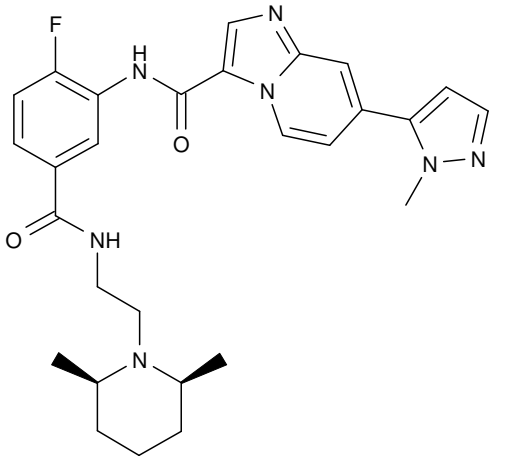
LC- MS: R_t 0.82 minutos; MS m/z 56, [M+H] +; Método 2minLC_v003

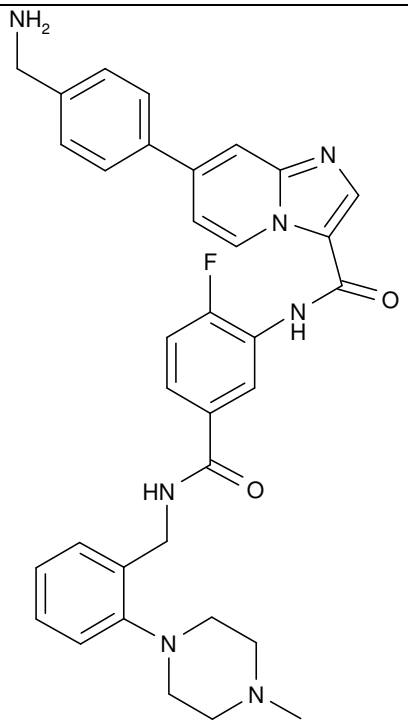
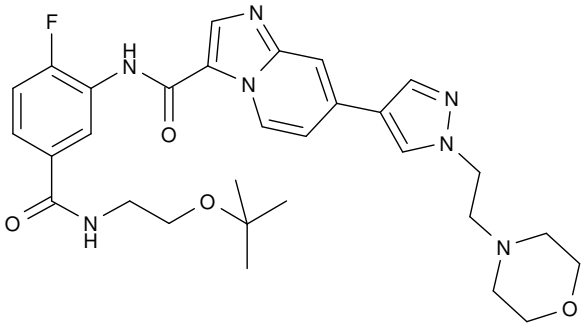
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 1) se prepararon mediante unos métodos similares aquellos de los ejemplos 1.1- 1.5 a partir de los compuestos de inicio apropiados, las preparaciones de los mismos se describen en detalle en la sección "Preparación de intermedios.

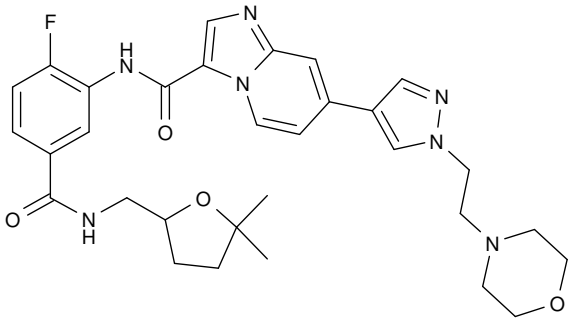
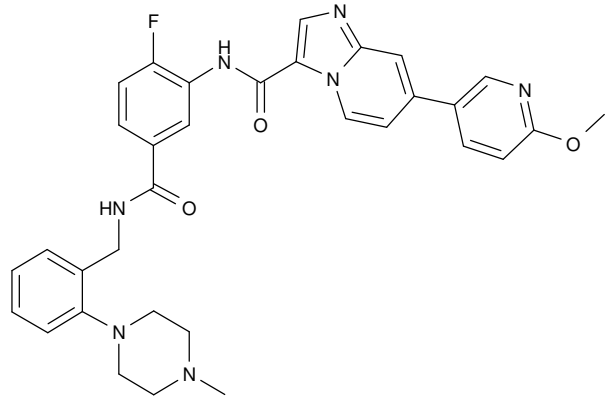
Tabla 1

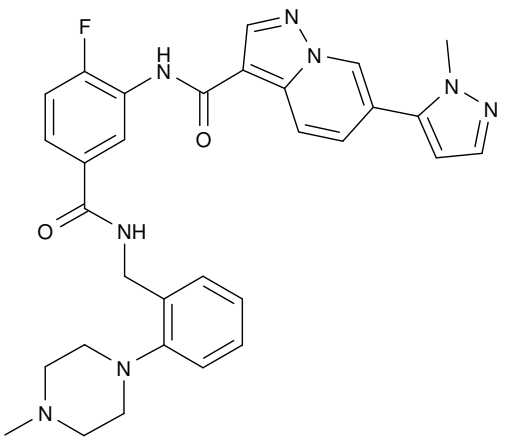
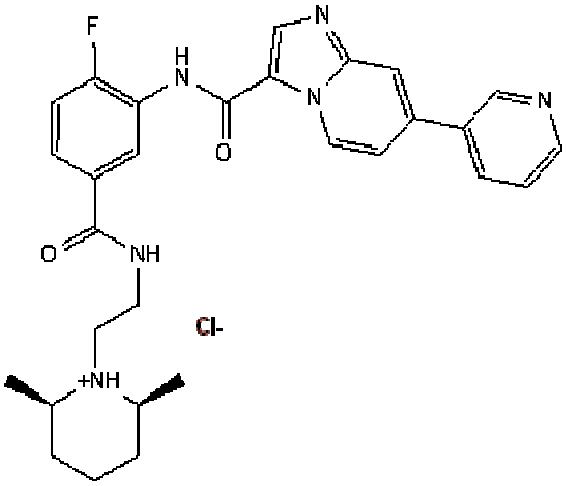
Ej.	**Nombre de la Estructura**	**$[M+H]^+$/NMR**
1.6	 N- (5- (3,4- difluoro bencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt = 3.16 mins; MS m/z 505.4 [M+H]+; Método 10minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (1H, s), 9.50 (1H, d), 9.17 (1H, t), 8.68 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.42- 7.50 (3H, m), 7.18 (1H, m), 4.48 (2H, d), 4.01 (3H, s).

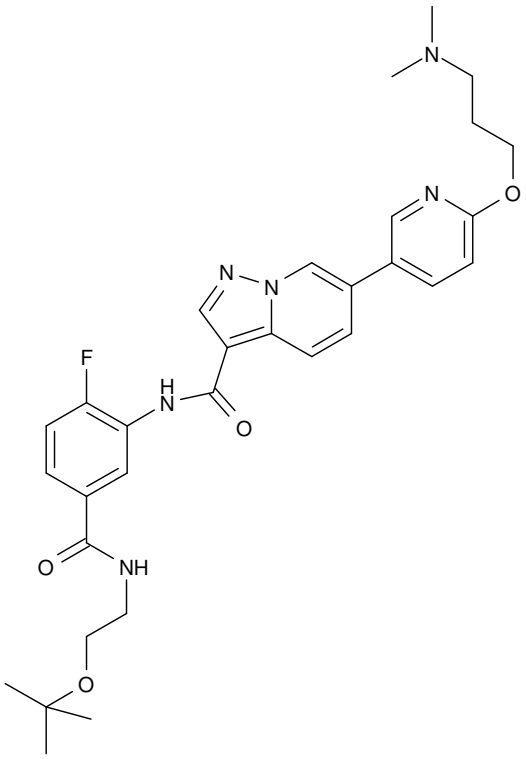
1.7	 N- (5- (bencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.93 mins; MS m/z 469/470/471 {M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO- d6) δ10.3 (1H, s), 10.0 (1H, s), 9.1 (1H, t), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, m), 7.9 (1H, d), 7.8 (3H, m), 7.5 (1H, t), 7.35 (4H, m), 7.3 (1H, m), 6.7 (1H, s), 4.5 (2H, d), 3.9 (3H, s).
1.8	 N- (4- fluoro- 2- metil- 5- (2- (4- metil piperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt =0.78 mins; MS m/z 578.5 [M+H]+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.60 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.57 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.13 (2H, m), 4.73 (2H, d), 3.05 (4H, m), 2.90- 2.75 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.39 (3H, s).

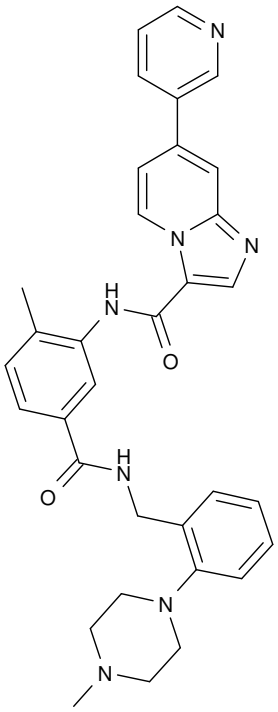
1.9	 N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (3- (dimetil amino) propoxi) piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.92 mins; MS m/z 603.6 {M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.6 (1H, s), 8.6 (1H, d), 8.5 (1H, s), 8.4 (1H, dd), 8.2 (1H, dd), 8.0 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.5 (1H, d), 7.4 (1H, d), 4.3 (3H, m), 7.0 (1H, d), 4.6 (2H, s), 4.5 (2H, d), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m)
1.10	 N- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 1.91mins; MS m/z 518.40 [M+H]+; Método 10minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO- d6) δ 10.7 (1H, s), 10.0 (1/2H, m), 9.5 (1H, d), 9 (1H, t), 8.8 (1H, s), 8.2 (1H, m) 8.1 (1H, s), 7.6 (1H, s), 7.5 (2H, d), 6.6 (1H, s) 4 (3H, s), 3.6 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.3 (2H, m), 3.1 (1H, m), 1.9 (1H, m), 1.6 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.4 (4H, d), 1.3 (2H, d)

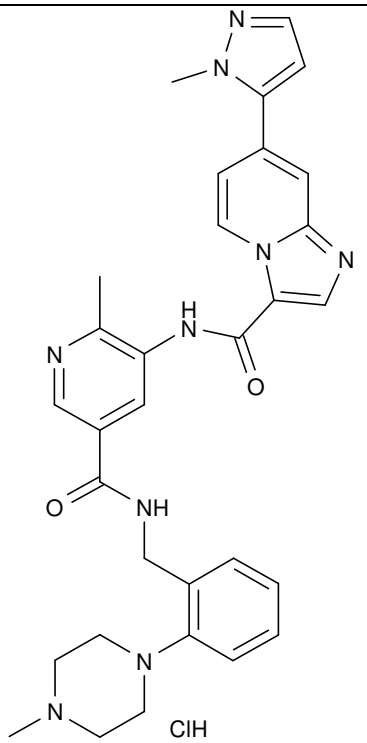
1.11	 7- (4- (aminometil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.83 mins; MS m/z 592 {M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO- d6) δ10.3 (broad 1H, s), 9.5 (1H, d), 9.0 (1H, t), 8.7 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.1 (1H, s), 7.9 (2H, d), 7.6 (1H, d), 7.5- 7.4 (3H, m), 7.25- 7.2 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.1 (1H, t), 4.6 (2H, d), 3.8 (2H, s), 2.9 (4H, s), 2.5 (4H, s), 2.25 (3H, s), 2.1 (2H, s amplio).
1.12	 N- (5- (2- tert- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (2- morfolinoetil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt= 0.83 mins; MS m/z 578.5, [M+H]+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9.35 (1H, d), 8.60- 8.43 (2H, m), 8.15 (2H, s), 7.97 (1H, s), 7.77 (1H, m), 7.60- 7.35 (3H, m), 4.28 (2H, m), 3.55 (4H, m), 3.40 (2H, m), 2.50- 2.80 (8H, m), 1.00- 1.21 (9H, m).

1.13	 N- (5- ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (2- morfolinoetil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt = 0.96 mins; MS m/z 590.5, [M+H]+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (1H, s), 9.38 (1H, d), 8.61 (2H, m), 8.45 (2H, s), 8.16 (2H, m), 7.98 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.48- 7.37 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.07 (1H, m), 3.57 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.52 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.02 (1H, m), 1.70 (3H, m), 1.21 (3H, s), 1.17 (3H, s).
1.14	 N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (6- metoxipiridina- 3- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt =1.03 mins; MS m/z 594.4, [M+H]+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30(1H, s), 9.50 (1H, d), 8.99 (1H, t), 8.76 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.52- 7.36 (3H, m), 7.27 (1H, m), 7.05 (2H, m), 4.58 (2H, d), 3.32 (3H, s), 2.87 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.23 (3H, s).

1.15	 N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.89 mins; MS m/z 567/568/569 {M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO- d6) δ 10.0 (1H, s), 9.9 (1H, m), 9.1 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.9 (1H, s), 8.3 (2H, m), 7.8 (1H, m), 7.7 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.4 (1H, t), 7.3 (2H, m), 7.2 (2H, m), 6.6 (1H, s), 4.6 (2H, d), 4.0 (3H, s), 3.6- 3.0 (8H, m), 2.9 (3H, d).
1.16	 Cloruro de 1- (2- (4- fluoro- 3- (7- (piridina- 3- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamido) benzamido) etil)- 2,6- cis- dimetilpiperidinio	Rt 0.70 mins; MS m/z 515{M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.71 (1H, s), 10.01 (1H, t), 9.72 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.05 (1H, m), 8.90 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.70 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.23 (1H, m), 7.89 (3H, m), 7.51 (1H, m), 3.55 (2H, m), 3.50- 3.33 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.40 y 1.30 (6H, 2 x d).

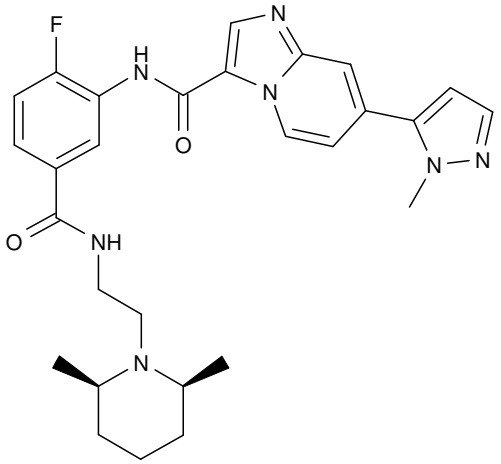
1.17	 N- (5- (2- tert- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- (6- (3- (dimetilamino) propoxi) piridina- 3- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.92 mins; MS m/z 577{M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.0 (1H, s), 837 (1H, s), 8.5 (1H, d), 8.4 (1H, d), 8.3 (1H, d), 8.1 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.35 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.4 (2H, t), 3.6 (2H, m), 3.5 (2H, m), 2.6 (2H, t), 2.3 (6H, s), 2.0 (2H, m), 1.25 (9H, s)

1.18	 N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.75 mins; MS m/z 560.5 {M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD), δ 9.6 (1H, d), 9.0 (1H, d), 8.6 (1H, dd), 8.5 (1H, s), 8.3 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.7 (1H, dd), 7.6 (1H, s), 7.55 (1H, dd), 7.4 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.1 (1H, t), 4.7 (2H, s), 3.0 (4H, b), 2.8 (4H, b), 2.5 (3H, s), 2.4 (3H, s).

1.19	 Cloruro de 1- metil- 4- (2- ((6- metil- 5- (7- (1- metil - 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamido)nicotina mido)metil) fenil) piperazin- 1- io	Rt 0.76 mins; MS m/z 564.5 {M+H}+; Método 2minLC_v003 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.60 (1H, d), 8.85 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.39 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.16 (1H, t), 6.65 (1H, d), 4.76 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.10 (4H, m), 2.96 (4H, b), 2.66 (3H, s), 2.59 (3H, s)

Ejemplo 1.10

N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Se añadió aducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(39.5 mg, 0.048 mmol) a una mezcla que comprende 1- metil- 3- (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il) - 1H- pirazol (disponible comercialmente) (212 mg, 1.017 mmol), 7- bromo- N- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida(Intermedio 4C) (500 mg, 0.968 mmol), Cs_2CO_3 (1262 mg, 3,87 mmol) en 1,2- dimetoxietano (10 ml) y agua (4.29 ml). La mezcla se desgasificó completamente llenando nuevamente con nitrógeno (x3). La mezcla se calento mediante radiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. El agua se eliminó con una pipeta y la porción orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH seco y se cargó sobre sílice. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 20% en DCM para proporcionar el compuesto del título. (Ver Tabla 1 para los datos de caracterización).

La sal de citrato deN- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamidase preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

<u>Paso 1:</u>Éster metílico del ácido 3 - [(7- bromo- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carbonil)- amino]- 4- fluoro- benzoico

A la solución del compuesto de ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (Intermedio A paso 3)(1.26 kg, 5.23 moles) en DMAC (15 L) se añadió por goteo $SOCl_2$ (1.86 kg, 15.6 mol) a 10 °C en 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a 20 °C se añadió compuesto de 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo (884 g, 5.23 mol) en DMAC (3.0 L) durante 30 min. Después de la adición, la temperatura de reacción subió a 30 °C. HPLC mostró que la reacción llegó a su terminación en 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 L) durante 20 min. La mezcla se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6)δ 3,87 (s, 3 H) 7,57 (dd, J = 7,28, 2,01 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J = 10,16, 8.66Hz, 1 H) 7,90 (td, J = 4,33, 2,38 Hz, 1 H) 8,29 (m, 2H) 8,90 (s, 1 H) 9,43 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H)

Rt 6.90 min; MS m/z 394.0 $\{M+H\}^+$; Método 10 min LC

Paso 2:ácido4- fluoro- 3- {[7 - (2- metil- 2H- pirazol- 3- il)- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carbonil]- amino- benzoico

Éster metílico del ácido 3 - [(7- bromo- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carbonil)- amino]- 4- fluoro- benzoico (paso 1) (1.200 g, 3.060 moles), 1- metil- 3 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (comercialmente disponible) (764 g, 3,67 moles), $PdCl_2$ (dppf) • CH_2Cl_2 (75.0 g , 91.8 mmol) en dioxano (10 L) y se calentó Na_2CO_3 acuoso (2 N, 4.6 L) a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se filtró. El filtrado se calentó a reflujo, al que se añadió por goteo AcOH (600 g, 10.0 moles). Durante el curso de la adición los sólidos salieron de solución para proporcionar la pasta aguada de color rosa pálido. Después de la adición la mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se filtró. A la torta de filtro se añadió dioxano (20 L), seguido por calentamiento a reflujo para obtener una solución. La solución se enfrió a temperatura ambiente yse filtró para proporcionarel compuesto del títulocomo un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ 4,00 (s, 3 H) 6,67 (s, 1 H) 7,46 (t, J = 9,41 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 6,27 Hz, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 9,47 (d, J = 7.03Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Rt 5,40 min; MS m/z 380,1 {M+H}+; Método 10 min LC

Paso 3:7 - (2- metil- 2H- pirazol- 3- il)- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico {5 - [2 - (2,6- dimetil- piperidin- 1- il) etilcarbamoilo]- 2- fluoro- fenil}- amida

Ácido 4- fluoro- 3- {[7 - (2- metil- 2H- pirazol- 3- il)- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carbonil]- amino- benzoico (paso 2) (450 g, 1.19 moles), EDC • HCl (454.8 g, 2.372 moles) y HOBt (181.6 g, 1.186mol) en DMF (3.2 L) a 25 °C se agitó durante 1.5 h. La reacción se monitoreo mediante HPLC. A la mezcla de reacción se añadió por goteo cis 2 - (2,6- dimetil- piperidin- 1- il)- etilamina (222.5 g, 1.423 moles) durante 10 minutos y se continuó agitando durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadiópor goteo una solución acuosa de Na_2CO_3 (5%, 6 L) durante 120 minutos y el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua (5 L). Al sólido se añadió etanol (5 L), seguido por calentamiento a 70 °C para obtener una solución clara. Se añadió por goteo agua (1. 5 L) a 70 °C y se agitó durante 30 min. La solución clara se enfrió lentamente a 25 °C durante 2 horas. El sólido se filtró, se lavó con etanol

(500 mL) y se secó bajo vacío a 50 °C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,03 - 1,19 (m, 3 H) 1,10 (d, J = 6,02 Hz, 6 H) 1,55 (br. s., 1 H). 1,50 (d, J = 12,30 Hz, 2 H) 2,42 (br. s,. 2 H) 2,71 (br. s., 2 H) 3,27 (d, J = 5,77 Hz, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 6,60 (s, 1H) 7,41 (d, J = 6,02 Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,14 (d, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 9,48 (d, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Rt 4.80 min; MS m/z 518.2 {M+H}+; Método 10 min LC

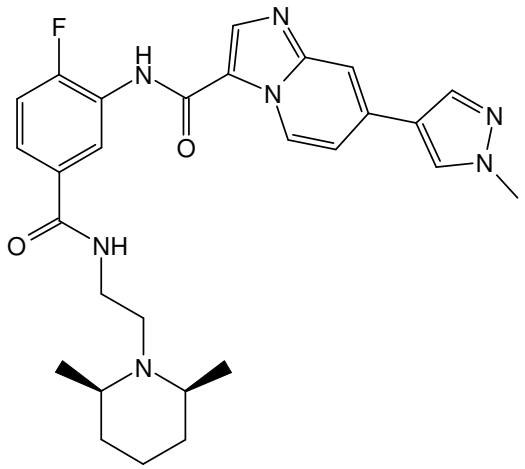
Paso 4: ácido cítrico de N- (5- ((2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (1:1)

Ácido 7 - (2- metil- 2H- pirazol- 3- il)- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico {5 - [2 - (2,6- dimetil- piperidin- 1- il) etilcarbamoilo]- 2- fluoro- fenil}- amida (paso 3) (480 g) se suspendió en etanol (2300 ml) en un matraz de cuatro cuellos de 5000 mL, equipado con termómetro, condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a 55 °C y la suspensión se aclaró gradualmente. Una solución de ácido cítrico (180 g) en acetona (2.4 L) se añadió durante 1h y la temperatura interna se controló a 45- 50 °C. La solución clara se agitó a 50 °C durante 2 h. Una semilla de cristal (1 g) se añadió al reactor y la temperatura interna bajo a 20 °C a una tasa de 8°C/h. La mezcla se agitó a 20°C durante 60 h. El sólido resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con acetona (1 L) y se secó al vacío (menos de 4 mbar a 55°C) durante 24 h para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6)δ 1,46 (m, 3 H) 1,29 (d, J = 6,02 Hz, 6 H) 1.65 (s., 1 H) 1,73 (d, 2 H) 2,59 (m, 4 H) 3,18 (m, 4 H) 3,53 (d, H 2) 4,00 (s, 3 H) 6,68 (s, 1H) 7,41 (d, 1 H) 7,48 (d, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,20 (d, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H) 9,48 (d, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

Ejemplo 1.20

hidrocloruro de 7 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il)- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico {5 - [2 - (2,6- cis- dimetil- piperidin- 1- il)- etilcarbamoilo]- 2- fluoro- fenil}- amida



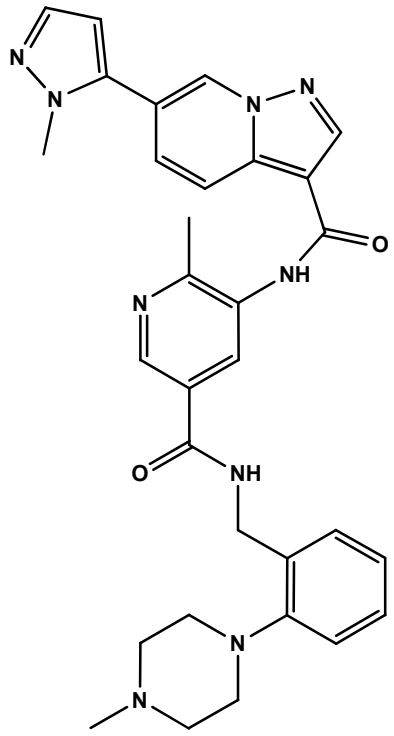
7- bromo- N- (5 - (2 - (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 4C) (50 mg, 0.097 mmol), ácido 1- metil- 1H- pirazol- 4- ilboronico(24.38 mg, 0.194 mmol) y carbonato de cesio (126 mg, 0.387 mmol) se disolvió en DME (215 µl)/agua (108 µl) para formar una solución. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos. Se añadió aducto$PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2 (3.95 mg, 4.84 µmol) y la mezcla se calentó mediante radiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. El agua se retiró y la porción orgánica se secó cargado en secó sobre silice. El producto crudo se purificómediante cromatografía sobre sílice eluyendo con NH3 2M al 0- 20% en MeOH y las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en MeOH y se pasó a través de un1g de sílice 2,4,6- trimercaptotriazina. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con éter. El precipitado resultante se filtró y se secó en el horno para producir el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.30 minutos; MS m/z 517 {M+H}+; Método 2minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, DMSO) δ 10,4 (1H, s), 10 (1H, d), 9,4 (1H, d), 8,9 (1H, t), 8,7 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,2 (2H, d), 8 (1H, s), 7,85 (1H, m), 7,6 (1H, d), 7,5 (1H, t), 4,2 (2H, q), 3,55 (2H, m), 3,4 (4H, m), 3,3 (2H, m), 3,1 (1H, m) 1,9 (1H, d), 1,7 (2H, m), 1,5 (2H, m), 1,4 (4H, m), 1,3 (2H , d), 1,1 (1H t).

Ejemplo 1.21:

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) piridin- 3- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida

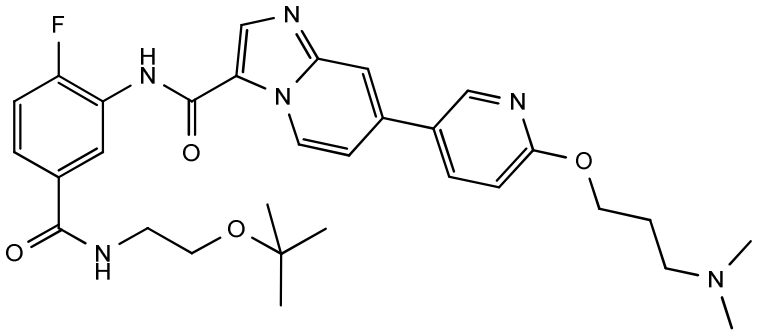


El compuesto del título se preparó a partir del intermedio1D y (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) fenil)metanamina de manera análoga al ejemplo 1.1 paso 1;

LC- MS: Rt 0.66 minutos; MS m/z 564.7 {M+H}+; Método 2minLowpH

Ejemplo 2.1

N- (5 - (2- terc- Butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - (3 - (dimetilamino) propoxi) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



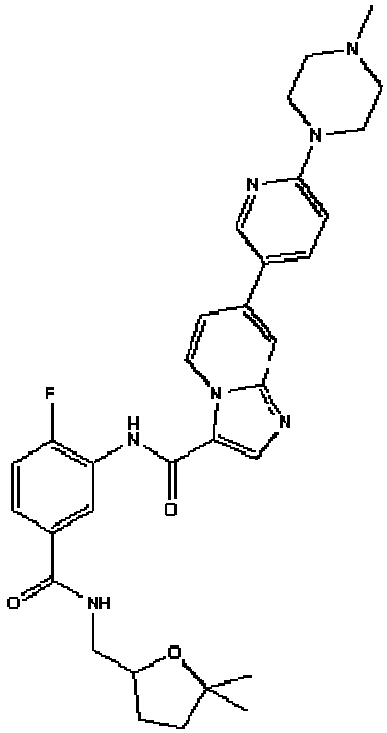
7- bromo- N- (5 - (2- terc- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 2A) (300 mg, 0.629 mmol), N, N- dimetil- 3- (5 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- iloxi) propan- 1- amina (202 mg, 0.660 mmol) y carbonato decesio (819 mg, 2.51 mmol) se combinaron en 1,2- dimetoxietano (7 ml) y agua (3 ml). La mezcla se desgasificó completamente llenando nuevamente con nitrógeno una vez más y se trató con aducto$PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (25.7 mg, 0.031 mmol). La mezcla fue nuevamente desgasificada completamente llenando con nitrógeno una vez más y se calentó mediante radiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. La capa acuosa se retiró mediante una pipeta y la porción orgánica se absorbe sobre sílice y se purificó mediante cromatografía eluyendo con MeOH al 0- 20% en DCM. El sólido resultante se recristalizó en EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 2.55 minutos; MS m/z 577,5, [M+H] +; Método 10minLC_v003

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.25 (1H, s), 9,46 (1H, d), 8,73 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,55 (1H, t), 8,24 (1H, d) , 8,16 (2H, m), 7,80 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,45 (1H, t), 6,95 (1H, d), 4,36 (2H, t), 3,45 (2H, m), 3,35 (2H, m), 2,35 (2H, m), 2,15 (6H, s), 1,87 (2H, m), 1,16 (9H, s).

Ejemplo 2.2

N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (4- metilpiperazin- 1- il) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

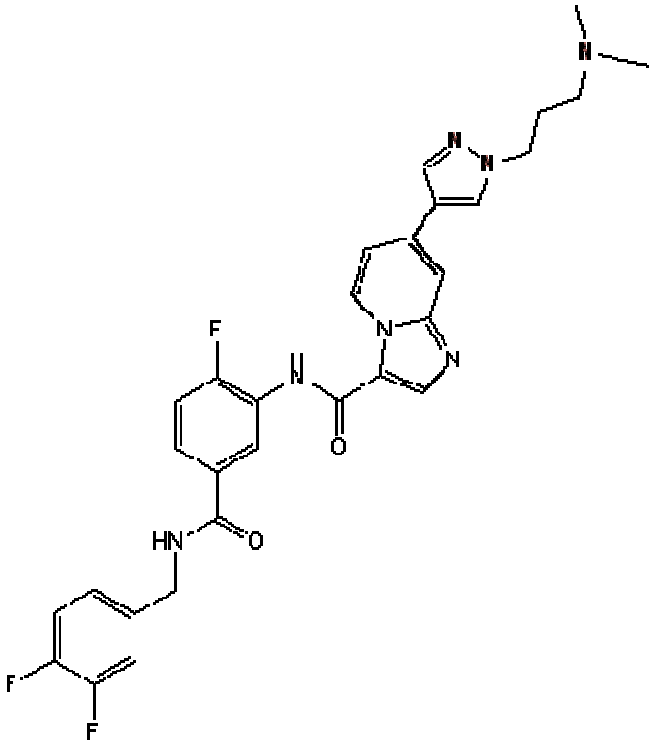


El compuesto del título se preparó a partir 1- metil- 4- (5 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2-dioxaborolan- 2- il) piridin- 2- il) piperazinacomercialmente disponible y el Intermedio4E de manera análoga al ejemplo 2.1;

LC- MS: Rt 0.71 minutos; MS m/z 586/587 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Ejemplo 2.3:

N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (1 - (3 - (dimetilamino) propil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxamida

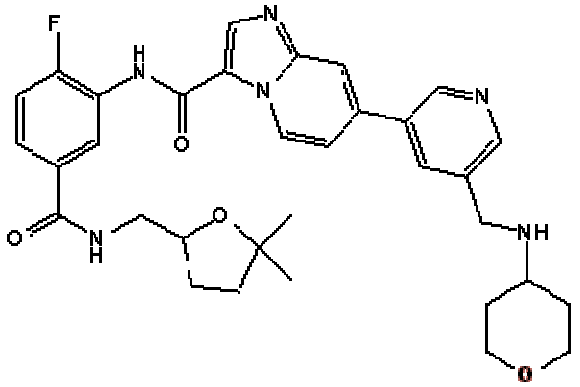


El compuesto del título se preparó a partir de 1- metil- N, N- dimetil- 3- (4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol- 1- il) propan- 1- amina comercialmente disponible y el intermedio 3A de manera análoga al ejemplo 2.1;

LC- MS: Rt 0.69 minutos; MS m/z 576/577/578 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Ejemplo 2.4

N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((tetrahidro- 2H- piran- 4- ilamino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: N- (5- (((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- formilpiridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il) nicotinaldehido e intermedio4E de manera análoga al ejemplo 2.1;

LC- MS: Rt 0.87 minutos; MS m/z 516/517/518 {M+H}+; Método 2minLC_v003

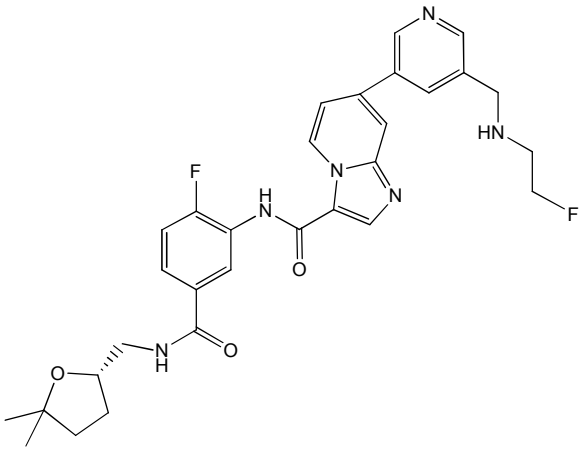
Paso 2:N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((tetrahidro- 2H- piran- 4- ilamino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

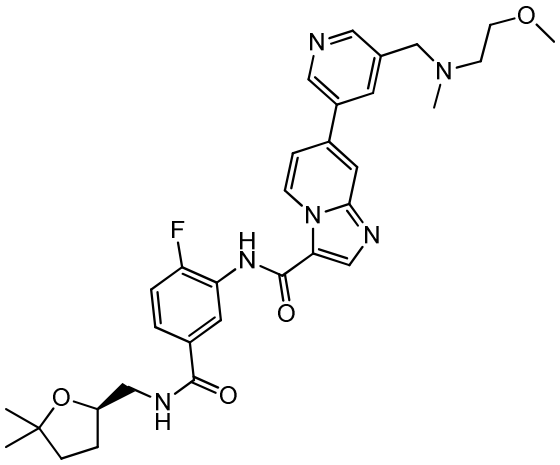
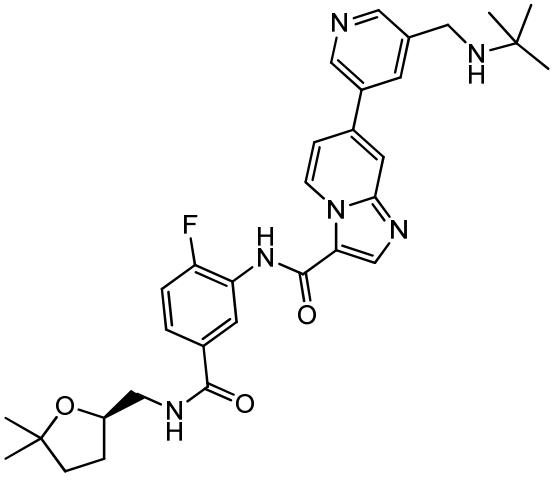
Una suspensión deN- (5- (((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- formilpiridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (Paso 1) (98 mg, 0.19 mmol), tetrahidro- 2H- piran- 4- amina (38.4 mg, 0.380 mmol), ácido acético (0.2 ml, 3.49 mmol) y 2- picolina borano (24.16 mg, 0.228 mmol) en MeOH (2 ml) se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió nuevamente en 10% de MeOH/EtOAc. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado y H_2O. La parte orgánica se secó $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificómediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH_3al 0- 20%en MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/iso- hexano para producir el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.69 minutos; MS m/z 601/602 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar aquellos del ejemplo 2.4 a partir de compuestos de inicio apropiados, las preparaciones de los mismos se describen en detalle en la sección "Preparación de intermedios.

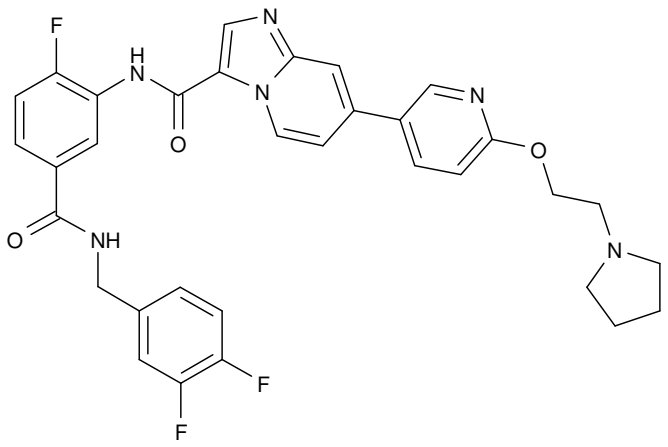
Tabla 2

Ej.	**Nombre de la Estructura**	**LC- MS/NMR**
2.5	 (S)- N- (5 - (((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metil) carbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (5 - (((2- fluoroetilo) amino) metil) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0,66 minutos; MS m/z 563/564 {M+H}+; Método 2minLC_v003

2.6	 (R)- N- (5 - (((5,5- dimetIltetrahIdrofuran- 2- il) metil) carbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (5 - (((2- metoxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0,68 minutos; MS m/z 589 {M+H}+; Método 2minLC_v003
2.7	 (R) - 7 - (5 - ((terc- butilamino)metil) piridin- 3- il)- N- (5 - (((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metil) carbamoil) - 2 - fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0,69 minutos; MS m/z 573 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Ejemplo 3.1

N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - (2 - (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxamida



Paso 1:7- (6- Cloropiridin- 3- il)- N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

Una mezcla que comprende 7- bromo- N- (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 3A) 100 mg, 0.199 mmol), ácido 6 - cloropiridin- 3- ilboronico(31.3 mg, 0.199 mmol) y carbonato de cesio (259 mg, 0.795 mmol) en DME (631 µl)/agua (31.5 µl) se purgó con nitrógeno y se trató con aducto $PdCl_2$ (dppf).CH_2Cl_2 (8.11 mg, 9.93 mmol) la mezcla resultante se calentó utilizando radiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. El agua se eliminó con una pipeta y la mezcla de reacción se diluyó con MeOH. La purificación de la mezcla mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH3 al 0- 20% en MeOH/DCM proporcionó el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.75 minutos; MS m/z 536 {M+H}+; Método 2minLC_30_v003

Paso 2: N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - (2 - (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina - 3- carboxamida

Una solución de 2 - (pirrolidin- 1- il) hidruro de etanol (30.5 mg, 0.265 mmol) y sodio (6.36 mg, 0.265 mmol) en tolueno (442 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se trató con7- (6- cloropiridin- 3- il)- N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (Paso 1). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora y la reacción se apagó con MeOH húmedo. La purificación de la mezcla mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 0- 20% (2M NH_3 en MeOH) /DCM proporcionó un sólido amarillo. El sólido se disolvió en MeOH y se trató con HCl 2 M en éter dietílico (1 eq). El

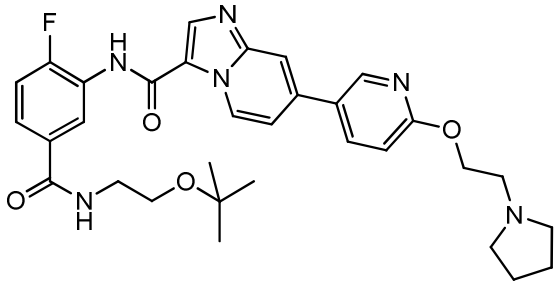
disolvente se eliminó al vacío y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2 M NH_3 en MeOH/TBME proporcionó un sólido. El sólido se trató de nuevo con HCl 2 M en éter dietílico y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título;

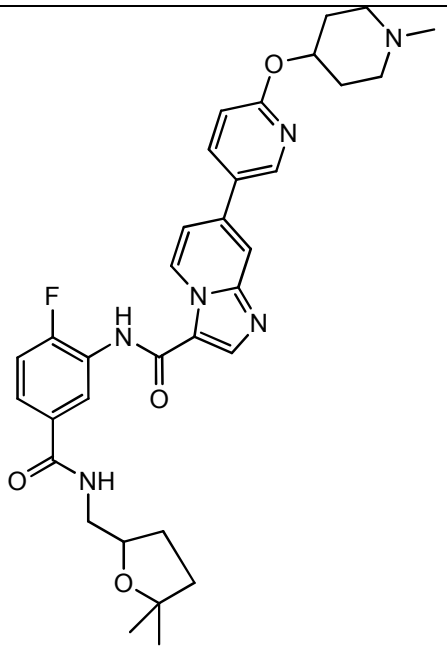
LC- MS: Rt 0.52mins; MS m/z 615 [M+H] +; Método 2minLC_30_v003

^{1}H RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ10.5 (1H, s), 9,6 (1H, s), 8,8 (2H, d), 8,4 (1H, d), 8,2 (1H, d), 7,9 (1H, m), 7,7 (1H, d), 7,45 (1H, t), 7,4 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,2 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,1 (1H, d) , 7 (1H, s), 4,7 (2H, d), (4,5 (2H, d), 3,3 (4H, m), 3,1 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,95 (2H, m) .

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 3) se prepararon mediante un método similar al del ejemplo 3.1 a partir de los compuestos de inicio apropiados, las preparaciones de los mismos se describen en detalle en la sección "Preparación de intermedios.

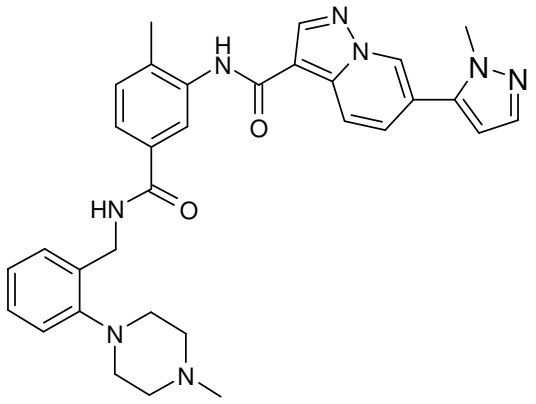
Tabla 3

Ej.	**Estructura** **Nombre**	**LC- MS/NMR**
3.2	 N- (5 - ((2 - (terc- butoxi) etilo) carbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - (2 - (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1 ,2- a] piridina- 3- carboxamida	LC- MS: Rt 0,87 minutos; MS m/z 589 [M+H]+; Método 2minLC_v003

3.3	 N- (5 - (((5,5- dimetil tetrahidrofurano- 2- il) metil) carbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - ((1- metil piperidin- 4- il) oxi) piridin- 3 - il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida	LC- MS: Rt 0,71 minutos; MS m/z 601/602 {M+H}+; 2minLC_v003 Método.

Ejemplo 4.1

Hidrocloruro de 6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo [1,5- a] piridina - 3- carboxamida



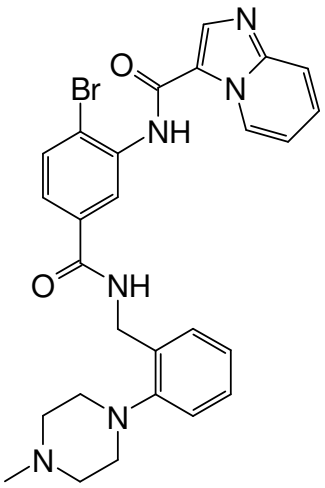
6- bromo- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida (169 mg, 0.301 mmol), 5 - (1,5- dimetil- 2 ,4- dioxa- 3- borabiciclo [3.1.0] hexano- 3- il)- 1- metil- 1H- pirazol (75 mg, 0.391 mmol) y carbonato de cesio (392 mg , 1.204 mmol) en DME (3209 µL) y agua (1284µL) se combinaron para proporcionar una solución amarilla. Se añadióaducto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$(6.15 mg, 7.52 mmol) y la mezcla se calentó mediante radiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. Se añadió una porción adicional deaductoPdCl2(dppf) CH_2Cl_2 (6.15 mg, 7.52 mmol) y se continuó el calentamiento mediante radiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. Se añadió 5 - (1,5- dimetil- 2 ,4- dioxa- 3- borabiciclo [3.1.0] hexano- 3- il)- 1- metil- 1H- pirazol (75 mg, 0.391 mmol), aductoPdCl2(dppf).CH_2Cl_2(6.15 mg, 7.52 mmol) y carbonato de cesio (392 mg, 1.204 mmol). La mezcla se calentó mediante radiación de microondas a 100°C durante 2 horas. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH3 al 0- 20%en MeOH/DCM seguido por una segunda columna usando 2M NH3 al 0- 15% en MeOH/DCM. El residuo resultante se disolvió en MeOH/DCM, se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio y se purificó mediante cromatografía preparativa eluyendo con 20- 50% MeCN/agua (0.1% de TFA). Las fracciones apropiadas se particionaron entre EtOAc y con $NaHCO_3$ y la porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un aceite incoloro. Se añadió HCl (1 equiv) en dioxano y la trituración con EtOAc/EtOH proporcionó el compuesto del título como un sólido;

LC- MS: Rt 2.66 minutos; MS m/z 563/564/565 {M+H}+; Método 10minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,9 (1H, s), 8,7 (1H, s), 8,4 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,7 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,6 (1H, s), 7,4 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,3 (1H, m), 7,2 (1H, m), 7,1 (1H, t), 6,6 (1H, s), 4,7 (2H, s), 4,0 (3H, s), 3,0 (4H, m), 2,7 (4H, s ancho), 2,45 (6H, d).

Ejemplo 5.1

N- (2- bromo- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 3- amino- 4- bromo- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida

N1, N1- dimetil- N2- ((propilimino) metileno) etano- 1 ,2- diamina (0.70 ml, 3.99 mmol) se añadió a una solución agitada/suspensión deácido 3- amino- 4- bromobenzoico (719 mg, 3.33 mmol), (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) fenil) metanamina (820 mg, 3.99 mmol) y HOBt (140 mg, 1.0 mmol) en DCM seco (20 ml) bajo argón. Después de 24 horas la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó varias veces con agua. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite amarillo resultante se trituró con DCM/dietílico para proporcionar un polvo cristalino de color amarillo;

LCMS: Rt 0.85 min; MS m/z 403.2 [M+H] +; Método 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.48 (1H, d), 6.42 (1H, br s), 7.30 (3H, m), 7.20 (1H, d), 7.14 (1H, t), 6.92 (1H, d), 4.72 (2H, d), 4.23 (2H, br s), 3.02 (4H, br s(, 2.62 (4H, br s), 2.35 (3H, s)

Paso 2: N- (2- bromo- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

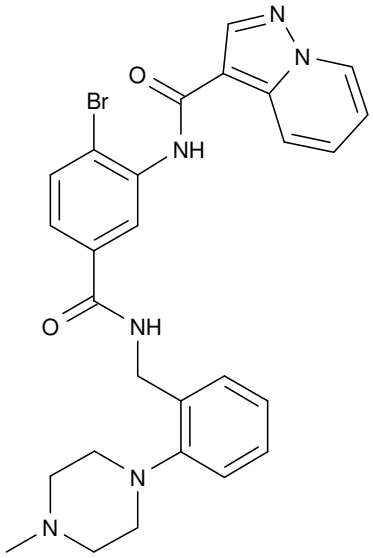
Hidrocloruro de cloruro de imidazo[1,2- a] piridina- 3- carbonilo(0.97 mg, 4.46 mmol) se añadió lentamente en porciones a una solución agitada de 3- amino- 4- bromo- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida (paso 1) (900 mg, 2.23 mmol) en piridina seca (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se apagó con agua. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trató con una pequeña cantidad de metanol para disolver el material insoluble después se particionó entre $NaHCO_3$acuoso y DCM. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La mezcla del producto crudo se cristalizó en MeOH para proporcionar un sólido blanco;

LCMS: Rt 0.78 min; MS m/z 549.2 [M+H]+; Método 2minLC_v003

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.52 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.22 (3H, m), 7.10 (1H, t), 4.72 (2H, d), 3.0 (4H, br s), 2.67 (4H, br s), 2.37 (3H, s).

Ejemplo 5.2

N- (2- bromo- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida



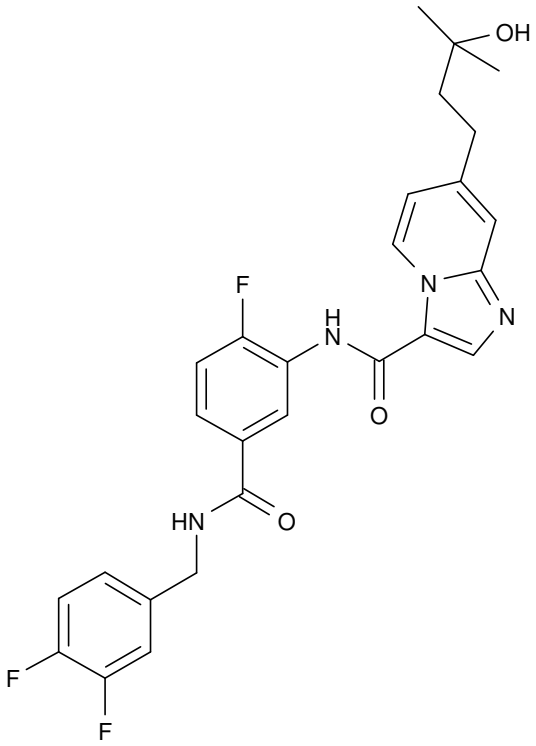
El compuesto del título se preparó a partir de 3- amino- 4- bromo- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida (Ej 5.1, paso 1) y cloruro de pirazol [1,5- a] piridina- 3 - carbonilo (disponible comercialmente) de manera análoga al ejemplo 5.1;

LCMS: Rt 2.12 min; MS m/z 547.3, 549.3 [M+H]+; Método LowpH_v002.

^{1}H NMR (500MHz, d6- DMSO) δ 9.90 (1H, s), 9.05 (1H, t), 8.85 (1H , d), 8.79 (1H,s), 8.22 (1H,d), 8.14 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.54 (1H, m), 7.23 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.05 (1H, m), 4.57 (2H, d), 2.87 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.23 (3H, s).

Ejemplo 6.1

N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (3- hidroxi- 3- metil butilo) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 3 - (3 - (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il) propanoato de etilo

7- bromo- N- (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 3A) (1 g, 1.987 mmol), $Pd_2(dba)^3$ (0.091 g, mmol 0.099) y tetrafluoroborato de tritertbutilfosfonio(0.058 g, 0.199 mmol) se combinaron en THF (60 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se desgasificó completamente llenando nuevamente con nitrógeno (x3). Se añadió bromuro (3- etoxi- 3- oxopropil) de zinc (II) (19.87 ml, 9.93 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 100 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se absorbió sobre sílice y la purificación mediante cromatografía eluyendo con MeOH al 0- 6% en DCM proporcionó un aceite amarillo que se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 0.99 min; MS m/z 525 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 2: N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (3- hidroxi- 3- metil butilo) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

3 - (3 - (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il) propanoato de etilo (paso 1) (50 mg, 0.095 mmol) se suspendió en éter seco y se

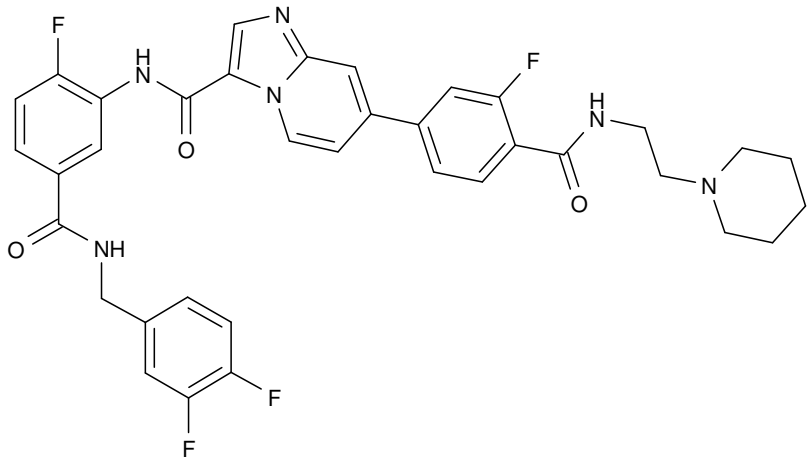
enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (0.318 ml, 3.0 M en éter, 0.953 mmol) y la mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se particionó entre ácido cítrico al 10% acuoso y EtOAc. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 10% en DCM para proporcionar el producto del título;

LCMS: Rt 0.97 min; MS m/z 511.4 [M+H] +; Método 2minLC_v003

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.45 (2H, d), 9.08 (1H, t), 8.45 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.15- 7.38 (3H, m), 7.10 (1H, d), 4.58 (2H, s), 2.88 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.30 (6H, s).

Ejemplo 7.1

Clorhidrato de N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (piperidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 4 - (3 - (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorbenzoato de metilo

7- bromo- N- (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 3A) (500 mg, 0.993 mmol), 2- fluoro - 4 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il) benzoato de metilo (306 mg, 1.093 mmol) y carbonato de cesio (1295 mg, 3.97 mmol) en agua (2 ml)/DME (5 mL) se mezclaron para proporcionar una suspensión. La mezcla se desgasificó con nitrógeno y aducto $PdCl_2$ (dppf).CH_2Cl_2(40.6 mg, 0.050 mmol). La mezcla de reacción se calentó mediante radiación de microondas a 100 °C durante 1 hora y se

particionó entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con MeOH/éter dietílico para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 1.09 min; MS m/z 567 [M+H] +; Método 2minLC_v003.

Paso 2: N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (piperidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

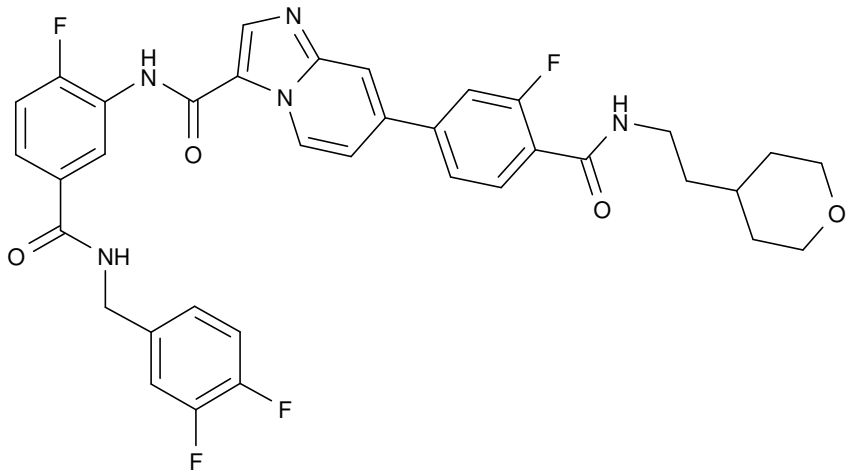
4- (3- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo[1,2- a]piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoatode metilo (Paso 1) (50 mg, 0.087 mmol), 2- piperidin- 1- il- etilamina (0.260 mmol), y TBD (12.07 mg, 0.087 mmol) en THF (289 µl) se calentaron a 70 °C durante 2 días . La mezcla se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con DCM utilizando un separador de fases. La parte orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DMSO. La purificación del producto crudo se llevó a cabo mediante LC- MSpreparativa. Las fracciones resultantes se cargaron en un cartucho pre- humedecido (MeOH) Isolute ® SCX- 2 y se lavaron con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 7M en MeOH. El residuo resultante se trató con HCl 2M (en EtOH, 1 equiv) y el concentrado al vacío para producir el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

LS- MS: Rt 3,79 min; MS m/z 673 [M+H] +; Método 10minLC_v003

^{1}H NMR (400MHz, DMSO- d6) δ 9.1(1H, s), 9(1H, bs), 8.6(1H, d), 8.4(1H, s), 8.2(2H, m), 7.9- 7.7 (3H, m), 7.6(1H, s), 7.4(2H, m), 7.2(1H, m), 4.5(2H, d), 3.4(2H, m), 3.2(2H, s), 2.4(4H, m), 1.5 (4H, m) 1.4(2H, m).

Ejemplo 7.2

Clorhidrato de N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



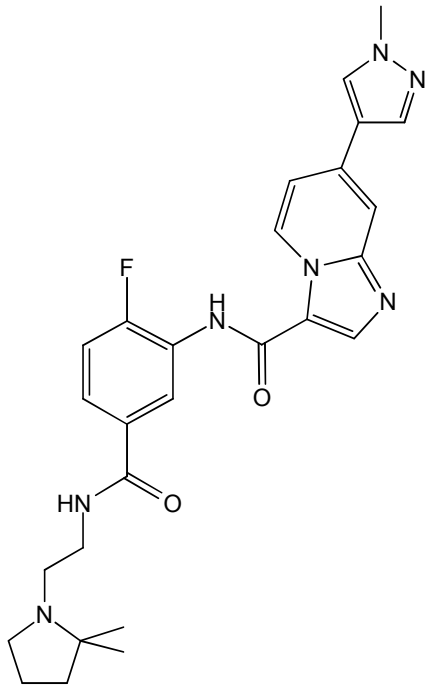
El compuesto del título se preparó de manera análoga a aquel del Ejemplo 7.1 utilizando la amina apropiada en el paso 2. La sal de hidrocloruro se obtuvo por tratamiento con HCl 2M (en éter dietílico) y eliminando el disolvente al vacío;

LC- MS: Rt 3.49 min; MS m/z 674 [M+H] +; Método 10minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, DMSO- d6) δ 9,1 (1H, s), 8,4 (2H, m), 8,25 (2H, m), 7,9 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,7 (1H, t) , 7,65 (2H, d), 7,4 (3H, m), 7,2 (1H, m), 4,5 (2H, d), 3,8 (2H, m), 3,3 (3H, m), 3,15 (1H, s), 1,6 (3H, m), 1,5 (2H, m), 1,1 (2H, m).

Ejemplo 7.3

N- (5- ((2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: Ácido 4- fluoro- 3- (7 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)benzoico

Una mezcla que comprende 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoato de metilo (Intermedio 1A) (5.41 g, 13.79 mmol),ácido1- metil- 1H- pirazol- 4- ilboronico(1.911 g, 15.17 mmol), Pd(dppf) cl_2.DCM (1.127 g, 1.379 mmol) y carbonato de cesio (13.48 g, 41.4 mmol) en DME (100 ml) y agua (10 ml) se calentó a 100 °C durante 4 horas. Se añadieron 3 equivalentes de carbonato de sodio y la mezcla se calentó a 100 °C durante 6 horas. Se añadió otros 3 equivalentes de carbonato de sodio y la reacción se calentó a 100 °C durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se filtró a través de papel filtro de fibra de vidrio. El filtrado se acidificó a pH3 y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado marrón formadoel cual se recolectó mediante filtración al vacío y se secó a 45 °C para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.68 minutos; MS m/z 380/381 {M+H}+; 2minLC_v003 Método.

Paso 2: N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

Una solución de ácido 4- fluoro- 3- (7 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) benzoico (paso 1) (6.31 g, 16.63 milimoles), 2 - (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etanamina (2.84 g, 19.96 mmol) y trietilamina (6.96 ml, 49.9 mmol) en DMF (36.9 ml) y acetato de etilo (2 ml) se trató por goteo con ® T3P (anhídrido propilfosfónico) (50% w/w en EtOAc) (15.88 g, 24.95 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con MeOH al 10% /EtOAc (62.7 ml). La mezcla se lavó con 0.5 M LiCl, H_2O y $NaHCO_3$saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con MeOH al 10%/ EtOAc (62.7 ml) (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se concentraronal vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc y se secó a 45 °C para proporcionar el compuesto del título;

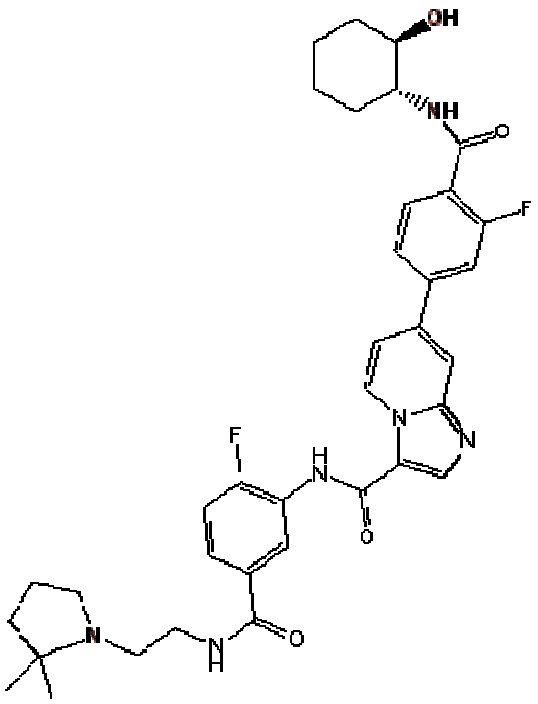
LC- MS: Rt 0,59 minutos; MS m/z 504/505/506 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Se realizó purificación adicional al cargar el producto en dos columnas SCX-2 Isolute® de 10g pre-lavadasy lavando con MeOH. El producto se eluyó con 2N NH_3 en MeOH para proporcionar una solución de color pardo que se trituró con EtOAc para el compuesto del título;

1H NMR (400MHz), CD_3OD) δ 9.4 (1H, d), 8.45 (1H, s), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.8 (1H, m), 7.4 (1H, m), 7.3 (1H, t), 4.0 (3H, s), 3.5 (2H, m), 2.9 (2H, t), 2.7 (2H, t), 1.8 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.0 (6H, s).

Ejemplo 7.4

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1R,2R)- 2- hidroxiciclohexilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 7- Bromo- N- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

Ácido 3 - (7- Bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoico (preparado por hidrólisis de 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) - 4- fluorobenzoato de metilo (Intermedio 1A) utilizando NaOH) (700 mg, 1.851 mmol), 2 - (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etanamina (290 mg, 2.036 mmol) y trietilamina (0.774 ml, 5.55 mmol) se disolvieron en EtOAc (7.284 ml) y DMF (1.28ml) para proporcionar una solución amarilla. Se añadió ® T3P (anhídrido propilfosfónico) (1.620 ml, 2.036 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl 0.5 M en H_2O y $NaHCO_3$ saturado. La parte orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con EtOAc/iso- hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC- MS: Rt 0.67 minutos; MS m/z 503/504/505 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Paso 2: 4- (3- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo[1,2- a]piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoatode metilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4 - (metoxicarbonil) fenilborónico y 7- bromo- N- (5 - (2 - (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2 - a] piridina- 3- carboxamida (paso 1) de forma análoga al Ejemplo 7.3 paso 1;
LC- MS: Rt 0.75 minutos; MS m/z 576/577 [M+H] +; Método 2minLC_v003

Paso 3: Ácido 4 - (3 - (5 - (2 - (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil carbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico

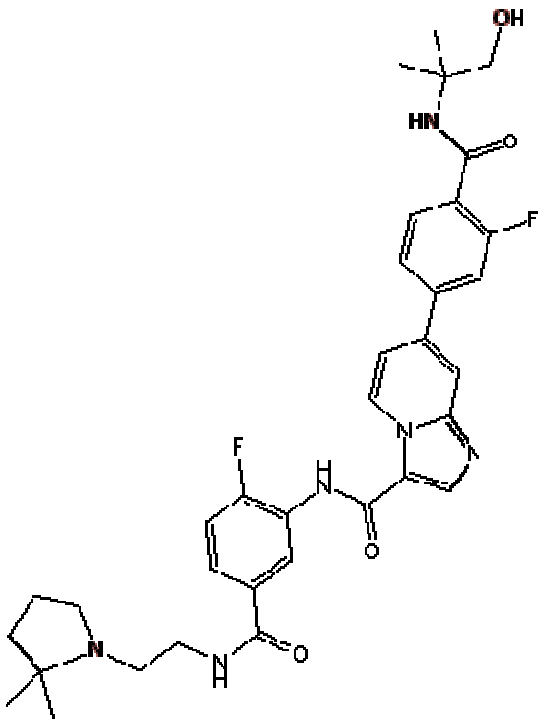
Una mezcla que comprende metil 4 - (3 - (5 - (2 - (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il) - 2 - fluorobenzoato (paso 2) (409 mg, 0.711 mmol) e hidróxido de sodio (142 mg, 3.55 mmol) en MeOH (5 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en agua y se ajustó a pH 5 con HCl 1M. El precipitado sólido se recogió mediante filtración y se secó a 45 °C. La porción acuosa se concentró al vacío y el residuo se sometió a sonicación en MeOH al 5% inDCM. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se combinócon el precipitado sólido de la primera filtración. El producto combinado se evaporó a sequedad y se secó a 45 °C en el horno de vacío.
LC- MS: Rt 0.68 minutos; MS m/z 562/563 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Paso 4: N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1R,2R)- 2- hidroxiciclohexilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (1R, 2R)- 2- aminociclohexanol y ácido4- (3- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo[1,2- a]piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico (paso 3) de forma análoga al del Ejemplo 7.3 paso 2;
LC- MS: Rt 0.70 minutos; MS m/z 659/660 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Ejemplo 7.5

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

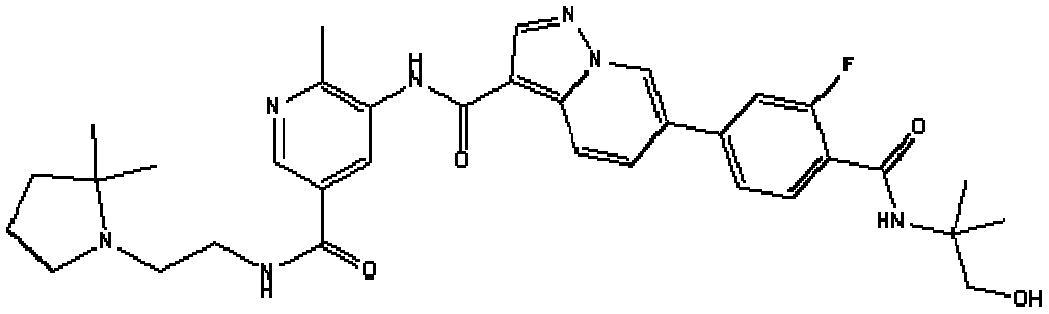


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo de 7.4 a partir del ácido 4- (3- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo[1,2- a]piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico(paso 3) y 2- amino- 2- metil- 1- ol;

LC- MS: Rt 0.69 minutos; MS m/z 633/634/635 [M+H] +; Método 2minLC_v003.

Ejemplo 7.6

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida



Pasos 1, 2 y 3: ácido 4- (3- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- ilcarbamoil) pirazolo[1,5- a]piridin- 6- il)- 2- fluorobenzóico

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 1E análoga al ejemplo 7.4 pasos 1, 2 y 3;

LC- MS: Rt 0.72 minutos; MS m/z 559 {M+H}+; Método 2minLowpHv01.

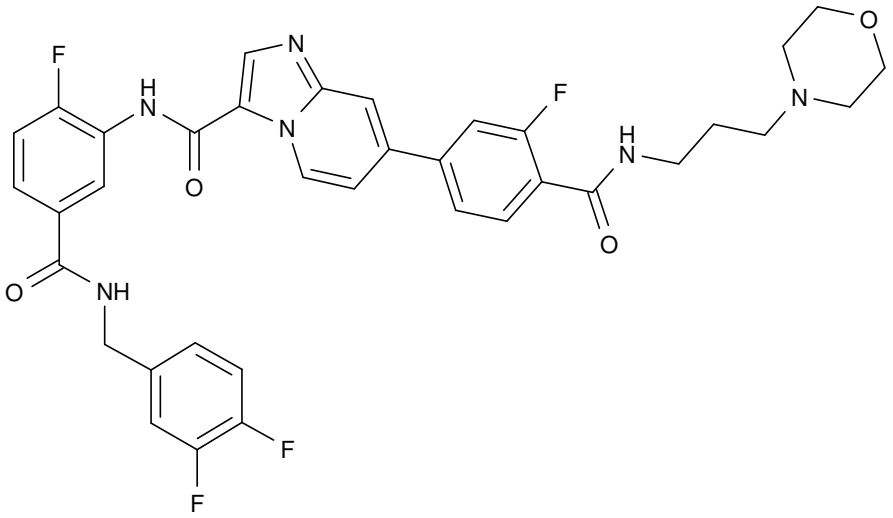
Paso 4: N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil)fenil)pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida

Una solución de 2- amino- 2- metilpropan- 1- ol (12.64 mg, 0.142 mmol), ácido4- (3- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- ilcarbamoil) pirazolo[1,5- a]piridin- 6- il)- 2- fluorobenzoico (72 mg, 0.129 mmol) y trietilamina (0.054 ml, 0.387 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HATU (53.9 mg, 0.142 mmol) y DMF (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución $NaHCO_3$ saturada y H_2O. La parte orgánica se separó, se secó $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre sílice eluyendo con 2M NH3 al 0- 25% en MeOH/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para proporcionar un aceite naranja que se trituró con EtOAc/hexano para proporcionar un sólido marrón pálido.

LC- MS: Rt 0.74 minutos; MS m/z 630/631/632 {M+H}+; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 8.1

Hidrocloruro de N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (3- fluoro- 4- (3- morfolino propilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: ácido 4- (3- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo[1,2-a]piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico

Una solución de 4 - (3 - (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorbenzoato de metilo (Ejemplo 7.1, Paso 1) (497 mg, 0.862 mmol) y NaOH 2M (4311µL, 8.62 mmol) en MeOH (2874 µL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se acidificó con HCl 2M a pH 2 y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 0.66 min; MS m/z 563 [M+H] +; Método 2minLC_30_v003

Paso 2: N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (3- fluoro- 4- (3- morfolino propilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

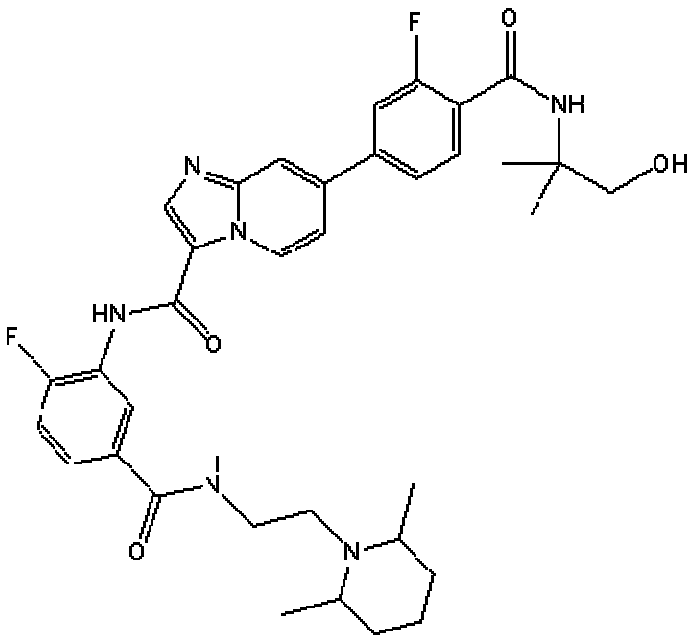
Una mezcla que comprende ácido 4 - (3 - (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil carbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico (100 mg, 0.178 mmol), 3- morfolinopropan- 1- amina (51.3 mg, 0.356 mmol), HATU (74.4 mg, 0.196 mmol) y la base de Hunig (34.2µL, 0.196 mmol) en THF (593 µL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se particionó entre agua y DCM. La parte orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con de NH3 2M al 0- 20% en metanol en TBME. El sólido resultante se trató con HCl 2 M en éter dietílico y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 3.09mins; MS m/z 688 [M+H] +; Método 10minLC_v003

1H NMR (400MHz, DMSO- d6) δ 10.5(1H, s), 10.4(1H, bs), 9.5(1H, d), 9.2(1H, t), 8.8(1H, s), 8.6(1H, bs), 8.3(1H, s), 8.2(1H, d), 7.9(1H, d) 7.8(1H, m), 7.7(1H, d), 7.5(1H, m)m 7.4(1H, m) 7.2(1H, m) 4.5(2H, d), 4(2H, d), 3.75(2H, t), 3.45(4H, m), 3.1(4H, m) 2(2H, m).

Ejemplo 8.2

N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: ácido 4 - (3 - (5 - (2 - (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil carbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico

El compuesto del título se preparó a partir de7- bromo- N- (5 - (2 - (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 4C) y ácido 3- fluoro- 4- (metoxicarbonil) fenilborónico de manera análoga al ejemplo 1.20;

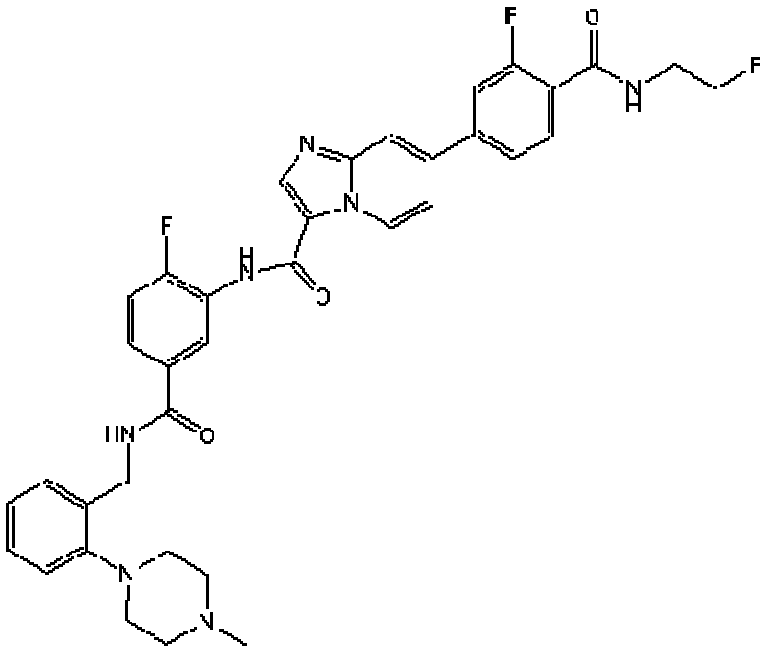
LCMS: Rt 0.50 minutos; MS m/z 294 [M+H] +; Método 2minLowpH

Paso 2: N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4 - (3 - (5 - (2 - (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil carbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico (paso 1) y 2- amino- 2- metil- 1- ol de manera análoga al ejemplo 8.1, paso 2;
LCMS: Rt 0.73 minutos; MS m/z 647 [M+H]+; Método 2minLowpH

Ejemplo 8.3

7- (3- Fluoro- 4- (2- fluoroetilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 2- fluoro- 4- (3 - (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il) benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Ejemplo 1.1 paso 1) y ácido 3- fluoro- 4- (metoxicarbonil) fenilborónico de manera análoga al ejemplo 1.1 paso 2;
LC- MS: Rt 0.79 minutos; MS m/z 639/640 {M+H}+; Método 2minLC_v003

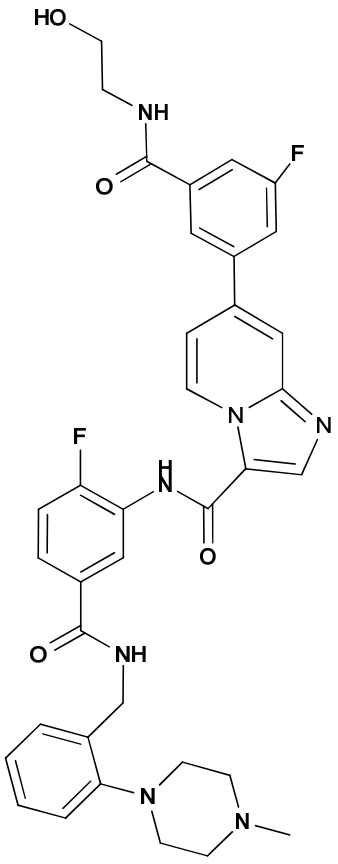
Paso 2 y 3: 7- (3- Fluoro- 4- (2- fluoroetilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir 2- fluoro- 4- (3- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenilcarbamoil) imidazo[1,2- a]piridin- 7- il) benzoato de metilo (paso) y 2- fluoroetanamina(Paso) y 2- fluoroetanaminade manera análoga al Ejemplo 8.1 pasos 1 y 2;

LC- MS: Rt 0.74 minutos; MS m/z 670/671 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Ejemplo 8.4

N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) - 7 - (3- fluoro- 5- (2- hidroxi etilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

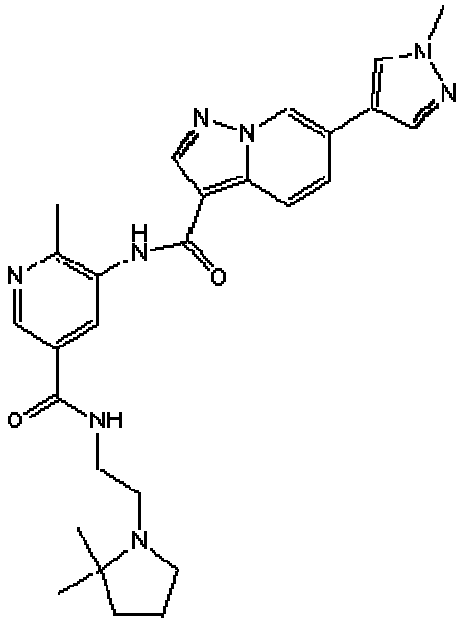


El compuesto del título se preparó a partir de 7- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Ejemplo 1,1 step1 y 2- aminoetanol de manera análoga al ejemplo 8.2 pasos 1 y 2;

LC- MS: Rt 0.71 minutos; MS m/z 668/669/670 [M+H] +; 2minLC_v003 Método.

Ejemplo 9.0

N- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: Ácido 5 - (6- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)- 6- metilnicotinato

6- Bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico de metilo (7.71 g, 32.0 mmol) en tolueno (80 ml) se trató con cloruro de tionilo (18.67 ml, 256 mmol) y se calentó a 110 °C durante 6 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trató con piridina (80 ml), 5- amino- 6- metilnicotinato de metilo (4.25 g, 25.6 mmol) y tamices moleculares secados en horno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se trató con MeOH (250 ml). La suspensión resultante se separó mediante filtración. El filtrado se trituró con metanol y el sólido producido se aisló para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: Rt 0.91 minutos; MS m/z 391.4 [M+H]+; Método 2minLowpH

Paso 2: Ácido 6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)nicotínico

5 - (6- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)- 6- metilnicotinato de metilo (paso 1) (7 g, 17.99 mmol), 1- metil- 4- (4,4,5,5 - tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H-

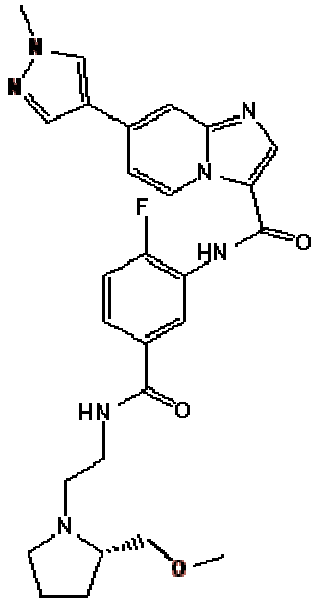
pirazol (4.49 g, 21.58 mmol) y carbonato de cesio (23.44 g, 71.9 mmol) se agitó en 1,2-dimetoxietano (60 ml) y agua (25.00 ml). La mezcla se desgasificó completamente llenando nuevamente con nitrógeno. Se añadió aducto $PdCl_2$ (dppf).CH_2Cl_2(0.350 g, 0.429 mmol) y la mezcla se desgasificó completamente llenando nuevamente con nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C durante 7 horas y luego se enfrió a 50 °C y se filtró a través de papel de fibra de vidrio. El filtrado se acidificó a pH 5 por adición de HCl 2M y se filtró. El residuo de espuma se disolvió en DCM/MeOH (1:1) y se destiló azeotrópicamente con tolueno (x2). El sólido resultante se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;
LCMS: Rt 0.69 minutos; MS m/z 377.5 [M+H] +; Método 2minLowpH

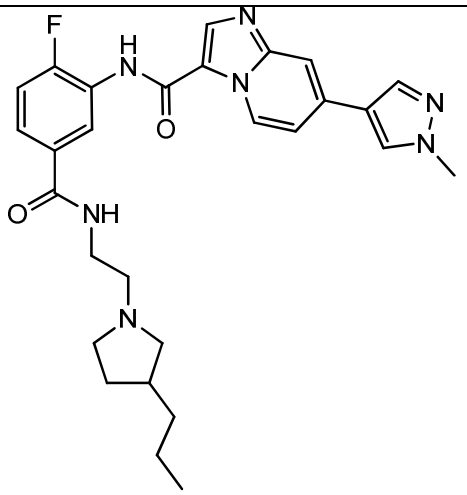
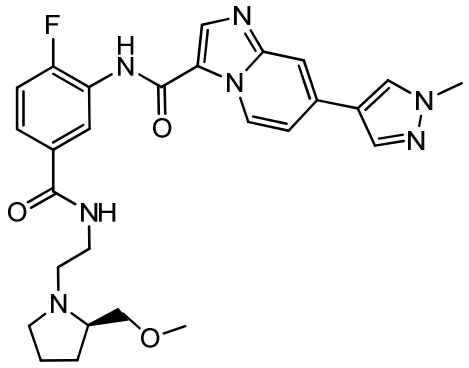
Paso 3: N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1-metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida

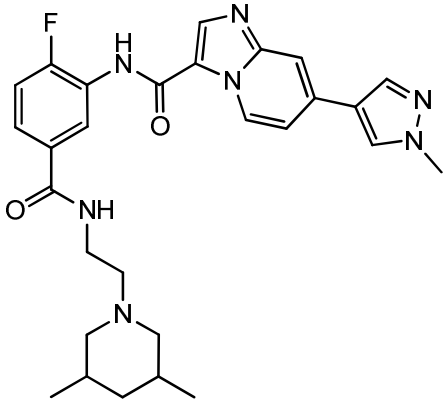
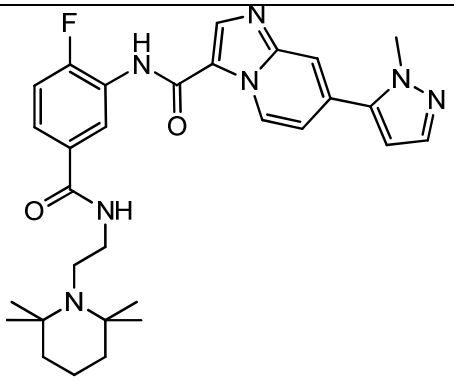
Ácido 6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3-carboxamido) nicotínico (6.6 g, 1.1 equiv) y 2 - (2 ,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etanamina (2.397 g, 11.14 mmol) se combinaron en DMF (100 ml) y se trató con DIPEA (8.34 ml, 47.7 mmol) seguido por HATU (4.44 g, 11.67 mmol). Después se agito a temperatura ambiente durante 90 minutos, la mezcla se particionó entre agua (1 L) y AcOEt (750 mL). La suspensión resultante se separó mediante filtración y la porción orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso, cloruro de litio 0.5 M y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH3 al 0- 20% en MeOH/TBME proporcionó el residuo que se recristalizó en acetona para proporcionar el compuesto del título;
LCMS: Rt 0.61 minutos; MS m/z 501 [M+H] +; Método 2minLowpH
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.75 (2H, m), 8.58 (1H, t), 8.32 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.82 (1H, d), 3.89 (3H, s), 3.34 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.56 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.53 (2H, m) 0.92 (6H, s)

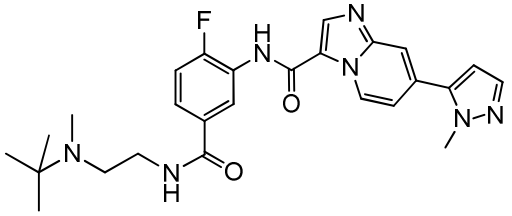
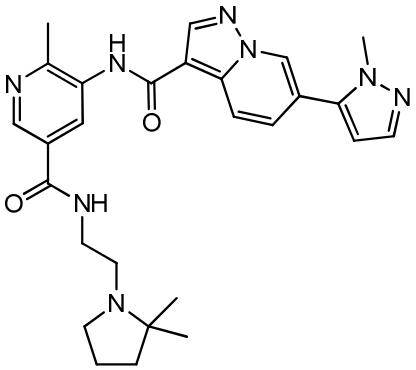
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 4) se prepararon mediante un método similar al del ejemplo 9 a partir de los compuestos de inicio apropiados, las preparaciones de los mismos se describen en detalle en la sección "Preparación de intermedios.

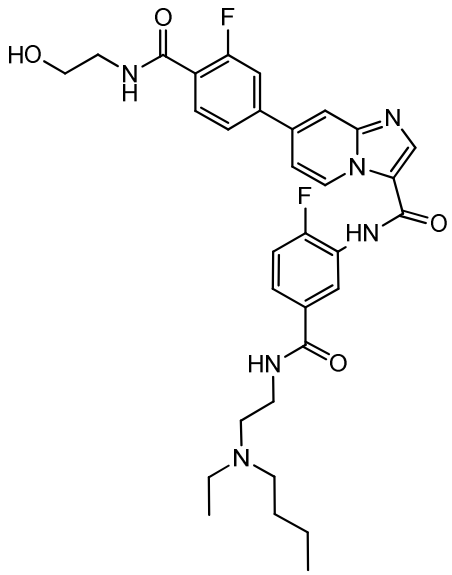
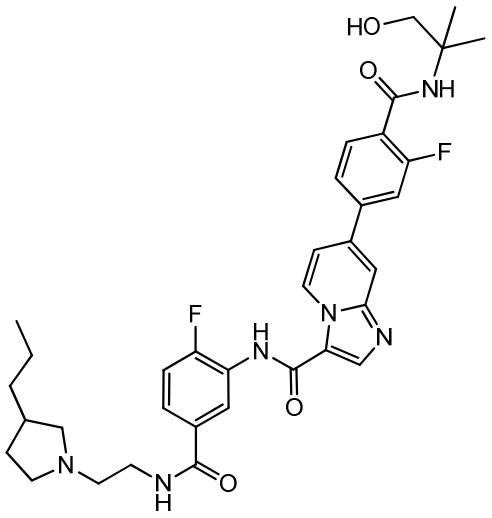
Tabla 4

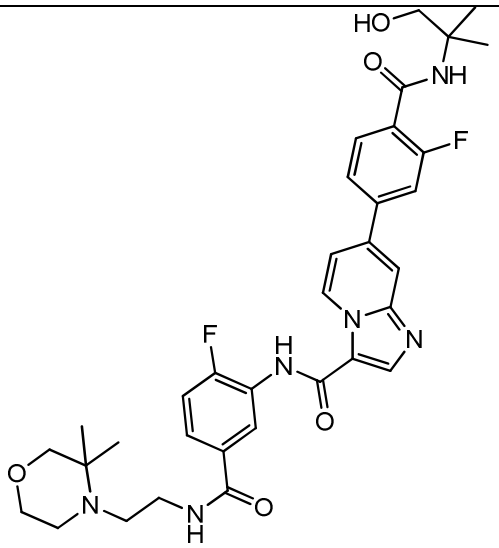
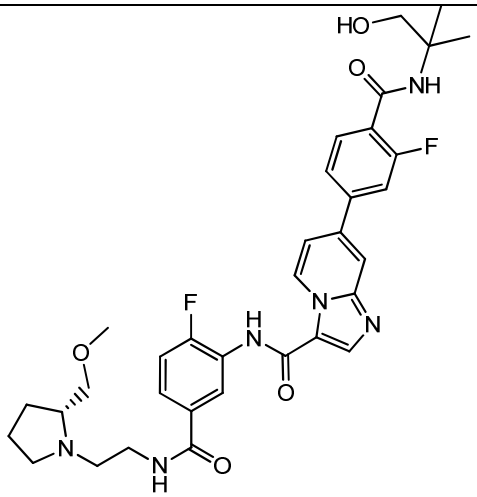
Ej.	Nombre Estructura	$[M+H]^+$/NMR
9.1	 (S)- N- (2- Fluoro- 5- (2- (2- (metoxi metil) pirrolidin- 1- il) etil carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.59 mins; MS m/z 520 [M+H]+; Método 2minLowpHv01

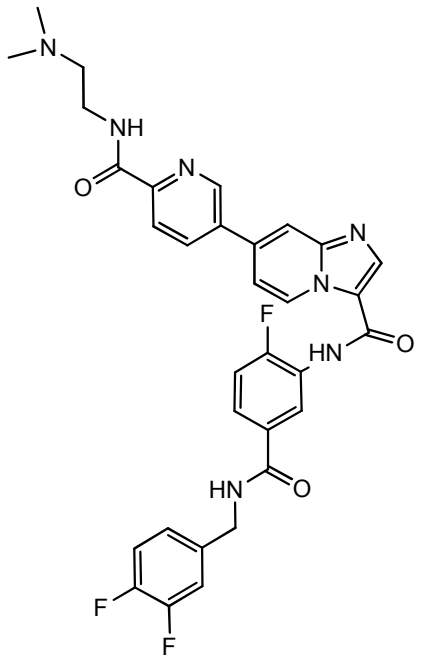
9.2	 N- (2- Fluoro- 5- ((2- (3- propilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 2.40mins: MS m/z 516.5[M+H]+ Método10minLowpHv01
9.3	 (R)- N- (2- Fluoro- 5- ((2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 0.57 mins; MS m/z 520/521 $[M+H]^+$; Método 2minLowpHv01

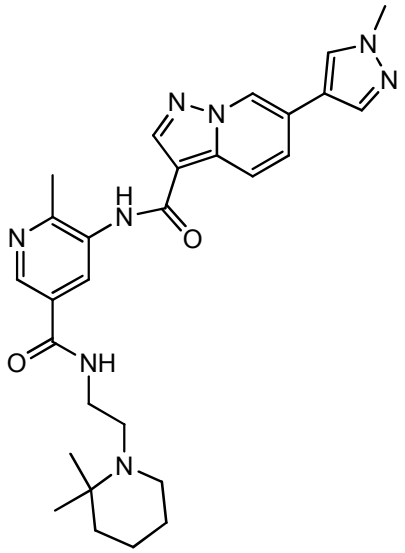
9.4	 N- (5- ((2- (3,5- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	Rt 2.36mins: MS m/z 516 [M+H]+ Método 10minLowpHv01
9.5	 Sal de hidrocloruro N- (2- fluoro- 5- ((2- (2,2,6,6- tetra metilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.81 mins; MS m/z 546.4 [M+H]+; Método 2minLowpH

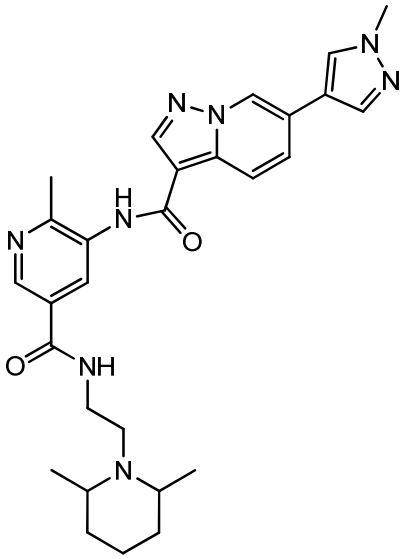
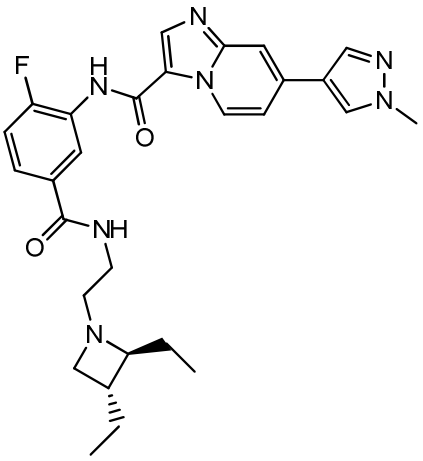
9.6	 Sal de hidrocloruro de N- (5- ((2- (tert-butil(metil)amino) etil) carbamoil)- 2-fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.75 mins; MS m/z 492.3 [M+H]+; Método2minLC_v003
9.7	 Sal de hidrocloruro de N- (5- ((2- (2,2-dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2-metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.59 mins; MS m/z 501/502/503 $\{M+H\}^+$; Método 2minLC_v003

9.8	 N- (5- ((2- (butil(etil)amino) etil) carbamoil)- 2- fluoro fenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((2- hidroxietil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 607/608 $\{M+H\}^+$; Método 2minLC_v003
9.9	 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- ((2- (3- propilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.79 mins; MS m/z 648.6 [M+H]+; Método 2minLowpH Int 6B y Int 8A

9.10	 N- (5- ((2- (3,3- dimetilmorfolino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 650.6 [M+H]+; Método 2minLowpH
9.11	 (R)- 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- ((2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.75 mins; MS m/z 648.7 [M+H]+; Método 2minLowpH

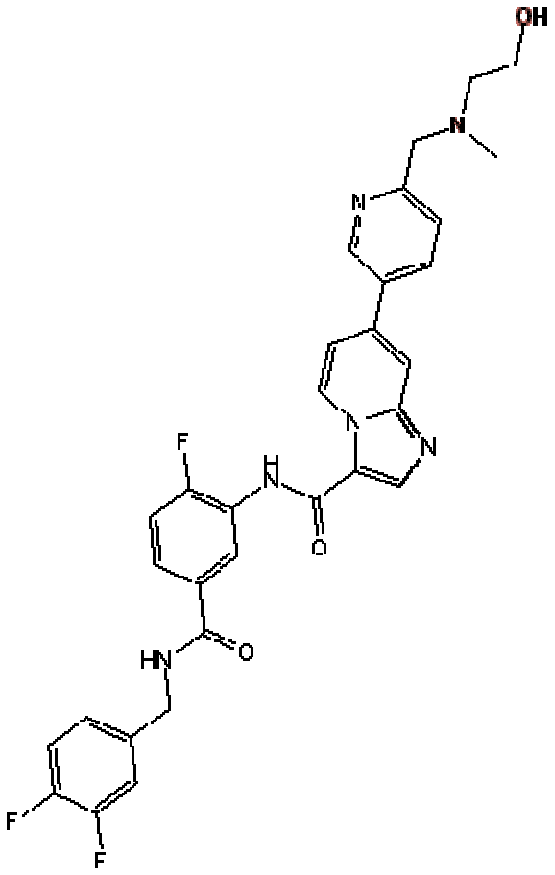
9.12	 N- (5- ((3,4- Difluorobenzil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((2- (dimetilamino) etil) carbamoil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 616.6 [M+H]+; Método 2minLowpH

9.13	 N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.66 mins; MS m/z 515.7 [M+H]+; Método 2minLowpH

9.14	 N- (5- ((2- (2,6- dimetil piperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida	LC- MS: Rt 0.62 mins; MS m/z 515.7 {M+H}+; Método 2minLC_v003
9.15	 N- (5- ((2- ((2S,3R)- 2,3- dietilazetidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LC- MS: Rt 0.66 mins; MS m/z 518.5 [M+H]+; Método 2minLowpHv01

Ejemplo 10.1:

N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - (((2- hidroxietil) (metil) amino) metil) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- formilpiridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

Una mezcla que comprende 7- bromo- N- (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 3A) (2.7 g, 5.36 mmol), 5 - (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il) picolinaldehido (1.375 g, 5.90 mmol) y carbonato de cesio (6.99 g, 21.46 mmol) en DME (30 ml) y agua (3 ml) se trató con aducto $PdCl_2$ (dppf).CH_2Cl_2(0.219 g, 0.268 mmol). La mezcla se colocó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 10% trifluoroetanol/$CHCl_3$. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y $NaHCO_3$ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH_3 al 0- 30% en MeOH/DCM proporcionó el producto del título;

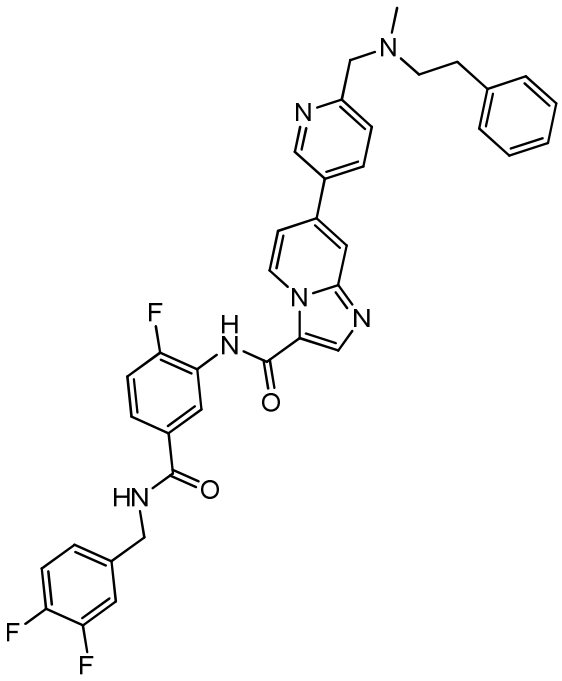
LC- MS: Rt 0.67 minutos; MS m/z 530/531 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Paso 2: N- (5 - (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - (((2- hidroxietil) (metil) amino) metil) piridin- 3- il) imidazo [1,2 - a] piridina- 3- carboxamida

Una suspensión deN- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- formilpiridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida (Paso 1) (100 mg, 0.189 mmol), 2 - (metilamino) etanol (70.9 mg, 0.944 mmol) y tamices molceular en EtOH (2 ml) se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con borohidruro de sodio (7.15 mg, 0.189 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se separó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y agua. La parte orgánica se separó, se lavó con $NaHCO_3$, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía preparativa eluyendo con 0,1% 25- 50% de TFA acetonitrilo/agua proporcionó fracciones que se combinaron y se diluyeron con $NaHCO_3$ y 5% trifluoroetanol/DCM. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraronal vacíopara proporcionar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOH/éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;
LC- MS: Rt 0.74 minutos; MS m/z 589/590/591 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Ejemplo 10.2

N- (5 - ((3,4- difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil) - 7 - (6 - ((metil (fenetil) amino) metil) piridin- 3- il) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

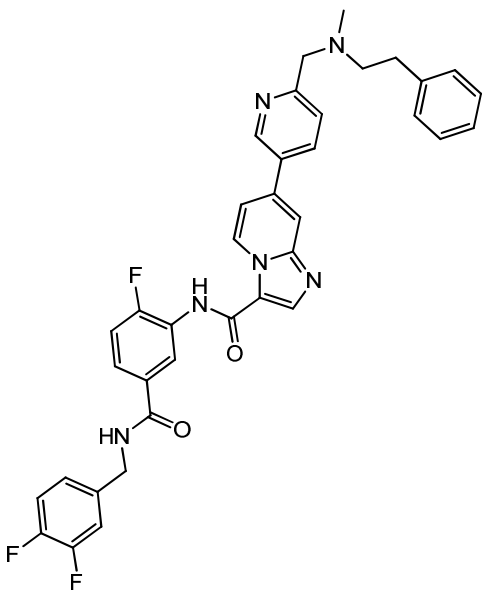
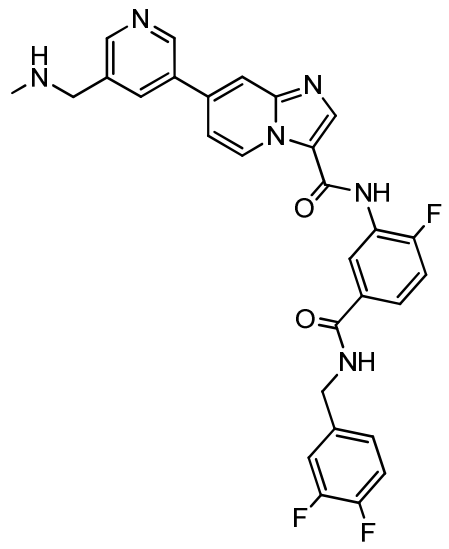


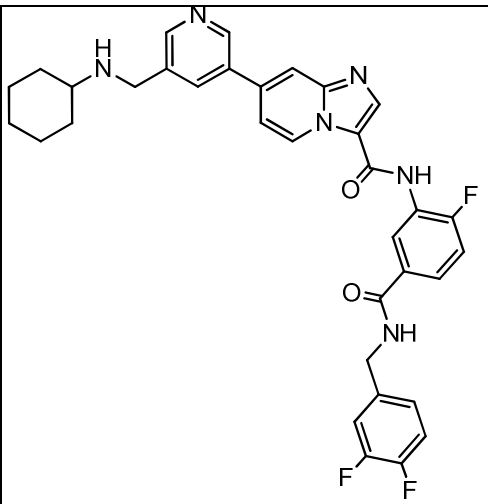
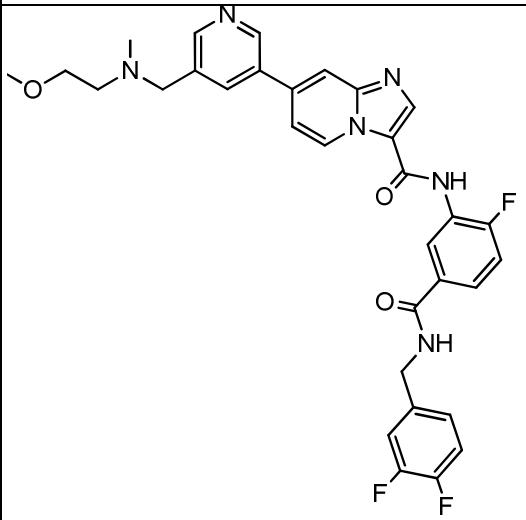
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 10.1 partir de la amina apropiada en el paso 2;
LC- MS: Rt 0.83 minutos; MS m/z 649/650 {M+H}+; 2minLC_v003 Método.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados (Tabla 5) se prepararon mediante un método similar al del ejemplo 10 a partir de los compuestos de inicio apropiados, las preparaciones de los mismos se describen en detalle en la sección "Preparación de intermedios".

Tabla 5

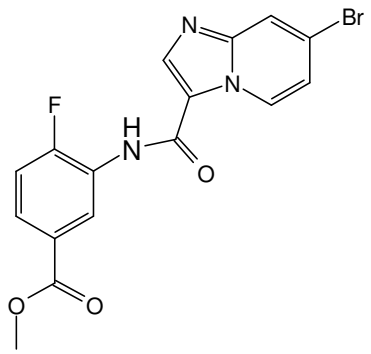
Ej.	**Nombre** **Estructura**	**$[M+H]^+$/RMN**

10.2	 N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((metil(fenetil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LC- MS: Rt 0.83 mins; MS m/z 649/650 {M+H}+; Método 2minLC_v003.
10.3	 N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((metilamino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.71 mins; MS m/z 544.5 [M+H]+; Método A

10.4	 7- (5- ((Ciclohexilamino)metil) piridin- 3- il)- N- (5- ((3,4- difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.80 mins; MS m/z 612.6 [M+H]+; Método A
10.5	 N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- metoxietil)(metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida	LCMS: Rt 0.74 mins; MS m/z 602.6 [M+H]+; Método A

Preparación de los intermedios

Intermedio 1A 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoato de metilo



Paso 1: (Z)- 2- cloro- 1- etoxi- 3- oxoprop- 1- en- 1- Olato de potasio

Una solución enfriada (°C) suspensión de 2- cloroacetato de etilo (17.47 ml, 163 mmol) y formiato de etilo (13.18 ml, 163 mmol) en éter (250 ml) se trató lentamente (durante 3 horas) con 2- metil- 2 –Olato de potasio (18.31 g, 163 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con éter y se secó (47 °C en un horno de vacío) para proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 8,95 (1H, s), 3,9 (2H, q), 1,1 (3H, t).

Paso 2: 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo

Una solución de 4- bromopiridin- 2- amina (10 g, 57.8 mmol) y potasio (Z)- 2- cloro- 1- etoxi- 3- oxoprop- 1- en- 1- Olato (paso 1) (23.4 g, 124 mmol) en etanol (200 ml) se enfrió a 5°C. Se añadió ácido sulfúrico (7.70 ml, 144 mmol) por goteo y la reacción se calentó a reflujo a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrío a temperatura ambiente y se añadió lentamente TEA (20.03 ml, 144 mmol) y se continuó el calentamiento a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el sólido se particionó entre EtOAc y HCl 2M acuoso. La capa acuosa se alcalinizó (NaOH, gránulos sólidos) y se extrajo usando EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título;

^{1}H RMN (400MHz, d_6- DMSO) δ 9,1 (1H, d), 8,3 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,4 (1H, d), 4,4 (2H, q), 1,4 (3H, t)

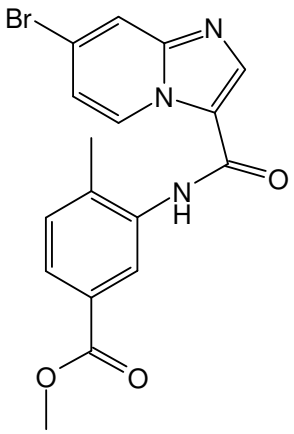
Paso 3: 7- Bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico

7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxilato de etilo (paso 2) (30.81 g, 114 mmol) en MeOH (172 ml) se trató con NaOH 2M (172 ml, 343 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 40 minutos.El disolvente volátil se eliminó al vacío y el producto crudo se trató consolución de bisulfato de sodio2M para ajustar el pH a 6- 7. El sólido resultante se recolectomediante filtraciónse añadió a agua (400 ml). La mezcla se agitó y se calentó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y se secó al vacío a 40 °C para proporcionar el producto del título;
LC- MS: Rt 0.59 minutos; MS m/z 243,1 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Paso 4: 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoato de metilo

Una mezcla que comprende 7- bromoimidazo [1,2- a] cloruro de piridina- 3- carboxílico (paso 3) (1.8 g, aproximadamente 7.47 mmol) y de tionilo (10 ml, 137 mmol) bajo N_2 se calentó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se añadió 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo (1.263 g, 7.47 mmol) (de pre- secado a 45 °C), seguido por piridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O. El sólido resultante se recogió mediante filtración. El filtrado se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío y se trituró con éter para proporcionar un sólido de color crema. Los sólidos se combinaron y se secaron a 45 °Cpara proporcionar el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0,97 minutos; MS m/z 392 {M+H}+; Método 2minLC_v003
1H RMN (400MHz, DMSO- d6) δ 10.3 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.6 (1H, s), 8.3 (1H, m), 8.2 (1H, s), 7.9 (1H, m), 7.5 (1H, t), 7.4 (1H, d), 3.9 (3H, s).

Intermedio1B 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- metilbenzoato de metilo



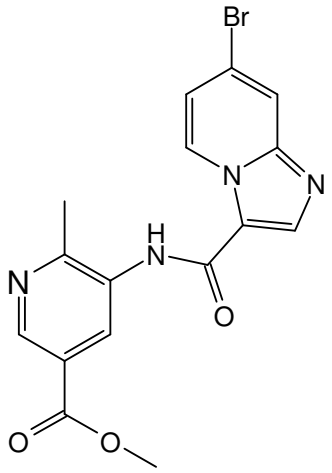
Una mezcla que comprende ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (Intermedio1A paso 3) (750 mg, 3,11 mmol) y cloruro de tionilo (5 ml, 68.5 mmol) bajo N_2 se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se añadió 3- amino- 4- metilbenzoato de metilo (514 mg, 3.11 mmol) (de pre-secado a 45°C), seguido por piridina (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, H_2O, se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 50- 100% en iso- hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido naranja;

LC- MS: Rt 0.94 minutos; MS m/z 390/391/392 {M+H}+; Método 2minLC_v003

1H RMN (400MHz, DMSO- d6) δ 10.0 (1H, s), 9.4 (1H, d), 8.6 (1H, s), 8.2 (1H, d), 8.0 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.5 (1H, d), 7.3 (1H, d), 3.9 (3H, s), 2.4 (3H, s).

Intermedio 1C

5 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 6- metilnicotinato de metilo



Paso 1: 2- cloro- 6- metil- 5- nitronicotinato de metilo

A una suspensión de ácido 6- metil- 5- nitro- 2- oxo- 1 ,2- dihidropiridina - 3- carboxílico (disponible comercialmente) (12.5 g, 63.1 mmol) en clorobenceno (210 ml) se añadió DMF (2.442 ml, 31.5 mmol) seguido por $POCl_3$ (23.52 ml, 252 mmol). La mezcla se calentó a 133 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se enfrió en un baño de hielo, se trató con MeOH (200 ml, 4944 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16hrs. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se particionó entre agua (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino de color rojo;

LC- MS: Rt 1.10 minutos; MS m/z 230.9 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Paso 2: 5- amino- 6- metilnicotinato de metilo

2- cloro- 6- metil- 5- nitronicotinato de metilo (paso 1) (6.9 g, 29.9 mmol) se añadió a una suspensión de formiato de amonio (18.87 g, 299 mmol) y Pd al 10% (carbón) (0.522 g, 0.491 mmol) en MeOH (330 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite ® (material de filtro) y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se trituró con EtOAc para proporcionar un sólido naranja. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0- 100% en iso- hexano, se obtuvo el producto del título.

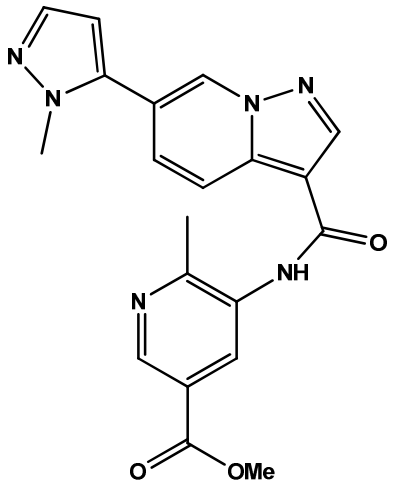
Paso 3: 5 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 6- metilnicotinato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (Intermedio 1A, paso 3) y 5- amino- 6- metilnicotinato de metilo (paso 2) de forma análoga al Intermedio 1A;

1H RMN (400MHz, d6- DMSO) δ 10.21 (1H, s), 9.40 (1H, J=7.4, d), 8.83 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.13 (1H, J=1.6, d), 7.35 (1H, J=2.0,7.4, dd), 3.89 (3H, s), 2.58 (3H, s)

Intermedio1D

6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido) nicotinato de metilo



Paso 1: 6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo

Una mezcla que comprende 6- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilatode etilo (1.5 g, 5.57 mmol), 1- metil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1, 3,2 - dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (1.218 g, 5.85 mmol), carbonato de cesio (7.26 g, 22.30 mmol) yaducto $PdCl_2$(dppf).CH_2Cl_2(91 mg, 0.111 mmol) en DME (10 ml) y agua (4.00 ml) se calentó utilizando radiación de microondas a 70 °C durante 1 h. se añadió adicional aducto $PdCl_2$ (dppf). CH_2Cl_2(91 mg, 0.111 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. se añadió1- metil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- 1 ,3,2- dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol (1.218 g, 5.85 mmol) y aducto $PdCl_2$(dppf). CH_2Cl_2(91 mg, 0.111 mmol) y se continuó el calentamiento a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con MeOH al 10% en EtOAc (200 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El sólido resultante se cargó sobre sílice y se purificó

mediante cromatografía eluyendo con EtOAc al 0 - 100% en iso- hexano para proporcionar el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.92 minutos; MS m/z 271.4 {M+H}+; Método 2minLowpH

Paso 2: ácido 6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico

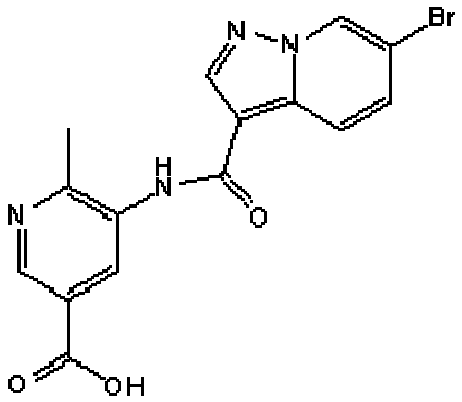
El compuesto del título se preparó a partir de 6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxilato de etilo de forma análoga alintermedio 1A paso 3;
LC- MS: Rt 0.72 minutos; MS m/z 243.3 {M+H}+; Método 2minLowpH

Paso 3: 6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido) nicotinato de metilo

Ácido 6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (paso 2) se disolvió en piridina (5 ml, 61.8 mmol) y 6- metilnicotinato (247 mg, 1.486 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml). La porción acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt (100 ml) y los extractos orgánicos combinados, se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se concentraronal vacíopara proporcionarun sólido amarillo. La purificación del sólido mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH_3 al 0 - 20% en MeOH/TBME proporcionó el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.83 minutos; MS m/z 391.3 {M+H}+; Método 2minLowpH

Intermedio 1E

Ácido 5 - (6- Bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)- 6- metilnicotínico

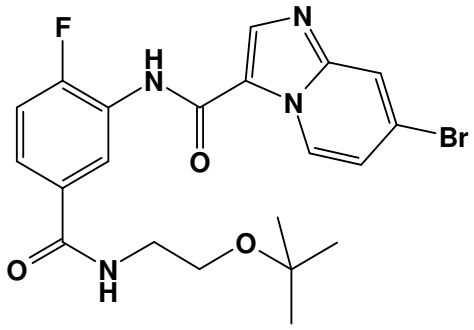


Una solución de 5 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 6- metilnicotinato de metilo (Intermedio 1C) (1 g, 2.57 mmol) e hidróxido de sodio (1.028 g, 25.7 mmol) en MeOH (20 mL) se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua. El pH se ajustó a pH 4 mediante adición de HCl 1 N y el sólido resultante se recolecto mediante filtración y se secó a 45 °C para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.82 minutos; MS m/z 376/377 {M+H}+; Método 2minLowpHv01

Intermedio 2A

7- bromo- N- (5 - (2- terc- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 3- amino- N- (2- terc- butoxietilo)- 4- fluorobenzamida

Una mezcla que comprende 2- terc- butoxietanamina (1.2 g, 5.12 mmol, 50% w/w) y 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo (0.866 g, 5.12 mmol) en THF (10 ml) se trató con TBD (0.713 g, 5.12 mmoles) y se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se particionó entre agua y EtOAc. La

porción orgánica se separó y se lavó con ácido cítricoacuoso al 10% (x 2), $NaHCO_3$ (acuoso saturado), salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc al 0- 100% en iso- hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite claro;

LC- MS: Rt 1.09 min; MS m/z 255 [M+H]+; Método 2minLC_v003

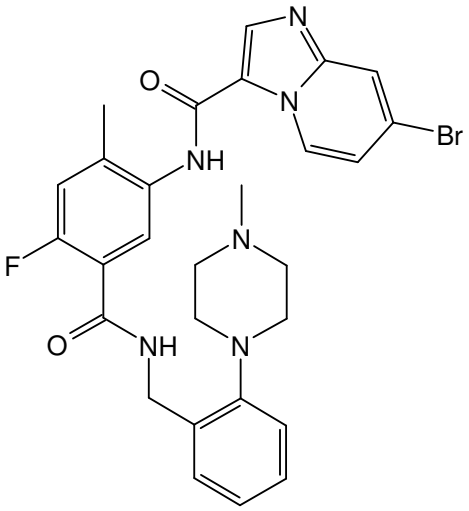
Paso 2: 7- bromo- N- (5 - (2- terc- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

Ácido 6- Bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (comercialmente disponible) (1.024 mg, 4.25 mmol) se suspendió en tolueno (30 ml) y cloruro de tionilo (1.550 ml, 21.23 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se trató con una solución de 3- amino- N- (2- terc- butoxietilo)- 4- fluorobenzamida (paso 1) (900 mg, 3.54 mmol) en piridina (10 ml). Se añadieron tamices molecularesla mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. En un matraz separado, ácido 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico 640 mg, 2.65 mmol) en tolueno (30 ml) se trató con cloruro de tionilo (0.969 ml, 13.27 mmol) a 110 °C durante 3 hrs. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo sólido se añadió a la mezcla de reacción en el matraz original. La agitación continuó durante 3 días. La mezcla se vertió en MeOH y la suspensión resultante se separó mediante filtración.El filtrado se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un sólido, que se trituró con MeOH paraproporcionar el producto. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (MeOH al 2%) y se lavó con agua. La parte orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido que se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.96 min; MS m/z 477 (479); 423 (421) [M+H]+; Método 2minLC_v003

Intermedio 2C

7- bromo- N- (4- fluoro- 2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: Ácido 2- fluoro- 4- metil- 5- nitrobenzoico

Ácido 2- fluoro- 4- metilbenzoico (1 g, 6.49 mmol) en H_2SO_4 (19 ml, 356 mmol) se enfrió a 0 °C en un baño de hielo agua salada y se trató por goteo con mezcla de H_2SO_4 (0.763 ml, 14.31 mmol) y ácido nítrico (0.65 ml, 14.54 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y se vertió en hielo/agua (200 ml) y se agitó durante una hora adicional. La suspensión resultante se recolectó mediante filtración, se secó al vacío y se recolectó en EtOH, se destilo azeotrópicamente a sequedad para proporcionar el compuesto del título.

Paso 2: Ácido 5- amino- 2- fluoro- 4- metilbenzoico

Ácido 2- fluoro- 4- metil- 5- nitrobenzoico (900 mg, 4.52 mmol) en MeOH (70 ml) se trató con formiato de amonio 1 (425 mg, 22.60 mmol) y Pd (carbono) (144 mg, 1.356 mmol). La mezcla se desgasificó completamente llenando nuevamente con nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de sílice y se lavó con MeOH. El filtrado se pasó a través de la resina SCX- 2(30 g 0.67 mmol/g) eluyendo con MeOH (250 ml), seguido por amoníaco 2M en MeOH (250 ml). Los lavados de amoníaco/MeOH se evapora a sequedad y el residuo crudo resultante se purificó mediante recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.53 minutos; MS m/z 170 {M+H}+; Método 10minLC_v003

Paso 3: 5- amino- 2- fluoro- 4- metil- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida

Una mezcla que comprende (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) fenil) metanamina (413 mg, 2.010 mmol) y ácido 5- amino- 2- fluoro- 4- metilbenzoico (paso 2) (340 mg, 2.010 mmol) en

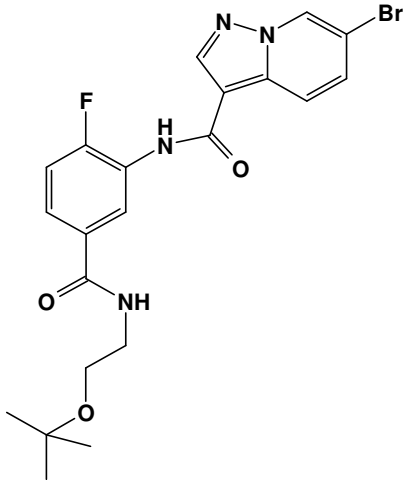
DMF (3 ml) se trató con DIPEA (0.351 ml, 2.010 mmol) seguido por HATU (764 mg, 2.010 mmol) y se agitó a 25 °C durante 24 hrs. La mezcla se particionó entre agua y EtOAc. La porción orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, 0.5 M LiCl y salmuera (cada unaretro-extraída con EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite de color rosa. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0 - 20% en DCM proporcionó el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.73 minutos; MS m/z 357 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Paso 4: 7- bromo- N- (4- fluoro- 2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de 5- amino- 2- fluoro- 4- metil- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida (paso 3) de forma análoga a 7- bromo- N- (5 - (2- terc- butoxetilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida (intermedio 2a paso 2);
LC- MS: Rt 0.91 minutos; MS m/z 579.4/582.4 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Intermedio 2D

6- bromo- N- (5 - (2- terc- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida

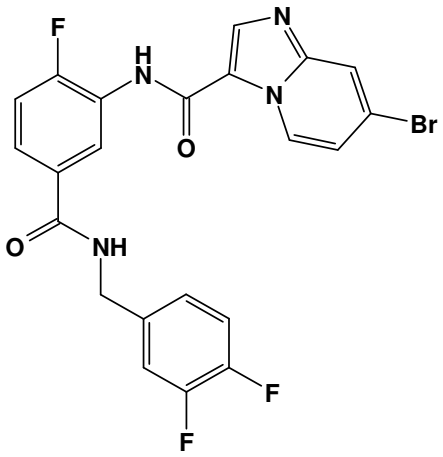


El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio2A mediante la sustitución del ácido 6- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (paso 2) con ácido 6- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (comercialmente está disponible);

LC- MS: Rt 1.13 minutos; MS m/z 477.1 {M+H}+; 2minLC_v003 Método.

Intermedio 3A

7- bromo- N- (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



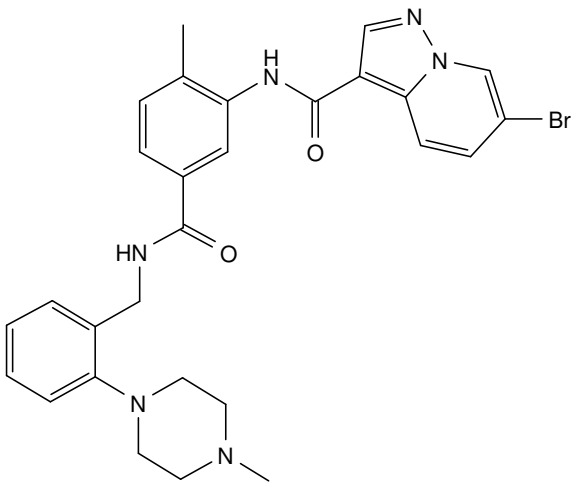
Paso 1: 3- amino- N- (3,4- difluorobencilo)- 4- fluorobenzamida

Una mezcla que comprende 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo (2 g, 1.82 mmol), (3,4- difluorofenil) metanamina (2.54 g, 17.74 mmol) y TBD (1.646 g, 11.82 mmol) en THF (39.4 ml) se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NH_3al 0- 20% en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título.

Paso 2: 7- bromo- N- (5 - (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

Una mezcla que comprende ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (Intermedio1A paso 3) (1.4 g, 5.81 mmol) y cloruro de tionilo (8.48 ml, 116 mmol) se calentó a 100 °C durante 1.5 horas. La mezcla se concentró al vacío. 3- amino- N- (3,4- difluorobencilo)- 4- fluorobenzamida (paso 1) (1.4 g, 5.00 mmol) y piridina (16.65 ml) y se añadió la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc y MeOH y la mezcla se filtró. El sólido blanco se secó para proporcionar el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.74 minutos; MS m/z 503 {M+H}+; Método 2minLC_30_v003

Intermedio 4A 6- bromo- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 3- amino- 4- metil- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida

Una solución de 3- amino- 4- metilbenzoato de metilo (comercialmente disponible) (1.609 g, 9.74 mmol), TBD (2,3,4,6,7,8- hexahidro- 1H- pirimido [1,2- a] pirimidina) (0.678 g, 4.87 mmol) y (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) fenil) metanamina (disponible comercialmente) (2 g, 9.74 mmol) en tolueno (30 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y agua. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de 2M NH_3 al 0- 20% en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: RT 0.64- 0.8 minutos; MS m/z 339 {M+H}+; Método 2minLC_v003

^{1}H RMN (400MHz, DMSO- d_6) d 8,6 (1H, t), 7,25 - 6,95 (7H, m), 5,0 (2H, s), 4,5 (2H, d), 2,9 (4H, m), (4H, m), 2,2 (3H, s), 2,1 (3H, s).

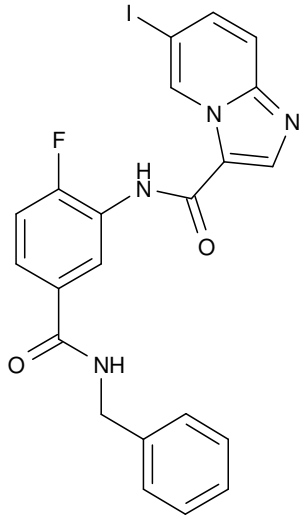
Paso 2: 6- bromo- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida

Una mezcla que comprende ácido 6- bromopirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxílico (comercialmente disponible) (196 mg, 0.813 mmol) y cloruro de tionilo (2 ml, 27.4 mmol) se calentó a 60 °C durante 1 hora y se concentró al vacío. A esto se añadió 3- amino- 4- metil- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida (paso 1) (220 mg, 0.651 mmol) y piridina (5 ml). La reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó

con MeOH al 10% en EtOAc y se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, salmuera y se concentró al vacío. El producto crudo se purificómediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 2M NHal 0- 20% en MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título;
LC- MS: Rt 0.95 minutos; MS m/z 561/563/564 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Intermedio 4B

N- (5 - (bencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- iodoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: Ácido 6- yodoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 5- yodopiridin- 2- amina de manera análoga al ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (Intermedio paso 1A y 2 paso 3);
LC- MS: Rt 1.07 min; MS m/z 317 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Paso 2: 3- amino- N- bencil- 4- fluorobenzamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo, bencilamina y 2,3,4,6,7,8- hexahidro- 1H- pirimido [1,2- a] pirimidina de manera análoga al 3- amino- 4- metil- N- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencil) benzamida (Intermedio 4A, paso 1);
^{1}H RMN (400MHz, DMSO- d6) δ 8,9 (1H, t), 7.4 a 7.2 (6H, m), 7,0 (2H, d), 5,3 (2H, s), 4,5 (2H, d).

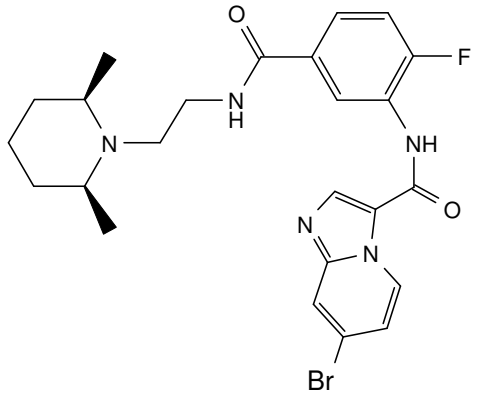
Paso 3: N- (5 - (bencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- iodoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 6- yodoimidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxílico (paso 1) y 3- amino- N- bencil- 4 fluorobenzamida (paso 2) de forma análoga a 6- bromo- N- (2- metil- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a] piridina- 3- carboxamida (Intermedio 4A);

LC- MS: Rt 0.99 minutos; MS m/z 515/516/517 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Intermedio 4C

7- Bromo- N- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 3- amino- N- (2 - (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etil)- 4- fluorobenzamida

Una mezcla que comprende 2 - (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) de cloruro de etanaminio (4 g, 20.75 mmol) y 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo (3.51 g, 20.75 mmol) en THF (50 ml) se trató con TBD (2.89 g, 20.75 mmol) y se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se añadióuna porción adicional de 3- amino- 4- fluoro benzoato de metilo (1 g) y TBD (0.5 g) y se continuó el calentamiento durante 24 horas. La mezcla resultante se particionó entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo y una vez con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se evaporaron a sequedad. La purificación del residuo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 20% en DCM proporcionó el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.71 minutos; MS m/z 294 {M+H}+; 2minLC_v003 Método.

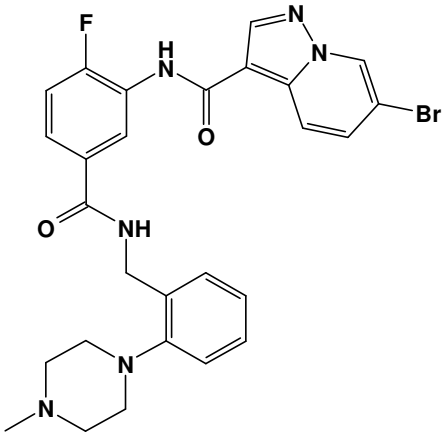
Paso 2: 7- Bromo- N- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

Ácido 7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (Intermedio1A paso 3) (1.150 g, 4.77 mmol) se suspendió en tolueno (10 ml) y se trató con cloruro de tionilo (1.045 ml, 14.32 mmol). La mezcla permaneció a 100 ° C durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el sólido se añadió a una solución agitada de 3- amino- N- (2 - (2,6- cis- dimetil piperidin- 1- il) etil)- 4- fluorobenzamida (1.4 g, 4.77 mmol) en piridina seca (5 ml) que contiene tamices moleculares secados en horno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 20% en DCM proporcionó el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.82 minutos; MS m/z 516 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Intermedio 4D

6- bromo- N- (2- fluoro- 5- (2 - (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamida

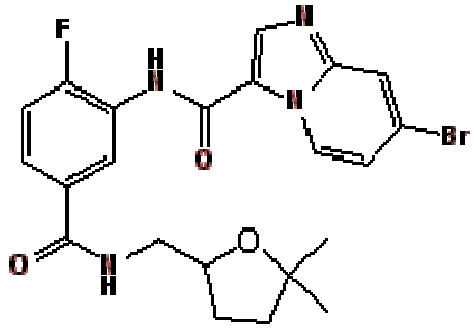


El compuesto del título se preparó de manera análoga al Interemdiate 4A de los compuestos de inició apropiados;

LC- MS: Rt 0.95 minutos; MS m/z 565/568/569 {M+H}+; Método 2minLC_v003

Intermedio4E

7- bromo- N- (5 - ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamida



Paso 1: 5 - (azidometil) - 2,2- dimetiltetrahidrofuran

5 - (bromometil) - 2,2- dimetiltetrahidrofuran (36 g, 186 mmol) en DMF (300 ml) se trató con azida de sodio sólido (12.73 g, 196 mmol) y se calentó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se particionó entre agua (1.5 L) y éter (2 x 500 ml). La capa de éter se separó y se lavó con (0.5 M) LiCl (500 ml), se secó $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título;

Paso 2: (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanamina

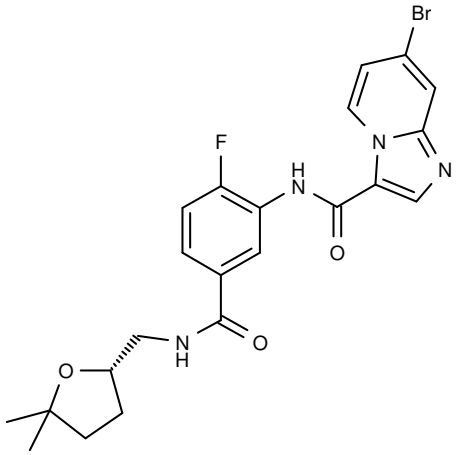
5 - (azidometil) - 2,2- dimetiltetrahidrofuran (22 g, 142 mmol) en THF (500 ml) se trató con trifenilfosfina (39.0 g, 149 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió agua (50.0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla se pasó a través de resina Isolute® SCX- 2 (200g 0.67 mmol /g) eluyendo con MeOH (500 ml), DMSO (100 ml), MeOH al 20%: DCM (500 ml), MeOH (500 ml), seguido 7M amoníaco en MeOH (500 ml). La capa de amoníaco se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título.
LC- MS: Rt 0.63 minutos; MS m/z 243 [M+H]+; Método 2minLC_v002_low masa

Paso 3- 4: 7- Bromo- N- (5- ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanamina (paso 2) y 3- metil- 4- amino- fluorobenzoato de manera análoga al intermedio 4A pasos 1 y 2;
LC- MS: Rt 0.96 min; MS m/z 491 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Intermedio4F

{5 - [((S) - 5,5- dimetil- tetrahidro- furano- 2- ilmetil)- carbamoil]- 2- fluoro- fenil}- amida del ácido 7- bromo- imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico

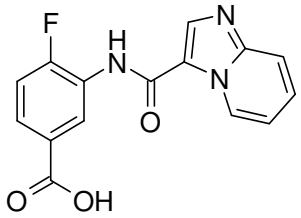


El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio4E mediante la sustitución de (5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanamina (paso 3) con (S) - (5,5- hidrofurano dimetiltetra- 2- il)metanamina;

LCMS Rt 0.87 minutos; MS m/z 491/492 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Intermedio5A

Ácido 4- fluoro- 3- (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) benzoico



Paso 1: cloruro de imidazo [1,2- a] piridina- 3- carbonilo

Una suspensión de ácido imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxílico (5.270 g, 32.5 mmol) en DCM (200 ml) se trató con cloruro de oxalilo (3.13 ml, 35.8 mmol) seguido por la adición de DMF (0.252 ml, 3.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacíopara proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (1H, d), 8,77 (1H, s), 7,99 (2H, m), 7,56 (1H, t).

Paso 2: 4- fluoro- 3- (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) benzoato de metilo

Una solución de 3- amino- 4- fluorobenzoato de metilo (5 g, 29.6 mmol) en piridina (200 ml) se trató con HCl de cloruro imidazo [1,2- a] piridina- 3- carbonilo (paso 1) (6.43 g, 29.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se vertió en agua (30 ml) yse observó una pequeña exotermia. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado resultante se filtró y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC- MS: Rt 0.81 minutos; MS m/z 314,2 {M+H}+; Método 2minLC_v003

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ 10.30 (1H, s), 9.44 (1H, d), 8.63 (1H s), 8.34 (1H, dd), 7.83 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.54 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.20 (1H, t), 3.90 (3H, s).

Paso 3: ácido 4- fluoro- 3- (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) benzoico

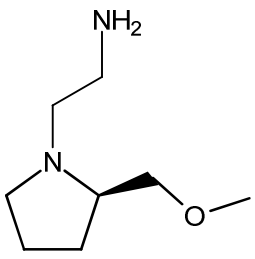
Una suspensión de 4- fluoro- 3- (imidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) benzoato de metilo (paso 1) (7.2 g, 22.98 mmol) en agua (30 ml), THF (45.0 ml) y se MeOH (15.00 ml) se trató conmonohidratado hidróxido de litio (4.82 g, 115 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío para separar el THF y MeOH. La mezcla resultante se acidificó con HCl 2 M para proporcionar un sólido que se recolectó mediante filtración y se lavó con éter (3 x). El sólido blanco se secó en el horno de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

LC- MS: Rt 0.71 minutos; MS m/z 300,2 {M+H}+; Método 2minLC_v003

1H RMN (400 MHz, DMSO- d6) δ 13.21 (1H, br s), 10.68 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.47 (2H, m).

Intermedio 6A

(S) - 2 - (2 - (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etanamina



Paso 1: 2 - (2 - (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etilcarbamato de (S)- terc- butilo

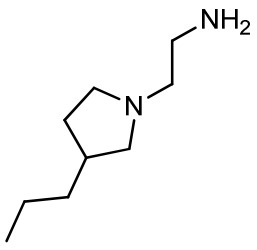
Una suspensión que comprende (S) - 2 - (metoximetil) pirrolidina (1 g, 8.68 mmol), terc-butil- 2- bromoetilcarbamato (1.946 g, 8.68 mmol), trietilamina (1.210 ml, 8.68 mmol) y carbonato de potasio (1.200 g, 8.68 mmoles) en MeCN (10 ml) se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla resultante se filtró y se lavó con MeCN. La purificación del producto crudo mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con MeOH al 0- 5% en DCM proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro;
1H RMN (400MHz), DMSO- d6) δ 3.3 (1H, s), 3.25 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.0 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.3 (1H, m), 2.15 (1H, q), 1.8 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.45 (1H, m), 1.4 (9H, s).

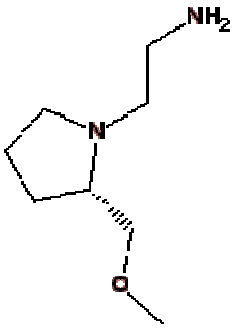
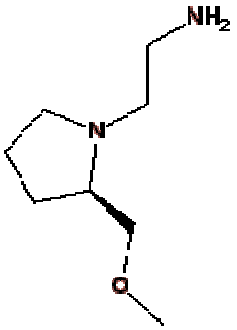
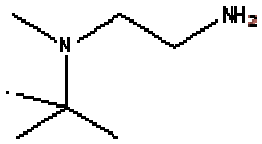
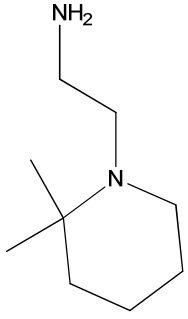
Paso 2: (S) - 2 - (2 - (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etanamina

Una solución de 2 - (2 - (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etilcarbamato(S)- terc- butilo (paso 1) (1,89 g, 7.32 mmol) y en MeOH (5 ml) y se trató con HCl 2 M en MeOH (10 equivalentes) a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se eliminó al vacíopara proporcionar el compuesto del título;
1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).

Los intermedios de lasiguiente tabla (Tabla 6) se prepararon mediante un método similar a aquel delintermedio6A de los compuestos de inicio apropiados comercialmente disponibles.

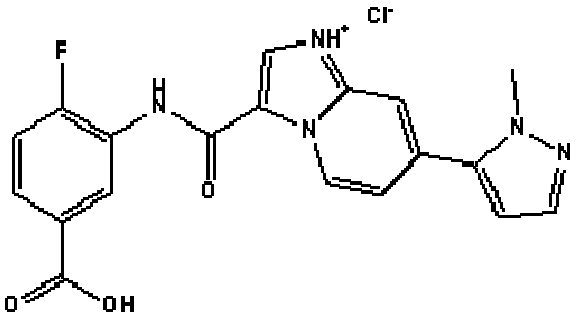
Tabla 6

Int.	**Estructura**	**Nombre**	**[M+H]⁺/RMN**
6B		2- (3- propilpirrolidin- 1- il) etanamina	1H RMN (400MHz, MeOD)δ 3.5 (2H, t), 2.9 (1H, t), 2.75 (3H, m), 2.55 (1H, m), 2 (3H, m), 1.4 (4H, m), 1 (3H, t)

6C		(S)- 2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etanamina	1H RMN (400MHz, CDCl3) δ 3.4 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.5 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, q), 1.9 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).
6C		(R)- 2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etanamina	1H RMN (400MHz, CDCl3) δ 3.45 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (2H, m), 2.6 (1H, m), 2.5 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.2 (1H, m), 0.8 (1H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (1H, m).
6D		trifluoro acetatode (2- (tert- butil(metil) amino) etanamina	H RMN (400MHz), DMSO) δ 8.15 (3H, br), 3.60 (1H, m), 3.30 (2H, m), 3.07 (1H, m), 2.76 (3H, s), 1.34 (9H, s),
6E		2- (2,2- dimetilpiperidin- 1- il) etanamina	1H RMN (400MHz), CD3OD) δ 3.75- 3.42 (4H, m), 3.17 (2H, m), 1.87 (4H, m), 1.70 (2H, m), 1.55- 0.82 (6H, m),

7A Intermedio

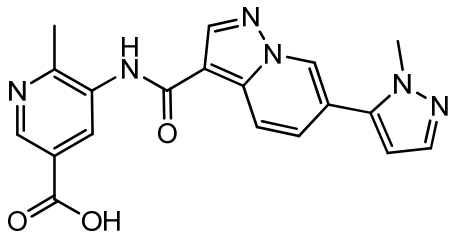
Clorurode 3 - (5- carboxi- 2- fluorofenilcarbamoil) - 7 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo [1,2- a] piridin- 1- io



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)nicotínico (Ejemplo 9.0paso 2) de 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoato de metilo (Intermedio 1A) y 1- metil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- [1 , 3,2] dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol seguida de hidrólisis del éster metílico resultante utilizando hidróxido de sodio;
LC- MS: Rt 0.77 min; MS m/z 380 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Intermedio7B

Ácido 6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)nicotínico

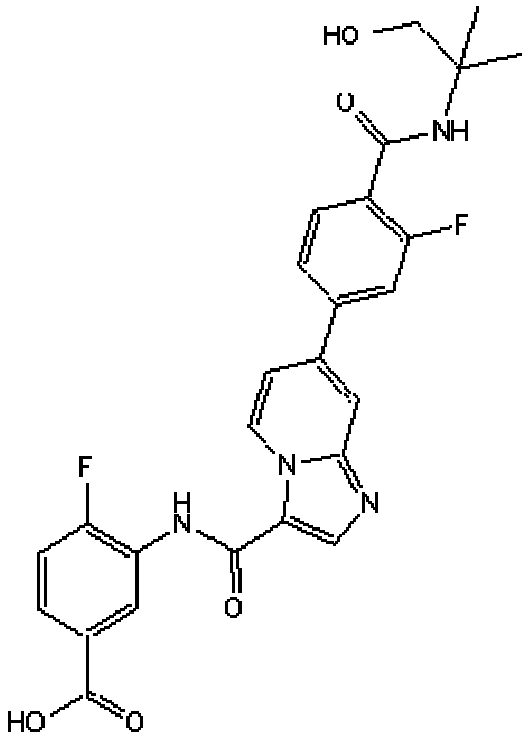


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ácido 6- metil- 5- (6 - (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo [1,5- a] piridina- 3- carboxamido)nicotínico (Ejemplo 9.0 paso 2) a

partir del Intermedio 1C y 1- metil- 5- (4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2] dioxaborolan- 2- il)- 1H- pirazol seguida de hidrólisis del éster metílico resultante utilizando hidróxido de sodio;
LC- MS: Rt 0.69 minutos; MS m/z 377/378 [M+H]+; Método 2minLC_v003

Intermedio 8A

Ácido 4- Fluoro- 3- (7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamido) benzoico



Pasos 1 y 2: 7- (3- Fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

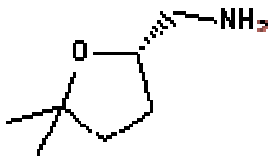
El compuesto del título demanera análoga al ejemplo 9.0 los pasos 2 y 3 del (1) Intermedio 1A y ácido 4- borono- 2- fluorobenzoicode manera análoga al ejemplo 9 paso 2; Ácido (2) 4 - (3 - (5- carboxi- 2- fluorofenilcarbamoil) imidazo [1,2- a] piridin- 7- il)- 2- fluorobenzoico (paso 1) y 2- amino- 2- metil 1- ol;
LC- MS: Rt 0.91 minutos; MS m/z 580,4 [M+H]+; Método 2minLowpHv01

Paso 2: ácido 4- Fluoro- 3- (7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamido) benzoico

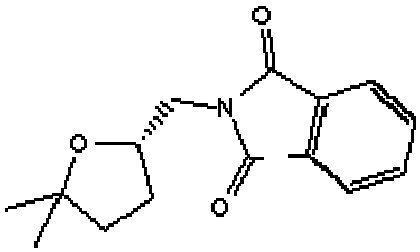
7- (3- Fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida(Paso 1) (590 mg, 1.129 mmol) en 1,2- dimetoxietano (10 ml) y agua (10.00 ml) se trató con hidróxido de sodio (181 mg, 4.52 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH de la mezcla se ajustó a pH 5 con HCl 2M (2.2 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo resultante se trituró con agua para proporcionar el compuesto del título; LCMS: Rt 0.92 minutos; MS m/z 509.4 [M+H]+; Método 2minLowpH

Intermedio 9A

(S) - (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanamina



Paso 1: (S) - 2 - ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metil) isoindolina- 1 ,3- diona



A una solución agitada de (S) - (5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanol (14 g, 108 mmol) y PPh_3 (33.8 g, mmol 129) en THF (140 ml) bajo N_2 se añadió ftalimida (17.40 g, 118 mmol) para proporcionar una suspensión. La mezcla se enfrío a 8 °C y se añadióDIAD (27.2 ml, 140 mmol) por goteo durante 30 minutos de manteniendo la temperatura interna T <10 °C. La suspensión blanca resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía sobre

sílice eluyendo con EtOAc al 0- 20% / iso- hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino blanco;
LC- MS: Rt 1.02 min; MS m/z 260 [M+H]+; Método 2minLowpH

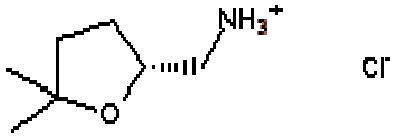
Paso 2: (S) - (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanamina

Una solución de (S) - 2 - ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metil) isoindolina- 1 ,3- diona (paso 1) (21.9 g, 84 mmol) en EtOH (440 ml) se agitó a 60 °C bajo N_2 y hidrato de hidrazina (4.51 ml, 93 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió HCl 2M (60 ml) por goteo para ajustar el pH a pH 1. La pasta aguada se filtró lavando con EtOH (50 ml) y el filtrado se concentró al vacío hasta un volumen de aproximadamente 50 ml.

La mezcla se filtró y se lavó a través de TBME (20 ml) y agua (20 ml). El filtrado se lavó con TBME (100 ml) y la fase orgánica se extrajo con HCl 2M (50 ml). Las capas acuosas ácidas se reunieron y se basificaron a pH 10 con NaOH 2M (~ 70 ml). Esta mezcla se extrajo con TBME (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron. Se añadió lentamente 4M HCl en dioxano (21 ml, 84 mmol) y la solución resultante se concentró luego al vacíopara proporcionar un aceite amarillo. El aceite se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido;
LC- MS: Rt 0.57 min; MS m/z 164.1 [M+H]+; Método 2minLowpH

Intermedio 9B

Cloruro de (R) - (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanaminio



Paso 1: 4- metilbencenosulfonato de(R) - (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metilo

(R) - (5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metanol [véase Bol. Chem. Soc. Japón vol. 45, No. 3, pp 916- 921, 1972 J Yoshimura et.al P921) (6,7 g, 51,5 mmol) en piridina (50 ml) se trató con tosil-Cl (9.81 g, 51,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 72hrs. El disolvente se

eliminopor evaporación y destilación azeotrópica con tolueno. La mezcla se particionó luego entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite oscuro de4- metilbencenosulfonato de (R) - (5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metilo; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7,85 (2H, d), 7,36 (2H, d), 4,17 (1H, m), 3,98 (2H, d), 2,47 (3H, s), 2,07 (1H, m), 1,85- 1,70 (3H, m) , 1,18 (6H, s).

Paso 2: (R) - 5 - (azidometil) - 2,2- dimetiltetrahidrofurano

4- metilbencenosulfonato de (R) - (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il) metilo(paso 1) (12.8 g, 45.0 mmol) en DMF (50 ml) se trató con azida de sodio (3.80 g, 58.5 mmol) a temperatura ambiente durante la noche después se calentó a 70 °C durante 3 horas. La azida sódica (3.80 g, 58.5 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyo con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con cloruro de litio 0.5 M en agua y las capas orgánicas se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título;
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ 4,17 (1H, m), 3,49 (1H, dd), 3,20 (1H, dd), 2,05 (1H, m), 1,85-1,75 (3H, m), 1,30 (3H, s) 1,23 (3H, s)

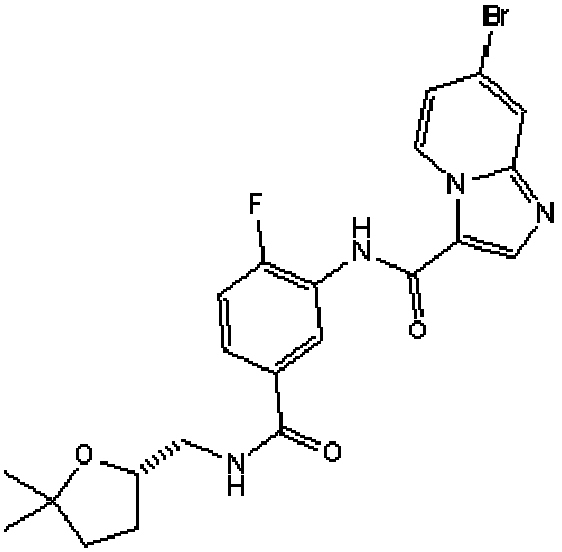
Paso 3: Cloruro de (R) - (5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metanaminio

(R) - 5 - (azidometil) - 2,2- dimetiltetrahidrofurano (paso 2) (6.98 g, 45 mmol) en tetrahidrofurano (175 ml) y agua (35.0 ml) se trató con trifenilfosfina (12.98 g, 495 mmol) y agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos después se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió resina Isolute ® SCX sólida y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La resina SCX- 2 se lavó con amoníaco 7M en MeOH (1 L). La capa de amoníaco se evaporó a sequedad con un baño de agua fría y vacío> 80 mbar. El residuo aceitoso se trató con HCl 2N (acuoso) y el precipitado sólido se separó mediante filtración. La porción acuosa se lavó con acetato de etilo y DCM (conteniendo trifluoroetanol al 10%). La capa acuosa se basificó mediante la adición de NaOH 2N (acuoso) y se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se trató con exceso de HCl en dioxano antes de ser evaporada a sequedad para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 MHz, MeOD) □ 4,17 (1H, m), 3,09 (1H, dd), 2,87 (1H, dd), 2,19 (1H, m), 1,95-1,70 (3H, m), 1,31 (3H, s), 1,27 (3H, s).

Intermedio 9C

(S)- 7- Bromo- N- (5- ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida

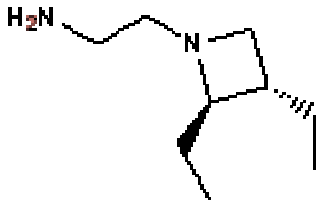


El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de (R) - (5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il) de metanaminio (Intermedio 9B) y ácido 3 - (7- Bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido) - 4 - fluoro benzoico (preparado por hidrólisis de 3 - (7- bromoimidazo [1,2- a] piridina- 3- carboxamido)- 4- fluorobenzoato de metilo (Intermedio 1A) utilizando NaOH) de manera análoga al Ejemplo7,4 paso 1;

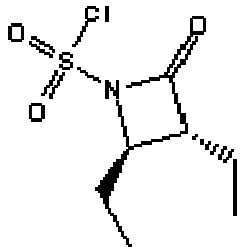
LC- MS: Rt 0.97 minutos; MS m/z 489/491.2 {M+H}+; Método 2minLowpH

Intermedio 9D:

2 - ((2RS, 3SR) - 2,3- Dietilazetidin- 1- il) etanamina



Paso 1: cloruro de (2RS, 3RS) - 2,3- dietil- 4- oxoazetidine- 1- sulfonilo



Clorosulfonilisocianato (5.17 ml, 59.4 mmol) en DCM (12 ml) se agitó a 25 °C y se trató por goteo con (E)- hex 3- eno (7.39 ml, 59.4 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se calentó durante 6 horas a 40 °C antes de ser vertida sobre hielo. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (x1), se secaron $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 (1H, dt), 3,09 (1H, dt), 2,21 (1H, m), 1,85 (3H, m), 1,11 (3H, t), 1,05 (3H, t) .

Paso 2: (3RS, 4RS) - 3,4- Dietilazetidin- 2- ona

Cloruro de (2RS, 3RS) - 2,3- dietil- 4- oxoazetidina- 1- sulfonilo (paso 1) (3.2 g, 14.18 mmol) en acetona (7 ml) se trató con tiofenol (2.92 ml, 28.4 mmol) y se enfrió a - 30 °C. La piridina (1.376 ml, 17.01 mmol) en acetona (2.55 ml) se añadió por goteo durante 30 minutos, manteniendo la temperatura alrededor de - 30 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió lentamente agua (10 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se extrajo con éter dietílico (5 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se evaporó a sequedad (2.3 g de aceite incoloro). La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con iso-hexano, seguido por éter dietílico proporcionó el compuesto del título;

^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) d 3,36 (1H, dt), 2,71 (1H, dt), 1,81 (1H, m), 1,72- 1,55 (3H, m), 1,03 (3H, t), 0,95 (3H, t).

Paso 3: 2 - ((2RS, 3RS) - 2,3- dietil- 4- oxoazetidin- 1- il) acetonitrilo

(3RS, 4RS) - 3,4- dietilazetidin- 2- ona (paso 2) (100 mg, 0.786 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a - 78 °C y se trató con litio bis(trimetilsilil)amida (0.786 ml, 0.786 mmol) [1 M en THF]. La solución se dejó calentar a 0 °C, luego se volvió a enfriar a 0 °C antes de añadir bromoacetonitrilo (0.060 ml, 0.865 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido cítrico acuoso al10% (30 ml) y la mezcla se extrajo con éter (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. La purificación mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con Et_2O al 0- 100% en iso- hexano proporcionó el compuesto del título;

1H RMN (400 MHz, CDCl3)□ 4,21 (1H, d), 3,99 (1H, d), 3,32 (1H, dt), 2,71 (1H, dt), 1,81 (1H, m), 1,72- 1,55 (3H, m), 1,03 (3H, t) , 0,95 (3H, t).

Paso 4: Hidrocloruro de 2 - ((2RS, 3SR) - 2,3- Dietilazetidin- 1- il) etanamina

Se añadió $AlCl_3$ (3.37 g, 25.3 mmol) en éter seco (140 ml) a una suspensión agitada de 1M $LAlH_4$ en éter (25.3 ml, 25.3 mmol) en éter (140 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se transfirió mediante una cánula en una solución de 2 - ((2RS, 3RS) - 2,3- dietil- 4- oxoazetidin- 1- il) acetonitrilo (paso 3) (1.4 g, 8.42 mmol) en éter seco (50 ml). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió sal Rochelle (50 ml acuosa). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. La capa acuosa se separó y la capa de éter se retuvo. La capa acuosa se agitó con 10% trifluoroetanol/DCM (250 ml) durante 3 horas después se separaron las capas y la acuosa se agitó adicionalmente con un 10% trifluoroetanol/DCM {250 ml} durante 2hrs más. La fase acuosa restante se extrajo con 10% trifluoroetanol/DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se trataron con HCl 1M en metanol y se concentró al vacíopara proporcionar el compuesto del título;

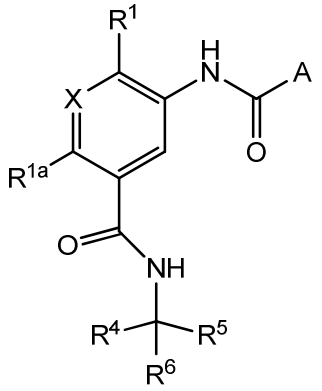
1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4,55 (1H, dd), 4,33 (1H, t), 4,12 (1H, dd), 3,87 (1H, m), 3,72-3,46 (3H, m), 2,56 (1H, m), 2,16- 1,91 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,05 (3H, t), 0,90 (3H, t).

A partir de lo anterior se apreciará que, aunque realizaciones específicas de la invención se han descrito en la presente para propósitos de ilustración, varias modificaciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones anexas.

5

REIVINDICACIONES

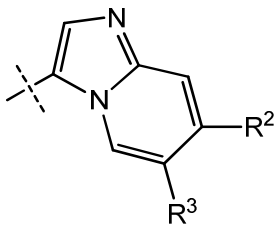
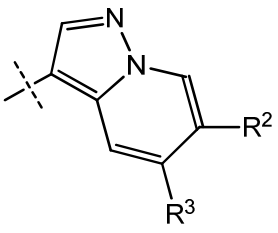
1. Un compuesto representado por la Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

A es  ó  ;

R^1 es C_1- C_4 alquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno; CN; ó halógeno;

R^{1a} es H, halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

X es N ó CH;

R^2 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a ;

R^3 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11}, ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a ;

cada Z^a es independientemente OH; (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{19a}, - $NR^{19a}R^{21a}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{18a}C(O)R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{19a}R^{21a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)OR^{18a}$; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; ó –O- (heterociclilo de 4 a 6 miembros); en donde el (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo, O- C_6 arilo, - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros y –O- (heterociclilo de 4 a 6 miembros) son cada uno opcionalmente sustituidos por OH, halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^4 es H;

R^5 es H, C_1- C_4 alquilo o C_1- C_4 haloalquilo;

R^6 se selecciona a partir de C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_8 haloalquilo; - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo; C_1- C_8alcoxilo opcionalmente sustituido por uno ó más átomos de halógeno; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo; y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

cada Z se selecciona independientemente a partir de (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; O- C_6 arilo; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_6 alcoxilo, CN ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más - $NR^{19}R^{21}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{19}R^{21}$; (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19}$; CN; halógeno y (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; y en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o

más halógeno, C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo y C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^9 y R^{11} son cada uno independientemente seleccionados a partir de H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6 cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; y (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3- a 14- miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) C_1- C_6 alquilo; ó

R^9 y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo, heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo;

R^{15} se selecciona a partir de H; C_1- C_8 alquilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; (- C_1- C_4alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el C_3- C_{10} cicloalquilo, (- C_1- C_4alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- grupo heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

R^{18a} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo,- $NR^{22}R^{23,}$, u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3- a 14- miembros opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1-

C_6haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo;

R^{18} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo;- (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14}arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y - C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo y C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo y C_1- C_6 alcoxilo; y

R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente H ó C_1- C_6 alquilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

R^5 es H;

R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo; - C_6- C_{10}arilo; ó - (C_0- C_2 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4alquilo)- C_3- C_8cicloalquilo, - C_6- C_{10}arilo y - (C_0- C_2 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

cada Z se selecciona independientemente a partir de - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; - O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más CN ó - $NR^{19}R^{21}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más - $NR^{19}R^{21}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{19}R^{21}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C(O)R^{19}; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en

donde el - (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo, - O- C_6 arilo y ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^{18} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; o

R^{19} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; ó C(O)OC_1- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde

R^5 es H;

R^6 es C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por C_1- C_4 alcoxilo; - (C_0- C_2alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo; - C_6- C_{10}arilo ó - (C_0- C_2 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_2alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo, - (C_0- C_2 alquilo)- C_6- C_{10}arilo y - (C_0- C_2alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;

cada Z es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más NH_2; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^{19} y R^{21} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)-arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
R^5 es H;
R^6 es C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo; fenilo; C_1- C_4 haloalquilo; tetrahidrofurano; pirrolidina, - CH_2- pirrolidina ó - CH_2- piperidina; en donde fenilo, tetrahidrofurano, pirrolidina, - CH_2- pirrolidina y - CH_2- piperidina son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z;
cada Z es independientemente C_1- C_4 alcoxilo, halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde
R^2 es H; C_1- C_8 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - NR^9R^{11}ó C_1- C_4 alcoxilo; C_1- C_8 haloalquilo; C_2- C_8 alquinilo sustituido por uno o más halógeno, OH, - NR^9R^{11} ó C_1- C_4 alcoxilo; C_3- C_{10} cicloalquilo; - (C_1- C_4 alquilo)- C_3- C_8 cicloalquilo; C_1- C_8 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- CO_2R^{15}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo, - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 3 a 14 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a;
R^3 es H;
R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo;

Z^a es independientemente OH; (C_0- C_4 alquilo)- C_6 arilo; O- C_6 arilo; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, - CO_2R^{19a}, - $NR^{19a}R^{21a}$ ó C_1- C_4 alcoxilo; - $NR^{18a}C(O)R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{18a}C(O)NR^{19a}R^{21a}$; - $NR^{19a}R^{21a}$; (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)OR^{18a}$; (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)R^{19a}$; oxo; CN; NO_2; halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el arilo y heterociclilo son cada uno opcionalmente sustituidos por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^{18a} es independientemente H ó C_1- C_6 alquilo;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; - (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo; ó

R^{19a} y R^{21a} junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros, dicho heterociclilo incluye 0 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados a partir de N, O y S, el heterociclilo siendo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de: OH; halógeno; fenilo; heterociclilo de 5 a 10 miembros; C_1- C_6 alquilo; C_1- C_6 haloalquilo; C_1- C_6 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó C_1- C_4 alcoxilo; ó $C(O)OC_1$- C_6alquilo; en donde los grupos sustituyentes fenilo y heterociclilo son por sí mismos opcionalmente sustituidos por C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 haloalquilo ó C_1- C_6 alcoxilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde

R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - NR^9R^{11}; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, - NR^9R^{11} u OH; OH; CN; halógeno; - (C_0- C_4 alquilo)- NR^9R^{11}; - (C_0- C_4 alquilo)- $C(O)NR^9R^{11}$; fenilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Z^a;

R^3 es H;

R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo;

cada Z^a es independientemente OH; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19a}R^{21a}$; - $C(O)NR^{19a}R^{21a}$; CN; halógeno ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo, C_1- C_4 haloalquilo ó C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_4 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo;- (C_0- C_4 alquilo)- C_6- C_{14} opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

R^2 es H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - NH_2; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por - NR^9R^{11}; F; Br; - (C_1- C_2 alquilo)- NR^9R^{11}; - $C(O)NR^9R^{11}$; fenilo; ó - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros; en donde el fenilo y - (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros son cada uno opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes de Za ;

R^3 es H;

Z^a es independientemente C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más OH ó - $NR^{19a}R^{21a}$; C_1- C_4 haloalquilo; C_1- C_4 alcoxilo opcionalmente sustituido por uno o más OH, C_1- C_4 alcoxilo ó - $NR^{19}R^{21}$; - $C(O)NR^{19}R^{21}$; halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 4 a 6 miembros; en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido por halógeno, C_1- C_4 alquilo ó C_1- C_4 haloalquilo;

R^9 y R^{11} son cada uno independientemente H; C_1- C_6 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_6 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo;

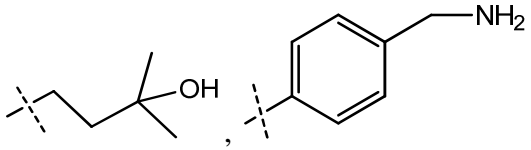
R^{19a} y R^{21a} son cada uno independientemente H; C_1- C_4 alquilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1- C_4 alcoxilo u OH; C_1- C_4 haloalquilo; - (C_0- C_1alquilo)- C_3- C_6cicloalquilo; (C_0- C_4 alquilo)- arilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: C_1- C_6 alquilo, C_1- C_6 alcoxilo y halógeno; ó (C_0- C_4 alquilo)- heterociclilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados a partir de: halógeno, oxo, C_1- C_6 alquilo y C(O) c_1- C_6 alquilo.

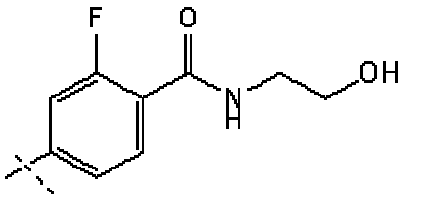
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

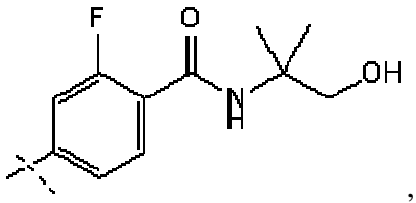
R^1 es fluoro o metilo;

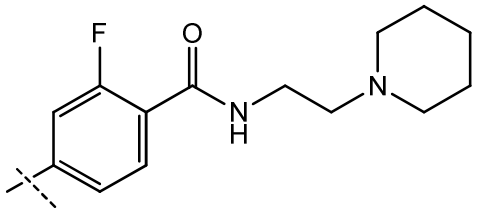
R^{1a} es H;

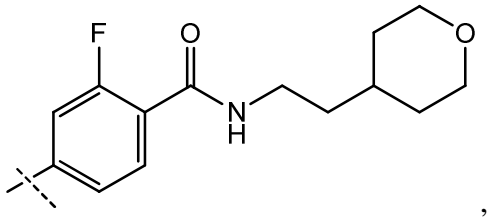
R^2 es H, F, Br,

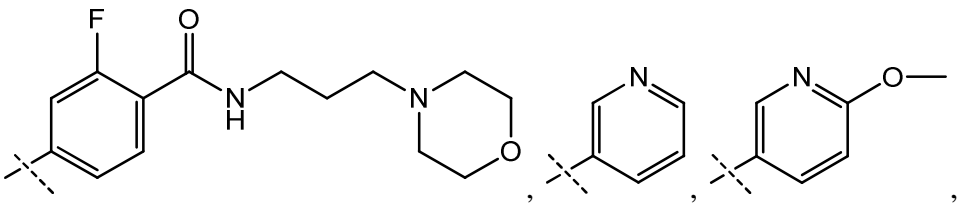
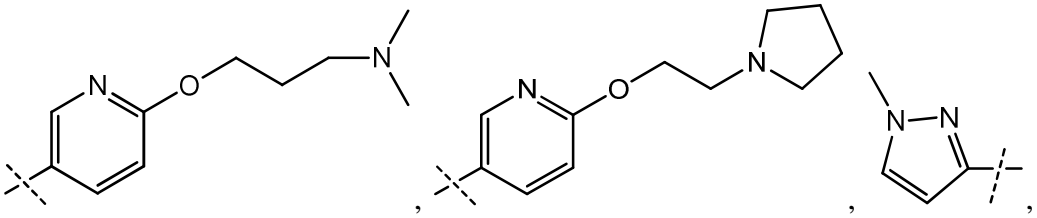
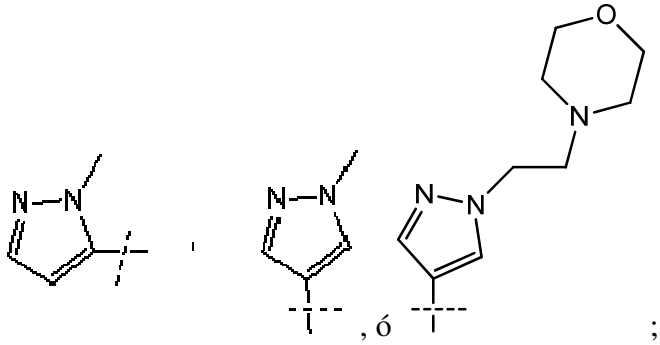










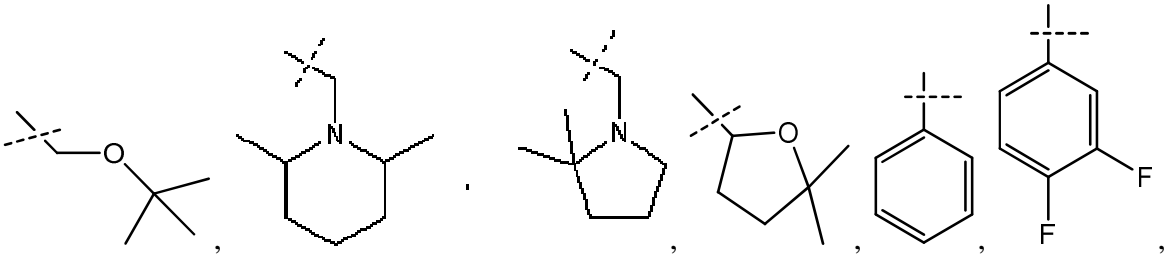




; R^3 es H;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^6 es



.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, la cual se selecciona a partir de:

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (3- Fluoro- 4- (2- hidroxietilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- Bromo- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo [1,2- a]piridina - 3- carboxamida;

N- (5- (bencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (4- fluoro- 2- metil- 5- (2- (4- metil- piperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (3- (dimetilamino) propoxi) piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,6- cis- dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (4- (aminometil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- tert- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (2- morfolinoetil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (2- morfolinoetil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (6- metoxi piridina- 3- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

1- (2- (4- fluoro- 3- (7- (piridina- 3- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamido) benzamido) etil)- 2,6- cis- dimetilpiperidina;

N- (5- (2- tert- butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 6- (6- (3- (dimetilamino) propoxi) piridina- 3- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (piridina- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

1- metil- 4- (2- ((6- metil- 5- (7- (1- metil - 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamido)nicotina mido)metil) fenil) piperazina;

{5- [2- (2,6- cis- dimetil- piperidin- 1- il)- etilcarbamoil]- 2- fluoro- fenil}- amida del ácido 7- (1- Metil- 1H- pirazol- 4- il)- imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxílico;

N- (5- (2- tert- Butoxietilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (3- (dimetilamino) propoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (2- (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- hidroxi- 3- metil butil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (piperidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (3- morfolino propilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) piridin- 3- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (4- metilpiperazin- 1- il) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- (3- (dimetilamino) propil)- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((tetrahidro- 2H- piran- 4- ilamino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

(S)- N- (5- (((5,5- Dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- fluoroetil) amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

(R)- N- (5- (((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- metoxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxamida ;

(R)- 7- (5- ((terc- butiloamino)metil) piridin- 3- il)- N- (5- (((5,5- dimetiltetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (2- (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

N- (5- ((2- (tert- Butoxi) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (2- (pirrolidin- 1- il) etoxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a] piridina- 3- carboxamida ;

N- (5- (((5,5- dimetil tetrahidrofuran- 2- il)metil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((1- metil piperidin- 4- il)oxi) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

6- (1- Metil- 1H- pirazol- 5- il)- N- (2- metil- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida ;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Bromo- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- hidroxi- 3- metil butil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (piperidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (2- (tetrahidro- 2H- piran- 4- il) etilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1R,2R)- 2- hidroxiciclohexilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- Dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (3- morfolino propilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- (1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- ilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (3- Fluoro- 4- (2- fluoroetilcarbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Fluoro- 5- (2- (4- metilpiperazin- 1- il) bencilcarbamoil) fenil)- 7- (3- fluoro- 5- (2- hidroxietilcarbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etilcarbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

(S)- N- (2- Fluoro- 5- (2- (2- (metoxi metil) pirrolidin- 1- il) etilcarbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- Fluoro- 5- ((2- (3- propilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo [1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(R)- N- (2- Fluoro- 5- ((2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (3,5- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (2- fluoro- 5- ((2- (2,2,6,6- tetra metilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (terc- butilo(metil)amino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H- pirazol- 5- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,2- dimetilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H-pirazol- 5- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (butil (etil)amino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((2- hidroxietil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- ((2- (3-propilpirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (3,3- dimetilmorfolino) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

(R)- 7- (3- fluoro- 4- ((1- hidroxi- 2- metilpropan- 2- il) carbamoil) fenil)- N- (2- fluoro- 5- ((2- (2- (metoximetil) pirrolidin- 1- il) etil) carbamoil) fenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((2- (dimetilamino) etil) carbamoil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,2- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H-pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- (2,6- cis- Dimetilpiperidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- metilpiridin- 3- il)- 6- (1- metil- 1H- pirazol- 4- il) pirazolo[1,5- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((2- ((2S,3R)- 2,3- dietilazetidin- 1- il) etil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (1- metil- 1H-pirazol- 4- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- (3,4- Difluorobencilcarbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- (((2- hidroxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida ;

N- (5- ((3,4- difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((metil (fenetil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (6- ((metil(fenetil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- ((metilamino) metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

7- (5- ((Ciclohexil amino)metil) piridin- 3- il)- N- (5- ((3,4- difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida; y

N- (5- ((3,4- Difluorobencil) carbamoil)- 2- fluorofenil)- 7- (5- (((2- metoxietil) (metil)amino)metil) piridin- 3- il) imidazo[1,2- a]piridina- 3- carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un segundo agente activo.

12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como un medicamento.

13. El compuesto según la reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor de PDGF.

14. El compuesto según la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor PDGF.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por el receptor PDGF.

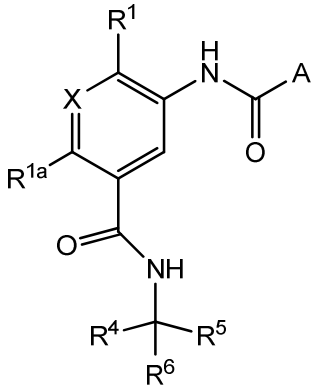
17. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

18. Un método de tratar la hipertensión arterial pulmonar en un sujeto en necesidad del mismo que comprende:

administrar en un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

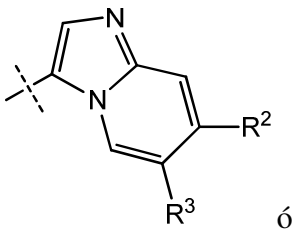
Resumen

Derivados de heterociclos bicíclicos de la fórmula I útiles en la inhibición de la actividad biológica mediada por el receptor PDGF.

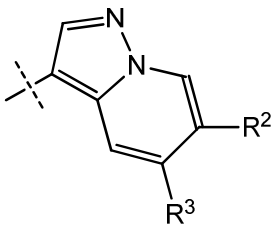


(I)

en donde A es



ó



;

y R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y X son como se definen en la presente.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54757-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/IB2012/054501	International filing date *(day/month/year)* 31/08/2012	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 01/09/2011
Applicant NOVARTIS AG		

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,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] 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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/054501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/4162 A61K31/4188 A61P9/12
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

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/144253 A1 (IRM LLC [US]; REN PINGDA [US]; WANG XIA [US]; JIANG SONGCHUN [US]; NAG) 27 November 2008 (2008-11-27) page 1 - paragraph 0003 claims 1,15	1-18
A	WO 2007/022380 A2 (AMGEN INC [US]; DIMAURO ERIN F [US]; BEMIS JEAN E [US]; CHAFFEE STUART) 22 February 2007 (2007-02-22) page 6, line 17 - page 7, line 9 claim 1	1-18
A	WO 2006/108640 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BOLD GUIDO [CH]; FURET PA) 19 October 2006 (2006-10-19) page 1, paragraph 1 claim 1	1-18

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
20 November 2012	27/11/2012

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	Fanni, Stefano

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/090738 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GRAY NATHANAEL S [US]) 28 July 2011 (2011-07-28) page 5, line 13 - line 22 claim 1 -----	1-18

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2012/054501

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008144253 A1	27-11-2008	NONE	
WO 2007022380 A2	22-02-2007	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
WO 2006108640 A1	19-10-2006	AR 055774 A1	05-09-2007
		AT 501142 T	15-03-2011
		AU 2006233688 A1	19-10-2006
		BR PI0610568 A2	29-06-2010
		CA 2603941 A1	19-10-2006
		CN 101198607 A	11-06-2008
		EP 1874770 A1	09-01-2008
		ES 2362907 T3	14-07-2011
		GT 200600143 A	24-11-2006
		JP 4870150 B2	08-02-2012
		JP 2008538356 A	23-10-2008
		KR 20080002958 A	04-01-2008
		PE 13052006 A1	30-12-2006
		PT 1874770 E	01-06-2011
		US 2008319005 A1	25-12-2008
		US 2012184561 A1	19-07-2012
		WO 2006108640 A1	19-10-2006
WO 2011090738 A2	28-07-2011	AU 2010343102 A1	21-06-2012
		CA 2784807 A1	28-07-2011
		EP 2519517 A2	07-11-2012
		WO 2011090738 A2	28-07-2011