

COMPUESTOS DE HETEROARILCARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE RIPK2

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

1. CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a una serie de compuestos de heteroarilcarboxamida novedosos, la síntesis de estos compuestos, su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

2. ANTECEDENTES

RIPK2 (también denominada RICK, CARDIAK, CARD3 o RIP2) es una serina/treonina y tirosina quinasa dual específica que es un componente clave de la señalización proinflamatoria a través de las vías de señalización NOD1 y NOD2 (Inohara et al. 1998; McCarthy et al. 1998; Thome et al. 1998; Tigno-Aranjuez et al. 2010). Los receptores NOD son uno de los mecanismos de vigilancia para los patógenos bacterianos intracelulares. Los componentes de la pared celular bacteriana inician las señales a través de las vías NOD1 y NOD2 mediante la fijación de ligandos bacterianos NOD1, ácido D-glutamil-meso-diaminopimélico, y el ligando NOD2, dipéptido de muramilo, a los receptores NOD intracelulares adecuados (Girardin et al. 2003a; Girardin et al. 2003b; Girardin et al. 2003c; Chamaillard et al. 2003; Inohara et al. 2003). Esta fijación induce la oligomerización de la proteína NOD a través de interacciones de dominio CARD/CARD homotípicas (Inohara et al. 2000; Ogura et al. 2001). Esta activación de receptores NOD genera la poliubiquitinación ligada a Lys63 de RIPK2 a través de la activación de ubiquitina ligasas E3, tales como XIAP, cIAP1, cIAP2, TRAF2, TRAF5 y TRAF6 (Krieg et al. 2009; Bertrand et al. 2009; Yang et al. 2007; Hasegawa et al. 2008) y recluta el sistema de ubiquitina lineal (LUBAC) (Damgaard et al. 2012; Ver Heul et al. 2013). Además, RIPK2 se somete a autofosforilación de tirosina⁴⁷⁴ como parte de su activación y ensamblaje en el complejo de señalización NOD (Tigno-Aranjuez et al. 2010). Además de RIPK2, el ensamblaje dependiente del complejo de señalización da como resultado la activación de IKK $\alpha/\beta/\gamma$ y TAK1, lo que genera la activación de las vías NF- κ B y MAPK, que da como resultado la producción de citocinas proinflamatorias (Yang et al. 2007).

Las mutaciones en NOD2 se relacionaron con múltiples enfermedades. Las mutaciones de activación se relacionaron con sarcoidosis de inicio temprano (Kanazawa et al., 2005) y síndrome de Blau (Miceli-Richard et al., 2001) que afectan la

piel, las articulaciones y los ojos. Estas mutaciones de activación generan un aumento de la actividad de NF- κ B basal (Kanazawa et al., 2005). Las mutaciones de pérdida de función en NOD2 LRR se relacionan con la enfermedad de Crohn (Ogura et al. 2001; Hugot et al. 2001; Hampe et al. 2001; Hampe 2002; Lesange 2002). Además, los polimorfismos en NOD1 se relacionaron con atopía (Weidinger et al. 2005) y asma (Hysi et al. 2005). Estudios adicionales en modelos de ratón celulares e *in vivo* sugirieron una función para la señalización de NOD1 y NOD2 en varias enfermedades, tales como enfermedad del injerto contra el huésped, artritis, esclerosis múltiple y nefropatía diabética (Peaneck et al. 2009; Saha et al. 2009; Vieira et al. 2012; Rosenzweig et al. 2010; Joosten et al. 2008; Shaw et al. 2011; Du et al. 2013). Los inhibidores de moléculas pequeñas de RIP2 quinasa (RIPK2) se describen en US2013/0023532 A1, pero parecen tener potencia limitada.

La inhibición farmacológica de RIPK2 mediante un inhibidor de moléculas pequeñas potente y selectivo atenuará la señalización proinflamatoria a través de las vías sensoras bacterianas iniciadas mediante la estimulación de NOD1 y NOD2. Esta reducción de la señalización inflamatoria proporcionará beneficios terapéuticos en varias enfermedades autoinflamatorias. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores potentes de RIPK2 con fines farmacéuticos.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una serie de compuestos de heteroarilcarboxamida novedosos que inhiben la proteína serina/treonina quinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2) y que son, por lo tanto, útiles para tratar varias enfermedades y trastornos mediados o controlados por la actividad de RIPK2, que incluyen enfermedades inflamatorias, cardiometabólicas y cardiovasculares, y cáncer. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos, a procesos para preparar estos compuestos y a intermediarios útiles en estos procesos.

En un aspecto de la invención, un compuesto de la presente invención tiene buena potencia de fijación.

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la presente invención exhibe buena potencia celular.

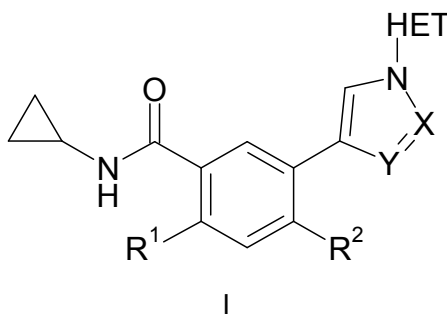
Aun en otro aspecto, un compuesto de la presente invención exhibe buena estabilidad.

En otro aspecto, un compuesto de la presente invención exhibe buena

permeabilidad celular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En su forma de realización más amplia, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I:



o sales de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N e **Y** es CH; o

X es CH e **Y** es N;

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados independientemente de **R³** y **R⁴**; o

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de **R^a** y **R^b**, en donde **R^a** y **R^b**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R¹ es hidrógeno o F;

R² es C₁₋₃ alquilo o Cl;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,

(f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -

$N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, 1 a 3 flúor, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil- OC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ cicloalquilo, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{3-6} heterociclilo, $N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_nR^5$,

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcóxido, C_{1-6} alquil- $O-$ C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil- CN , oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-S(O)_nC_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, $-C_{1-3}$ alquilo, $-C_{1-3}$ alquil $-O-$ C_{1-3} alquilo y $-C_{1-3}$ alquil- $C(O)N(R^5)(R^6)$,

(n) arilo,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}$ alquil $-C(O)-C_{1-3}$ cicloalquilo y $-(C_{1-6})$ alquilo, en donde cada R^5 y R^6 se sustituye independientemente, de manera opcional, con $-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, $-C_{1-3}$ alquilo, $-O-$ C_{1-3} alquilo, $-NH-C_{1-3}$ alquilo o $-N-(C_{1-3}-alquilo)_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0, 1 o 2.

En una segunda forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N e **Y** es CH ; o

X es CH e **Y** es N;

Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye

opcionalmente con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 y R^4 ; o

Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de R^a y R^b , en donde R^a y R^b , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 ;

R^1 es hidrógeno o F;

R^2 es C_{1-3} alquilo o Cl;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R^5 ,
- (c) -O- C_{1-6} alquil-O- C_{1-3} alquilo
- (d) -O- C_{3-6} cicloalquilo,
- (e) -C(O) R^5 ,
- (f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C_{3-6} cicloalquilo, $-CO_2R^5$, -O- C_{1-6} alquilo, arilo, -N(R^5)(R^6) o -C(O)N(R^5)(R^6),
- (g) C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C_{1-6} alquilo, -OC $_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil-OC $_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil-OH, CF_3 , -OC $_{3-6}$ cicloalquilo, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{3-6} heterociclilo, N(R^5)(R^6) o -C(O)N(R^5)(R^6).
- (h) $-CO_2R^5$,
- (i) -C(O)N(R^5)(R^6),
- (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- (k) $-S(O)_n-R^5$
- (l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-CF_3$, -OH, - $(CH_2)_nCO_2R^5$, -C(O)N(R^5)(R^6), -N(R^5)(R^6), -NH-SO $_2C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquil-O- C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y -S(O) $_nC_{1-6}$ alquilo,
- (m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alquil- C(O)N(R^5)(R^6).

(n) arilo,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}$ alquilo $-C(O)-C_{1-3}$ cicloalquilo y $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NH-C_{1-3}$ alquilo o $-N-(C_{1-3}-alquilo)_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0 o 2.

En una tercera forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N e **Y** es CH.

En una cuarta forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es CH e **Y** es N.

En una quinta forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 y R^4 ;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de:

(a) $-H$,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ alquilo- $O-C_{1-3}$ alquilo

(d) $-O-C_{3-6}$ cicloalquilo,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C_{3-6} cicloalquilo, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, arilo, $-N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, 1 a 3 flúor, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquilo- OC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ cicloalquilo, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{3-6} heterociclilo, $N(R^5)(R^6)$

o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_n-R^5$

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquil-O- C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-S(O)_nC_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alquil- $C(O)N(R^5)(R^6)$.

(n) arilo,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}$ alquil $-C(O)-C_{1-3}$ cicloalquilo y $-(C_{1-6})$ alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NH-C_{1-3}$ alquilo o $-N-(C_{1-3}-alquilo)_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0 o 2.

En una sexta forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de R^a y R^b ; en donde

R^a y R^b , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 ;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de:

(a) $-H$,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ alquil-O- C_{1-3} alquilo

(d) $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo,

(e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-\text{OH}$, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo, arilo, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(g) C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-\text{OH}$, 1 a 3 flúor, C_{1-6} alquilo, $-\text{OC}_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil- OC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil- OH , CF_3 , $-\text{OC}_{3-6}$ cicloalquilo, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{3-6} heterociclilo, $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(h) $-\text{CO}_2\text{R}^5$,

(i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(j) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(k) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquil- $\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alquil- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$.

(n) arilo,

(o) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{H}$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ alquil $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ cicloalquilo y $-(\text{C}_{1-6})\text{alquilo}$ opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{N}-(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0 o 2.

En una séptima forma de realización, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

En la forma de realización 8, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de **R^a** y **R^b**; en donde

R^a y **R^b**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, de modo que HET sea un anillo de heteroarilo bicíclico seleccionado de imidazopiridina y pirazolopiridina, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**.

En la forma de realización 9, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N;

Y es CH;

R¹ es F;

R² se selecciona de metilo y Cl;

HET se selecciona de imidazopiridina y pirazolopiridina, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,
- (f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (h) -CO₂R⁵,
- (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)$ CO_2R^5 , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquil-O- C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alquil- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$.

(n) arilo,

(o) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{H}$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ alquil $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ cicloalquilo y $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alquilo opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{N}-(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

En la forma de realización 10, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N;

Y es CH;

R¹ es F;

R² se selecciona de metilo y Cl;

HET es imidazopiridina, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

(a) $-\text{H}$,

(b) $-\text{O R}^5$,

(c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquil-O- C_{1-3} alquilo

(d) $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ cicloalquilo,

(e) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-\text{OH}$, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alquilo, arilo, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(h) -CO₂R⁵,

(i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) -S(O)₂-R⁵

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, halógeno, -CF₃, -OH, -(CH₂)CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo, C₁₋₆alquil-O-C₁₋₃alquilo, C₁₋₆alquilhidroxilo, C₁₋₃alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y -S(O)₂C₁₋₆alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene N, en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C₁₋₃alquilo y C₁₋₃alquil- C(O)N(R⁵)(R⁶).

(n) arilo,

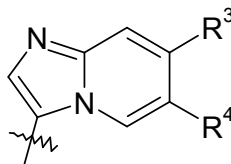
(o) -N(R⁵)(R⁶);

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterociclilo de 4-6 miembros, -C(O)-C₁₋₃alquil -C(O)-C₁₋₃cicloalquilo y -(C₁₋₆)alquilo opcionalmente sustituido con -OH, C₃₋₆cicloalquilo, -NH-C₁₋₃alquilo o -N-(C₁₋₃-alquilo)₂; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

En la forma de realización 11, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la novena forma de realización anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R³ y R⁴;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente de:

(a) -H,

(b) $-O R^5$,

(c) $-O-C_{1-6}alquil-O-C_{1-3}alquilo$

(d) $-O-C_{3-6}cicloalquilo$,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) $C_{1-6}alquilo$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, $C_{3-6}cicloalquilo$, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}alquilo$, arilo, $-N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) $C_{3-6}cicloalquilo$ opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, 1 a 3 flúor, $C_{1-6}alquilo$, $-OC_{1-6}alquilo$, $C_{1-6}alquil-OC_{1-6}alquilo$, $C_{1-6}alquil-OH$, CF_3 , $-OC_{3-6}cicloalquilo$, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, $C_{3-6}cicloalquilo$, heteroarilo de 5-6 miembros, $C_{3-6}heterociclilo$, $N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_2-R^5$

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de $C_{1-6}alquilo$, $C_{3-6}cicloalquilo$, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}alquilo$, $C_{1-6}alcoxilo$, $C_{1-6}alquil-O-C_{1-3}alquilo$, $C_{1-6}alquilhidroxilo$, $C_{1-3}alquil-CN$, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-S(O)_2C_{1-6}alquilo$,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, $C_{1-3}alquilo$ y $C_{1-3}alquil-C(O)N(R^5)(R^6)$.

(n) arilo,

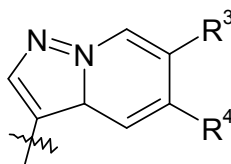
(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}alquil$, $-C(O)-C_{1-3}cicloalquilo$ y $-(C_{1-6}alquilo)$ opcionalmente sustituido con $-OH$, $C_{3-6}cicloalquilo$, $-NH-C_{1-3}alquilo$ o $-N-(C_{1-3}alquilo)_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

En la forma de realización 12, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la novena forma de realización anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

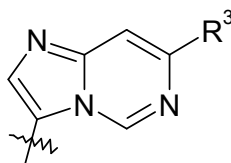
HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

En la forma de realización 13, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

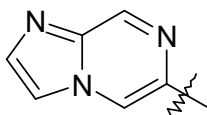
HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

En la forma de realización 14, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia anterior, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

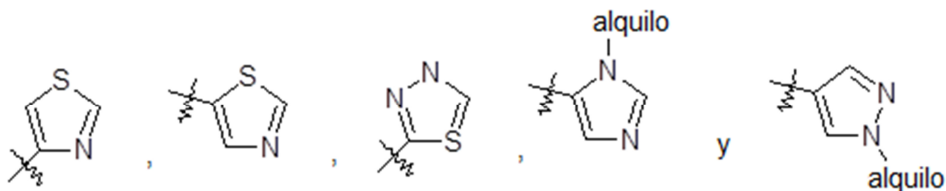
HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

En la forma de realización 15, la presente invención se refiere a un compuesto como se describe en la forma de realización más amplia, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET se selecciona de:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

En la forma de realización 16, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

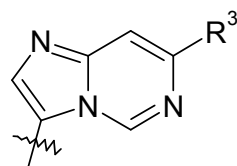
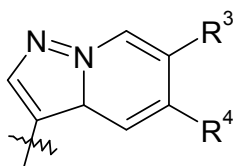
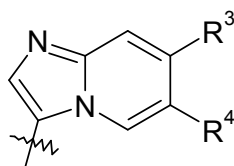
X es N;

Y es CH;

R¹ es F;

R² es metilo;

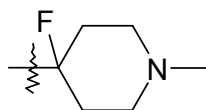
HET es:



,

y

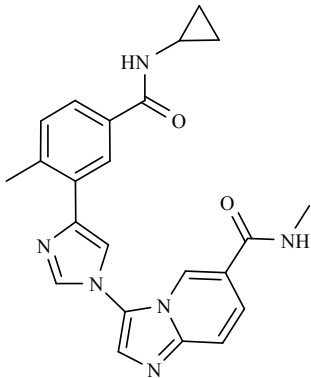
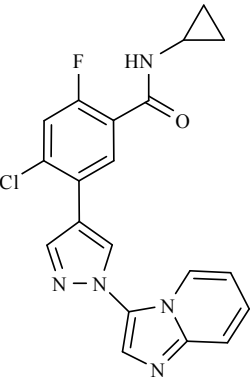
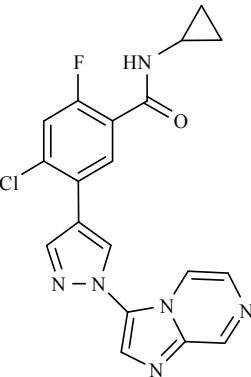
R³ es metoxi; y

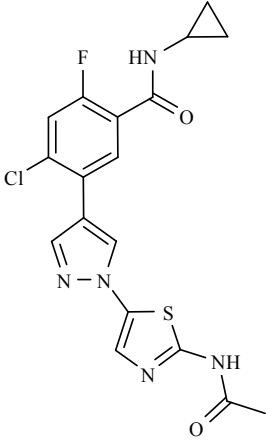
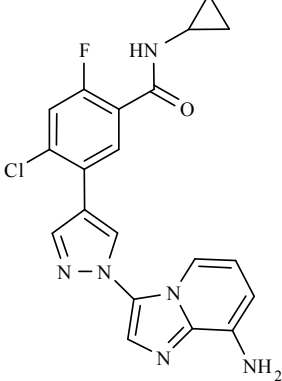
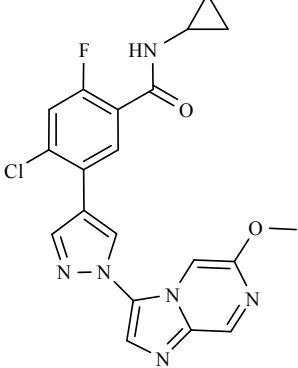


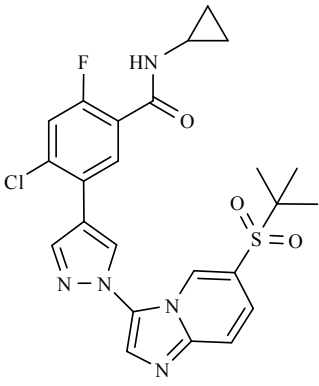
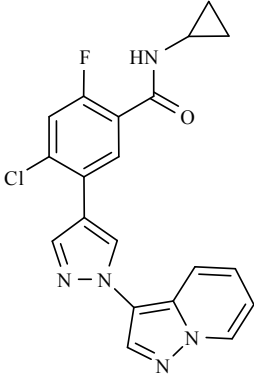
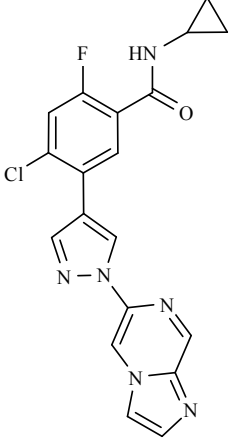
R⁴ es

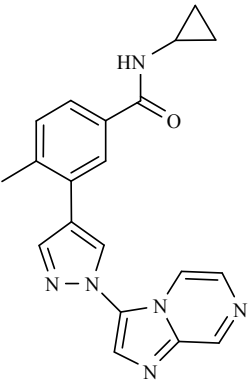
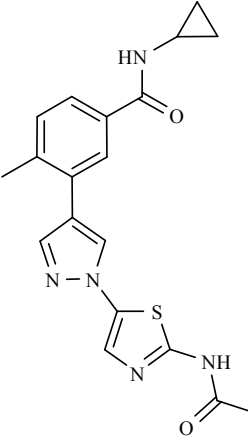
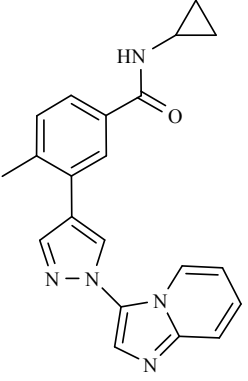
Tabla 1: Los siguientes son compuestos representativos de la invención que se pueden obtener mediante esquemas de síntesis generales, los ejemplos y los métodos conocidos en el estado de la técnica.

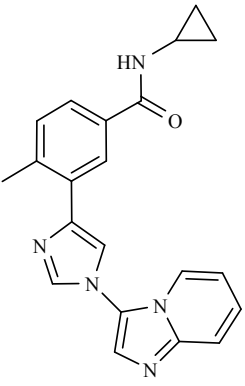
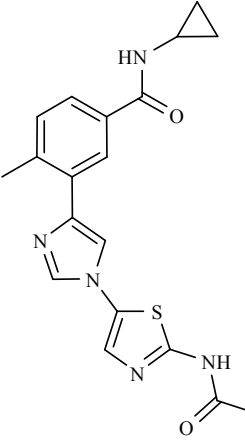
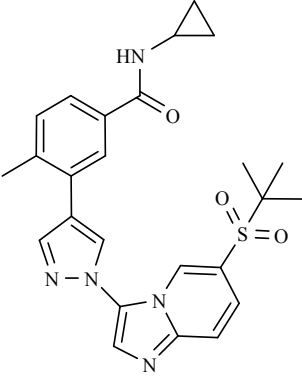
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
1		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-7-metoxi-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
2		metil 3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato

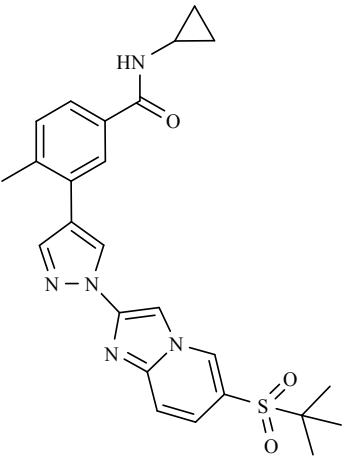
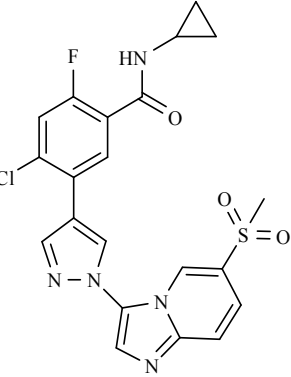
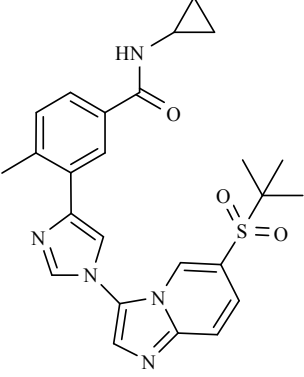
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
3		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-imidazol-1-il}-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
5		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida
6		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida

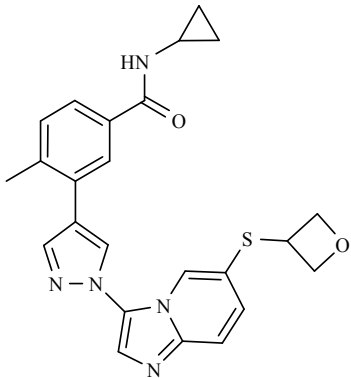
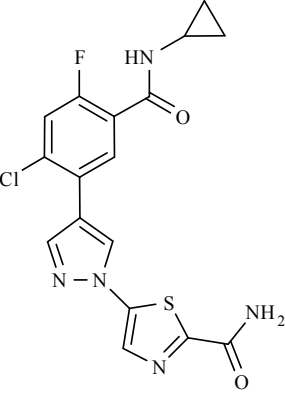
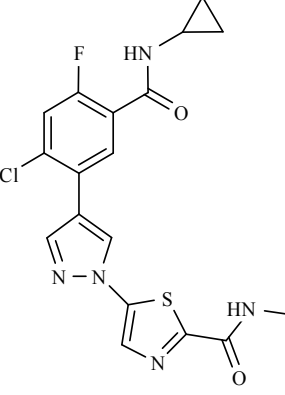
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
7		4-cloro-N-ciclopropil-5-[1-(2-acetamido-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluorobenzamida
8		5-(1-{8-aminoimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-N-ciclopropil-2-fluorobenzamida
9		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{6-metoxiimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida

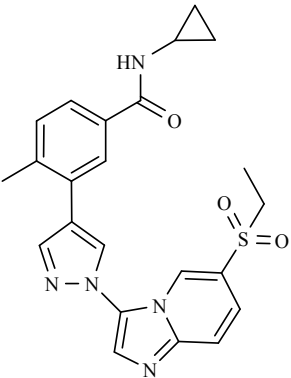
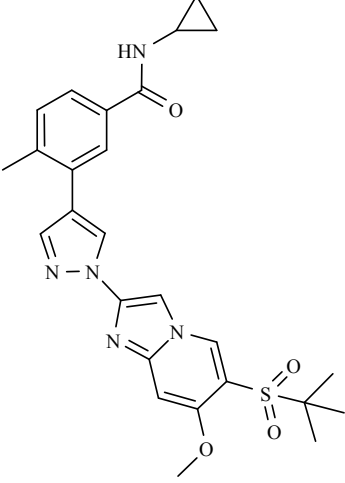
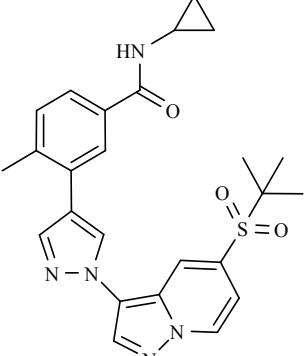
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
10		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(2-metilpropan-2-sulfonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
11		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{pirazolo[1,5-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida
12		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida

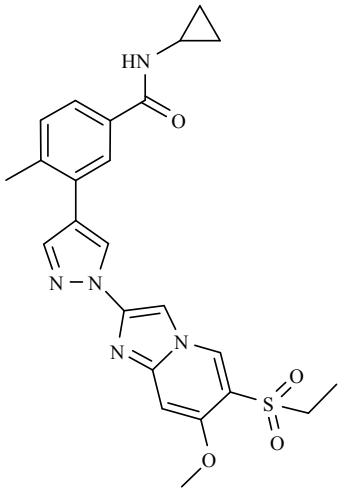
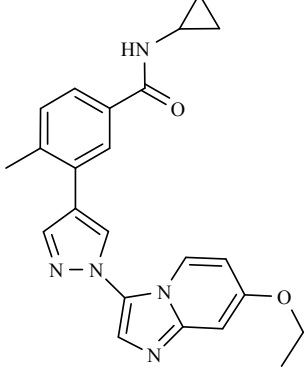
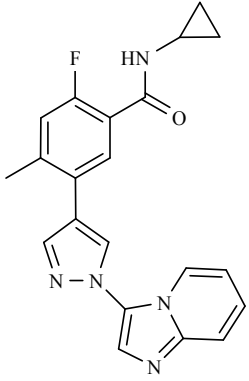
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
13		N-ciclopropil-3-(1-{imidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
14		N-ciclopropil-3-[1-(2-acetamido-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metilbenzamida
15		N-ciclopropil-3-(1-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida

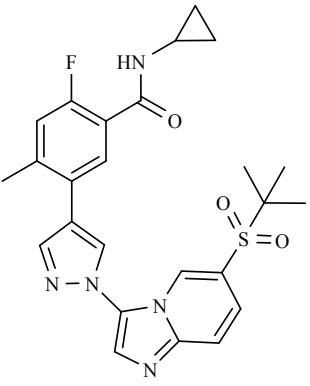
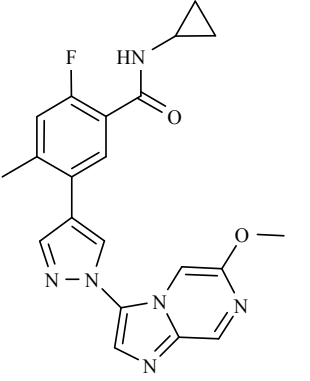
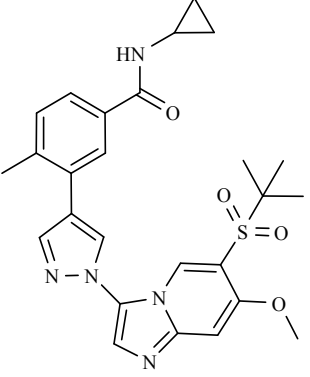
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
16		N-ciclopropil-3-(1-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-imidazol-4-il)-4-metilbenzamida
17		N-ciclopropil-3-[1-(2-acetamido-1,3-tiazol-5-il)-1H-imidazol-4-il]-4-metilbenzamida
19		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(2-metilpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida

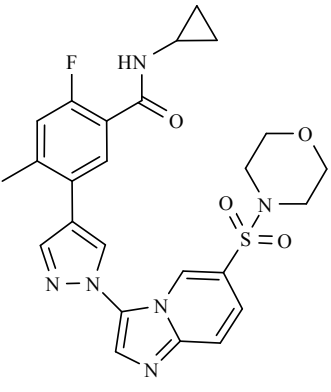
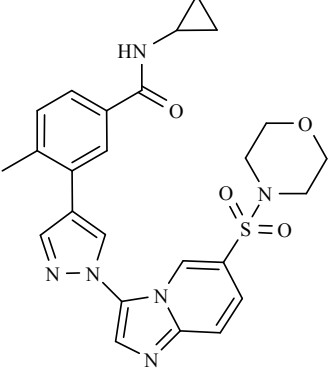
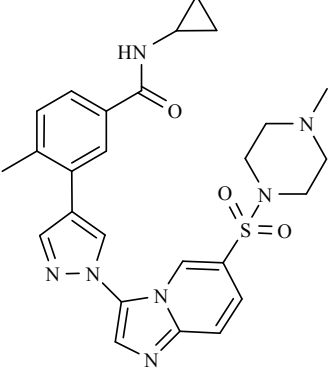
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
20		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(2-metilpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
21		4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{6-metansulfonilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida
22		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(2-metilpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}benzamida

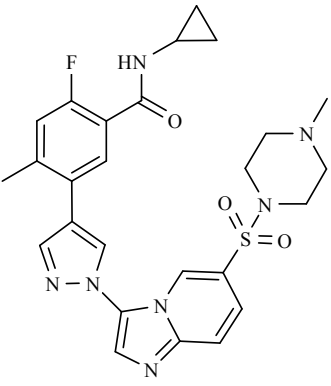
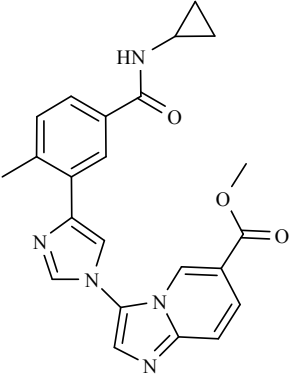
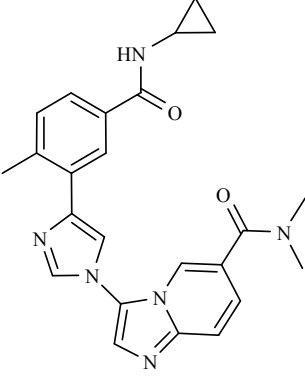
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
23		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(oxetan-3-ilsulfanil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
25		5-{4-[2-cloro-5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluorofenil]-1H-pirazol-1-il}-1,3-tiazol-2-carboxamida
26		5-{4-[2-cloro-5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluorofenil]-1H-pirazol-1-il}-N-metil-1,3-tiazol-2-carboxamida

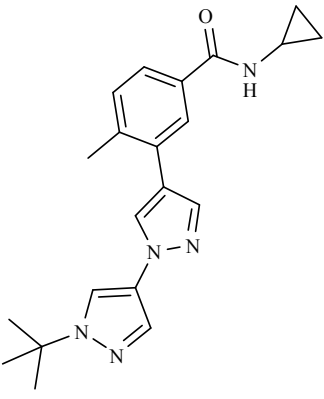
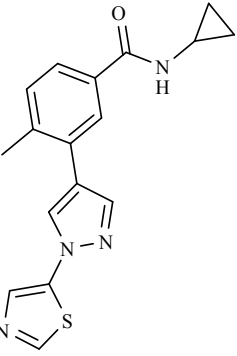
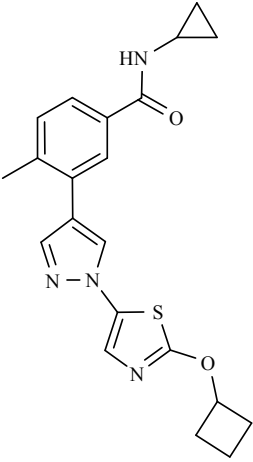
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
27		N-ciclopropil-3-{1-[6-(etansulfonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
28		N-ciclopropil-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metilpropan-2-sulfonil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
29		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[5-(2-metilpropan-2-sulfonil)pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida

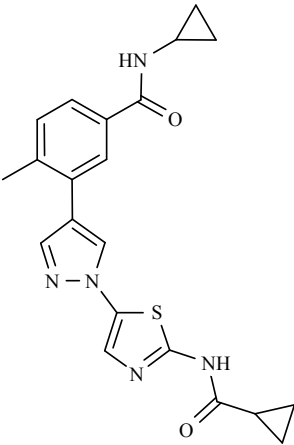
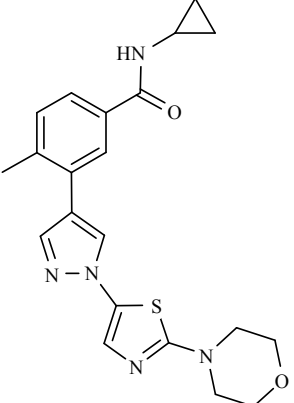
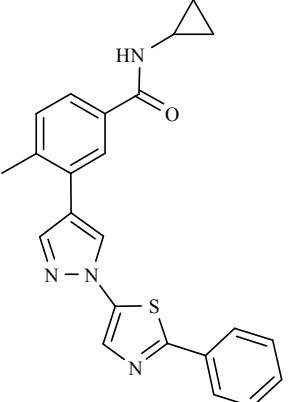
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
30		N-ciclopropil-3-{1-[6-(etansulfonil)-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
31		N-ciclopropil-3-(1-{7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
32		N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida

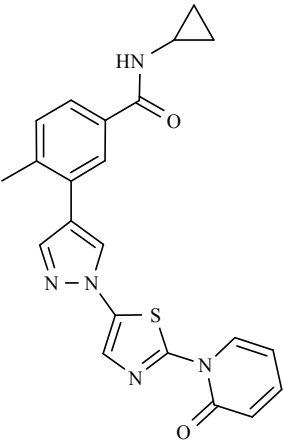
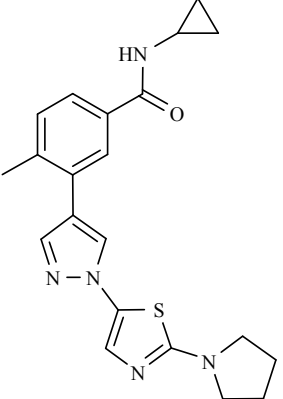
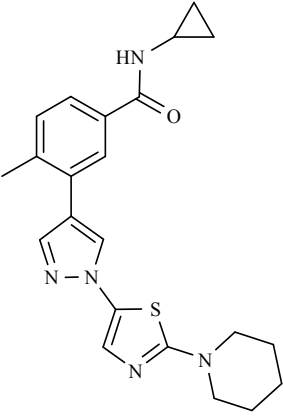
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
33		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(2-metilpropan-2-sulfonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
34		N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{6-metoxiimidazo[1,2-a]pirazin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
35		N-ciclopropil-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metilpropan-2-sulfonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida

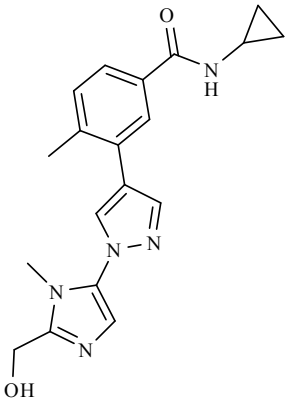
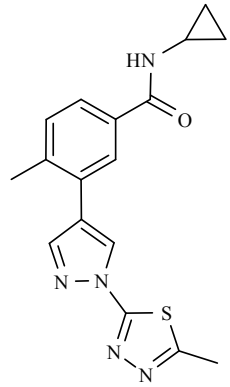
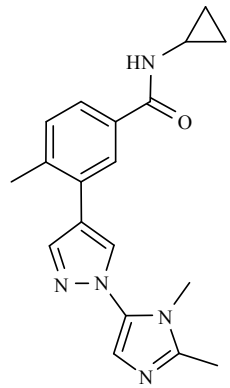
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
36		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(morfolin-4-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
37		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(morfolin-4-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
38		N-ciclopropil-4-metil-3-(1-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonyl]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida

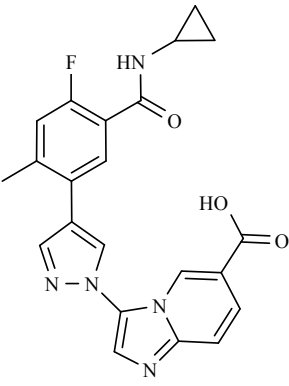
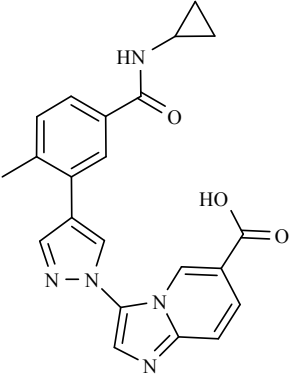
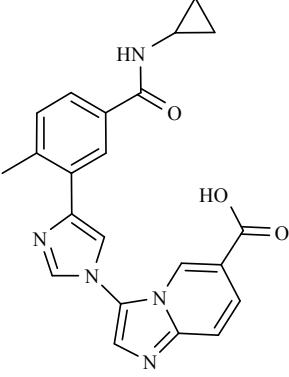
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
39		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-(1-{6-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida
40		metil 3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-imidazol-1-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato
41		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-imidazol-1-il}-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

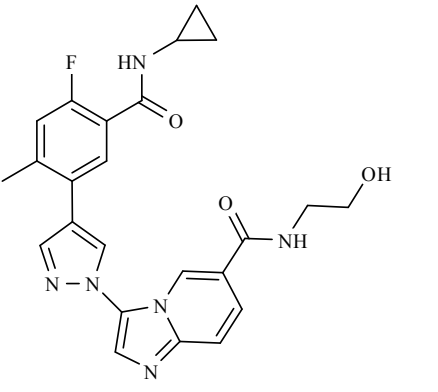
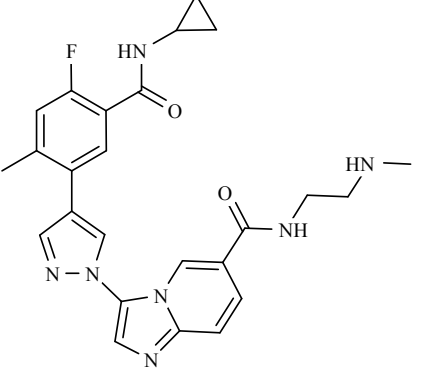
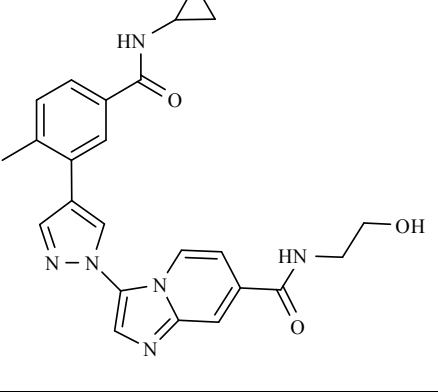
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
42		3-[1-(1-ter-butyl-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
43		N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida
44		3-[1-(2-ciclobutoxi-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

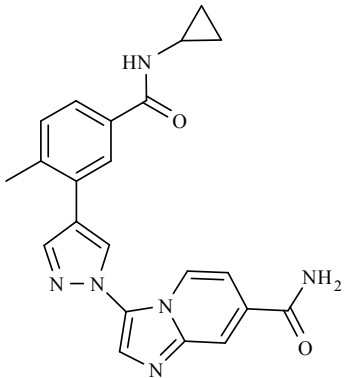
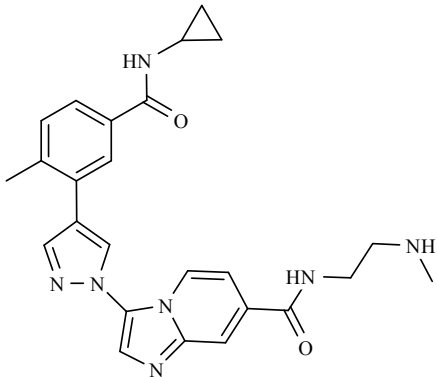
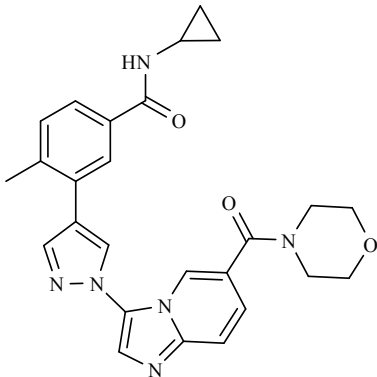
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
45		3-[1-(2-ciclopropanamido-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
46		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
47		N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida

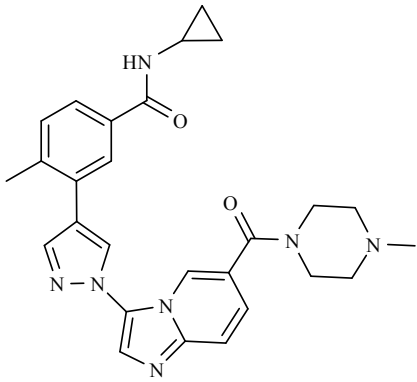
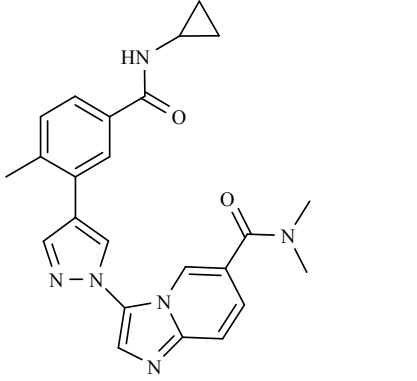
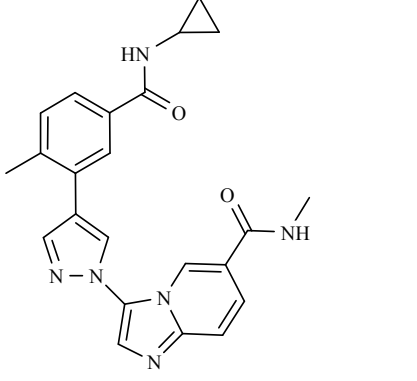
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
48		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
49		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
50		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[2-(piperidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida

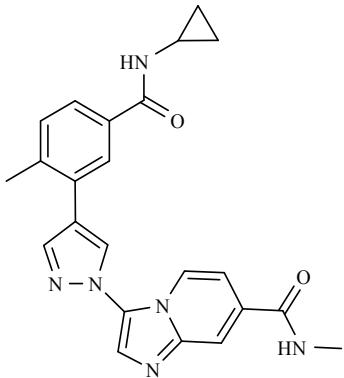
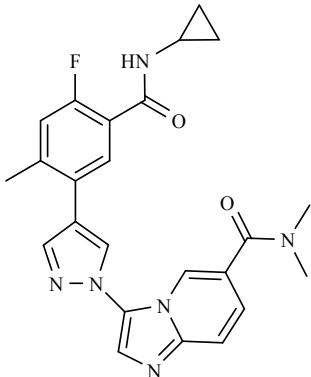
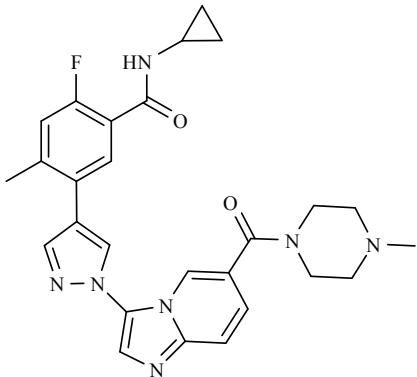
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
53		N-ciclopropil-3-{1-[2-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
54		N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida
55		N-ciclopropil-3-[1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metilbenzamida

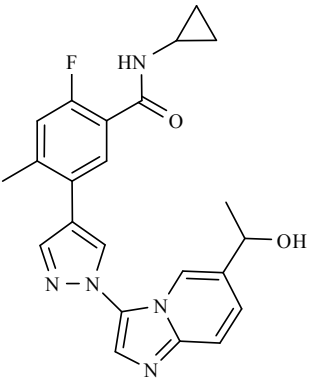
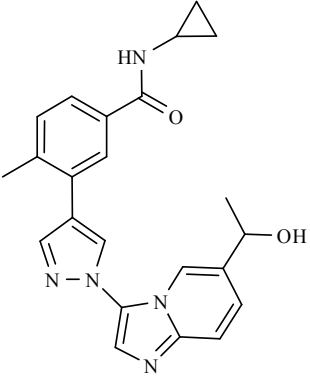
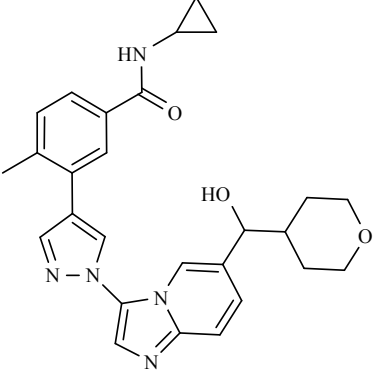
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
56		ácido 3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
57		ácido 3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico
58		ácido 3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-imidazol-1-il}imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

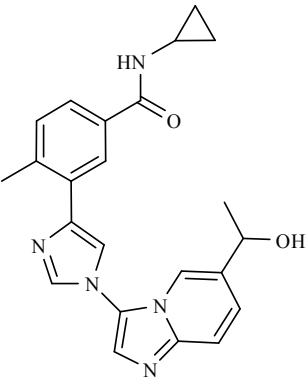
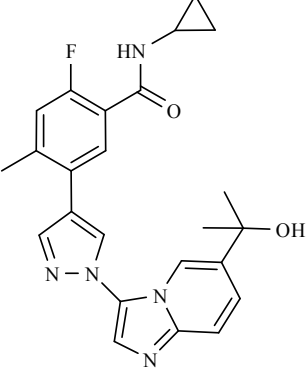
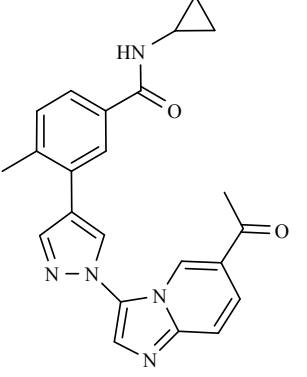
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
59		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N-(2-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
60		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N-[2-(metilamino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
61		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N-(2-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida

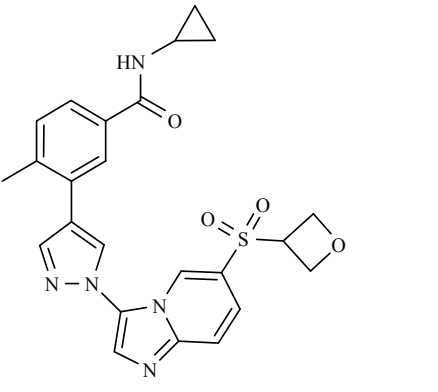
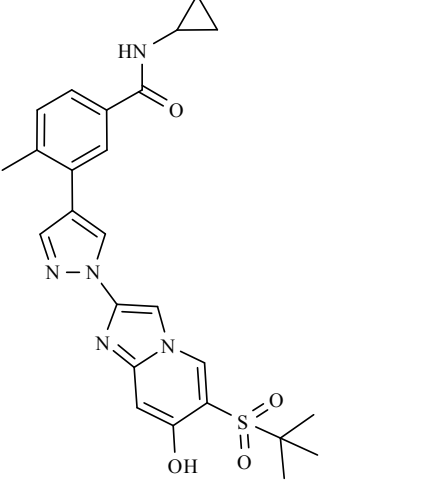
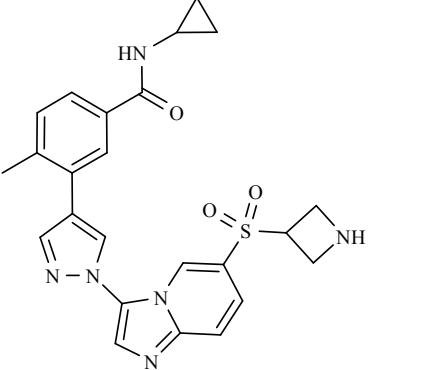
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
62		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida
63		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N-[2-(metilamino)etil]imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida
64		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(morfolin-4-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida

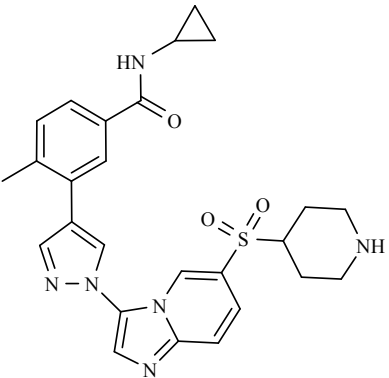
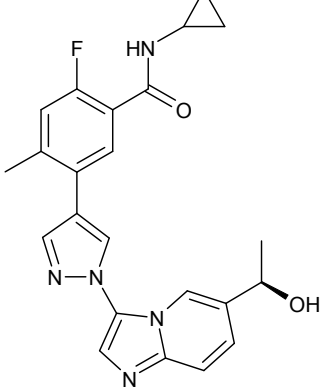
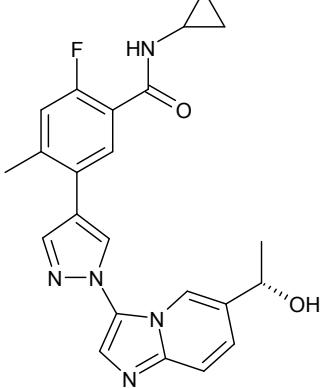
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
65		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
66		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
67		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

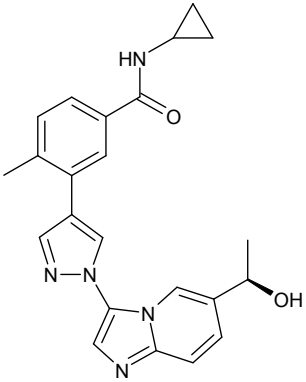
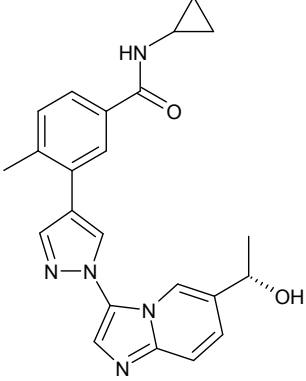
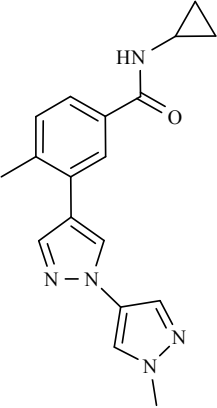
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
68		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-carboxamida
69		3-{4-[5-(ciclopropilcarbamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1H-pirazol-1-il}-N,N-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida
70		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida

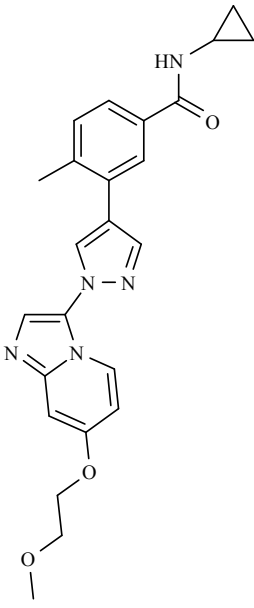
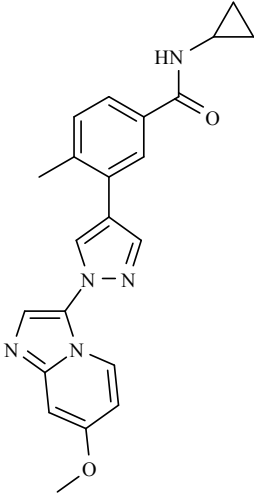
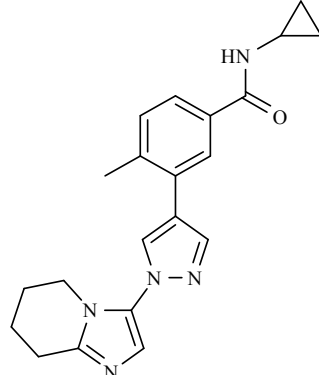
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
71		N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
72		N-ciclopropil-3-{1-[6-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
73		N-ciclopropil-3-(1-{6-[hidroxi(oxan-4-il)metil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida

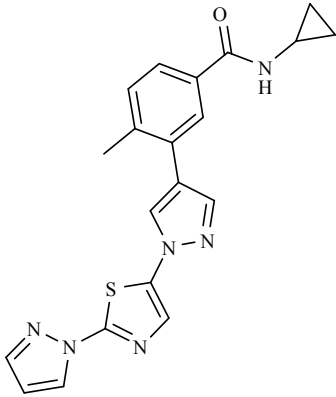
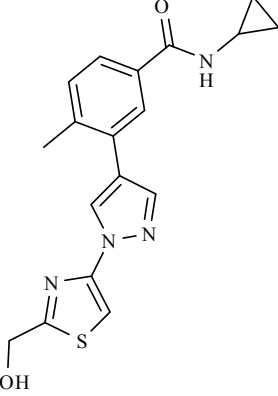
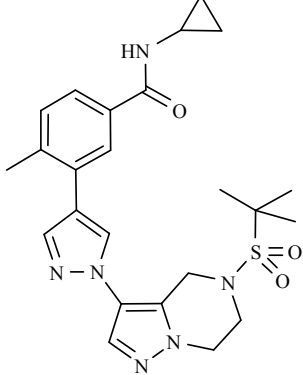
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
74		N-ciclopropil-3-{1-[6-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-4-metilbenzamida
75		N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
76		3-(1-{6-acetilimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

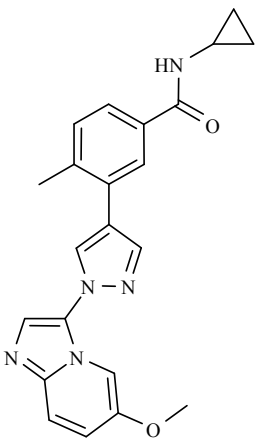
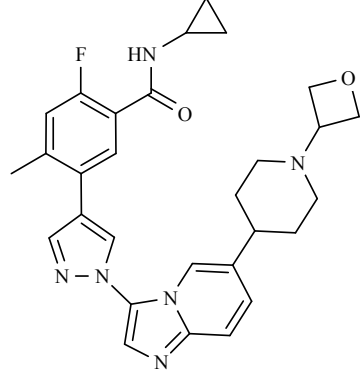
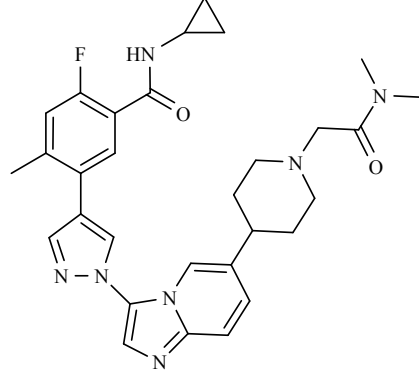
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
77		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(oxetan-3-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
78		N-ciclopropil-3-{1-[7-hidroxi-6-(2-metilpropan-2-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
79		3-{1-[6-(azetidin-3-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

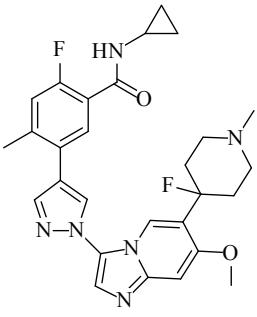
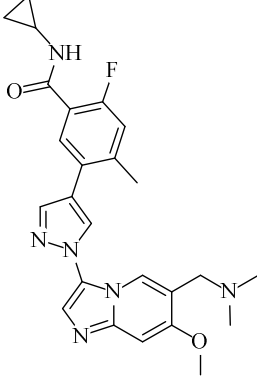
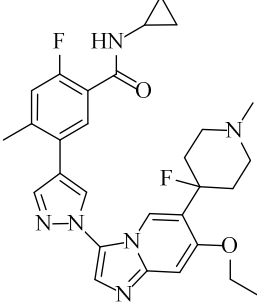
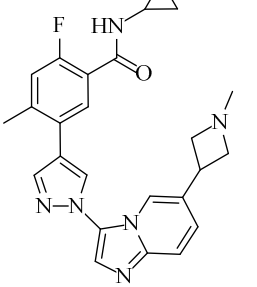
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
80		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(piperidin-4-sulfonyl)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
81-1		N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{6-[(1R)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
81-2		N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-{6-[(1S)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida

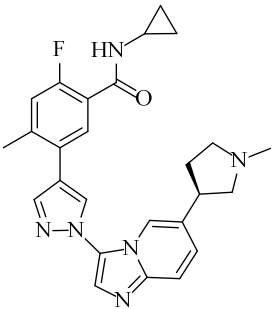
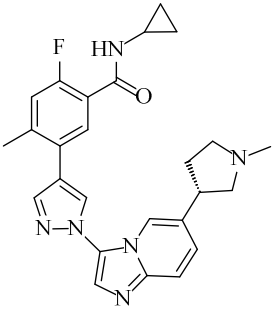
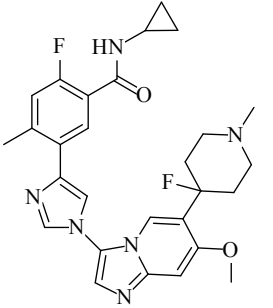
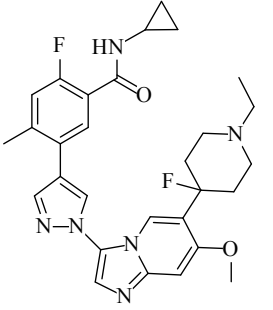
Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
82-1		N-ciclopropil-3-(1-{6-[(1R)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
82-2		N-ciclopropil-3-(1-{6-[(1S)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
84		N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]benzamida

Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
85		N-ciclopropil-3-{1-[7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
86		N-ciclopropil-3-(1-{7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
87		N-ciclopropil-3-(1-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida

Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
88		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[2-(1H-pirazol-1-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida
89		N-ciclopropil-3-{1-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-4-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metilbenzamida
90		N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[5-(2-metilpropan-2-sulfonyl)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-4-il}benzamida

Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
91		N-ciclopropil-3-(1-{6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metilbenzamida
92		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-(1-{6-[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)benzamida
93		N-ciclopropil-5-[1-(6-{1-[(dimetilcarbamoil)metil]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2-fluoro-4-metilbenzamida

Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
94		N-ciclopropil-2-fluoro-5-[1-(6-{4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il}-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metilbenzamida
95		N-ciclopropil-5-[1-(6-dimetilaminometil-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-4-metil-benzamida
96		N-ciclopropil-5-[1-[7-etoxi-6-(4-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-2-fluoro-4-metil-benzamida
97		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-[1-[6-(1-metil-azetidin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida

Ejemplo	Estructura	Nombre de estructura
98		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida
99		N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida
100		N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-4-metil-benzamida
101		N-ciclopropil-5-{1-[6-(1-etil-4-fluoro-piperidin-4-il)-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-2-fluoro-4-metil-benzamida

o las sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En una forma de realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos representados en la Tabla 1 anterior y las sales de estos aceptables

desde el punto de vista farmacéutico.

Para todos los compuestos descritos anteriormente en esta solicitud, en caso de que la nomenclatura entre en conflicto con la estructura, se entenderá que el compuesto es definido por la estructura. Para compuestos con centros estereogénicos, las estructuras muestran la estereoquímica absoluta.

La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen, como sustancia activa, uno o más compuestos de la invención, o los derivados de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, opcionalmente combinados con excipientes y/o portadores convencionales.

Los compuestos de la invención también incluyen sus formas etiquetadas de manera isotópica. La forma etiquetada de manera isotópica de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo, excepto por el hecho de que se reemplazaron uno o más átomos del agente activo con un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número de masa diferentes de la masa atómica o del número de masa de dicho átomo que se halla generalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos fácilmente disponibles en el comercio y que se pueden incorporar a un agente activo de una combinación de la presente invención de acuerdo con procedimientos establecidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. En el alcance de la presente invención, se contempla un agente activo de una combinación de la presente invención, un profármaco de este o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de cualquiera de ellos que contiene uno o más de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos.

La invención incluye el uso de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos que pueden ocurrir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los isómeros se definen como enantiómeros y diastereómeros. Todas esas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Cada carbono estereogénico puede estar en la configuración R o S, o en una combinación de configuraciones.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos que usan todos esos tautómeros.

Todos los términos que se usan en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, tendrán el significado habitual conocido en el estado de la

técnica. Por ejemplo, “C₁₋₆ alcoxi” es un C₁₋₆ alquilo con un terminal oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo deben interpretarse como ramificados o no ramificados cuando fuese estructuralmente posible y a menos que se indique lo contrario. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

El término “alquilo” se refiere a grupos alquilo ramificados y no ramificados. Cabe destacar que cualquier término combinado que use un prefijo “alqu” o “alquilo” se refiere a análogos de acuerdo con la definición anterior de “alquilo”. Por ejemplo, términos tales como “alcoxi” y “alquitio” se refieren a grupos alquilo unidos a un segundo grupo mediante un átomo de oxígeno o azufre. “Alcanoílo” se refiere a un grupo alquilo unido a un grupo carbonilo (C=O).

Cabe destacar que si N no es sustituido, entonces es NH. Como se usa en la presente, “nitrógeno” y “azufre” incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, un radical -S-C₁₋₆ alquilo, a menos que se indique lo contrario, incluye -S(O)-C₁₋₆ alquilo y -S(O)₂-C₁₋₆ alquilo.

El término “C₃₋₁₀ carbociclo” o “C₃₋₁₀ cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico/cicloalquilo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (pero preferentemente, de 3 a 6 miembros) o un radical bicíclico fusionado, bicíclico en puente o carbocíclico espirocíclico no aromático de 6 a 10 miembros. El anillo C₃₋₁₀ carbociclo/cicloalquilo puede ser saturado o parcialmente insaturado, y el anillo de carbociclo/cicloalquilo puede estar unido mediante cualquier átomo del ciclo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitativos de anillos de carbociclo/cicloalquilo monocíclicos de 3 a 10 miembros incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptanilo, cicloheptenilo y ciclohexanona. Los ejemplos no limitativos de radicales carbocíclicos/cicloalquilo bicíclicos fusionados de 6 a 10 miembros incluyen biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano y biciclo[4.4.0]decanilo (decahidronaftalenilo). Los ejemplos no limitativos de radicales carbocíclicos bicíclicos en puente de 6 a 10 miembros incluyen biciclo [2.2.2]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.2.1]octanilo. Los ejemplos no limitativos de radicales carbocíclicos espirocíclicos de 6 a 10 miembros incluyen, entre otros, espiro[3,3]heptanilo, espiro[3,4]octanilo y espiro[4,4]heptanilo.

El término “arilo” se refiere a anillos de hidrocarburos aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos del anillo de carbono. El término “arilo” incluye anillos monocíclicos

y anillos bicíclicos en donde al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos no limitativos de C₆₋₁₀ arilo incluyen fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo.

El término “heterociclo” se refiere a un radical heterocíclico monocíclico estable no aromático de 4-8 miembros o un radical bicíclico fusionado, bicíclico en puente o heterocíclico espirocíclico estable no aromático de 6 a 11 miembros. El heterociclo de 5 a 11 miembros consiste en átomos de carbono y uno o más, preferentemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos no limitativos de radicales heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 4-8 miembros incluyen tetrahidrofuranilo, azetidino, pirrolidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y azepinilo. Los ejemplos no limitativos de radicales bicíclicos fusionados no aromáticos de 6 a 11 miembros incluyen octahidroindolilo, octahidrobenzofuranilo y octahidrobenzotiofenilo. Los ejemplos no limitativos de radicales bicíclicos en puente no aromáticos de 6 a 11 miembros incluyen 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo. Los ejemplos no limitativos de radicales heterocíclicos espirocíclicos no aromáticos de 6 a 11 miembros incluyen 7-aza-spiro[3,3]heptanilo, 7-spiro[3,4]octanilo y 7-aza-spiro[3,4]octanilo.

El término “heteroarilo” significa un heteroarilo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo bicíclico de heteroarilo aromático de 7 a 11 miembros, en donde al menos uno de los anillos es aromático, en donde el anillo de heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos, tales como N, O y S. Los ejemplos no limitativos de anillos de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros incluyen furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y purinilo. Los ejemplos no limitativos de anillos de heteroarilo bicíclico de 7 a 11 miembros incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, dihidro-2*H*-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, benzotiazolilo, benzpirrolilo, benzpirazolilo, piridopirazolilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, benzodioxanilo, dihidrobenzo[1,4]dioxanilo y benzo[1,3]dioxolilo.

Como se usa en la presente, el término “heteroátomo” significa átomos que no son carbono, tales como O, N y S.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “halógeno”

significa bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones de "halogenado", "parcial o totalmente halogenado", "parcial o totalmente fluorinado", "sustituido con uno o más átomos de halógeno" incluyen, por ejemplo, derivados de mono-, di- o trihalo en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitativo sería $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, etc.

Cada alquilo, arilo, cicloalquilo/carbociclo, heterociclo o heteroarilo, o sus análogos, descritos en la presente deben interpretarse como parcial o totalmente halogenados de manera opcional.

Los compuestos de la invención son solo aquellos que se consideran "químicamente estables" como podrán apreciar las personas del oficio de nivel medio. Por ejemplo, un compuesto que tendría una "valencia libre" o un "carbanión" no es un compuesto contemplado por los métodos de la invención descritos en la presente.

La invención incluye derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de la Fórmula (I). Un "derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a cualquier sal o éster aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o cualquier otro compuesto que, luego de la administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención, o un metabolito o residuo de aquel farmacológicamente activo. Un metabolito farmacológicamente activo significa cualquier compuesto de la invención capaz de ser metabolizado de manera enzimática o química. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la invención.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las que derivan de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, toluen-p-sulfúrico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfúrico y bencensulfónico. Otros ácidos, tales como ácido oxálico, que si bien no son en sí mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se pueden usar para la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos y sus sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales que derivan de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amonio y $\text{N}-(\text{C1-C4 alquilo})_4^+$.

Además, el uso de profármacos de compuestos de la invención se encuentra dentro del alcance de la invención. Los profármacos incluyen aquellos compuestos

que, luego de la transformación química simple, se modifican para producir los compuestos de la invención. La transformación química simple incluye hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando se administra un profármaco a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto descrito con anterioridad en la presente, para así impartir el efecto farmacológico deseado.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden fabricar usando los métodos de síntesis generales que se describen a continuación, que también constituyen parte de la invención.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Lista de abreviaturas

Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
ac.	acuático, acuoso
Boc	ter-butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	di-ter-butil dicarbonato
Bu	butilo
dba	dibencilidenacetona
Davephos	2-dimetilamino-2'-d ciclohexilaminofosfinobifenilo
DBA	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
equiv.	equivalente(s)
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
Et ₂ O	dietiléter
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol

h	hora
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametil-uronio
hept	heptano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
conc.	concentrado
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA	ácido 3-cloroperoxbenzoico
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minutos
MS	espectrometría de masas
MTBE	metil-ter-butiléter
NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
NIS	<i>N</i> -iodo-succinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
Rt	tiempo de retención (HPLC)
Rt	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	ter-butildimetilsililo
TBME	ter-butilmetiléter
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametil-uronio
tBu	ter-butilo
TEA	triethylamina
temp.	temperatura
<i>ter</i>	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa delgada
TsOH	ácido p-toluensulfónico

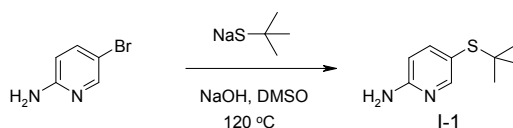
MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERAL Y SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos y

ejemplos que se indican a continuación, y los métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. En cada uno de los siguientes ejemplos, los grupos R¹ a R⁷ son como se definieron anteriormente para la Fórmula general I a menos que se indique lo contrario. Las condiciones y los tiempos de reacción óptimos pueden variar según los reactivos particulares que se usan. A menos que se especifique lo contrario, las personas del oficio de nivel medio pueden seleccionar con facilidad los solventes, temperaturas, presiones y demás condiciones de reacción. A continuación se proporcionan procedimientos específicos. Los intermediarios que se usan en las siguientes síntesis están disponibles en el comercio o se pueden preparar con facilidad mediante los métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio. El progreso de la reacción se puede controlar mediante métodos convencionales, tales como cromatografía de capa delgada (TLC) o cromatografía de líquidos de alta presión-espectrometría de masa (HPLC-MS). Los intermediarios y productos se pueden purificar mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, que incluyen cromatografía de columna, HPLC, TLC preparativa o HPLC preparativa.

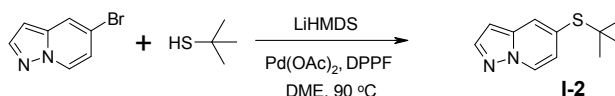
Intermediarios

Síntesis de 5-ter-butilsulfanil-piridin-2-ilamina (I-1)



A una mezcla de 5-bromo-piridin-2-ilamina (300 mg, 1,73 mmol) en DMSO (3 ml) se agregaron sodio 2-metil-2-propantioato (388 mg, 3,47 mmol) y NaOH (35 mg, 0,87 mmol). La mezcla se desgasificó con Ar durante 20 min. A la mezcla de reacción se agregaron L-prolina (100 mg, 0,870 mmol) y CuI (330 mg, 1,73 mmol), y la reacción se calentó hasta 120 °C durante 12 h en un tubo sellado. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc (2x). El solvente se retiró a presión reducida para obtener 200 mg de 5-ter-butilsulfanil-piridin-2-ilamina (I-1) cruda que se usó sin purificación adicional.

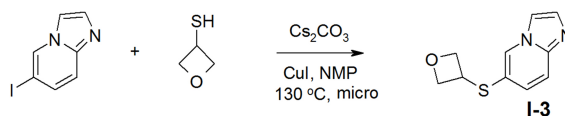
Síntesis de 5-ter-butilsulfanil-pirazolo[1,5-a]piridina (I-2)



A una solución agitada de 5-bromo-pirazolo[1,5-a]piridina (2,0 g, 10,1 mmol) en DME (30 ml), a 0 °C, se agregó litio bis(trimetilsilil)amida como una solución 1M en

THF (24 ml, 25 mmol)). En otro matraz, se combinaron acetato de paladio(II) (227 mg, 1,01 mmol) y dppf (2,0 g, 3,6 mmol) en DME (30 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Las dos soluciones luego se combinaron a temperatura ambiente y se trataron con 2-metil-2-propantio (2,0 g, 22 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 2 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 1 g de 5-ter-butilsulfanil-pirazolo[1,5-a]piridina (**I-2**).

Síntesis de 6-(oxetan-3-ilsulfanil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-3**)

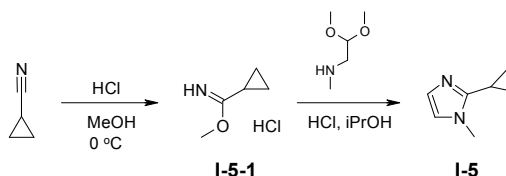


Una mezcla de 6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (800 mg, 3,30 mmol), yoduro de cobre (62 mg, 0,33 mmol), carbonato de cesio (2,1 g, 6,6 mmol), NMP (8 ml) y oxetan-3-tiol (325 mg, 3,6 mmol) se purgó con N₂ y se selló en un tubo de reacción de microondas. La mezcla se calentó a 130 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 283 mg de 6-(oxetan-3-ilsulfanil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-3**).

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando los materiales de inicio disponibles en el comercio:

Ter-butil del ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilsulfanil)-azetidin-1-carboxílico (**I-4**)

Síntesis de 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol (**I-5**)

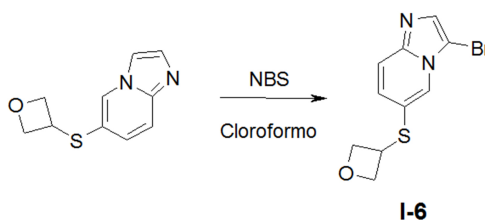


A HCl 4N en dioxano (7,3 ml, 29 mmol) a 0 °C se agregó lentamente ciclopropan carbonitrilo (1 ml, 13,5 mmol) como una solución en metanol anhidro (1,2 ml). La

mezcla se agitó entre 0-5 °C durante 3 h; durante ese tiempo, se formó un precipitado. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y la solución se concentró a presión reducida. Se agregó MTBE (10 ml), y la mezcla se agitó durante varios minutos, luego se filtró para obtener 783 mg de metiléster del ácido ciclopropancarboximídico HCl (**I-5-1**).

A una suspensión agitada de **I-5-1** (0,50 g, 3,9 mmol) en isopropanol (2,0 ml), se agregó (2,2-dimetoxi-etil)-metil-amina (0,50 ml, 4,0 mmol). La mezcla se tornó casi homogénea; luego se formó un precipitado gelatinoso. La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 4 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h más. Luego se agregó HCl concentrado (1,1 ml, 13 mmol), y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 212 mg de 2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol (**I-5**).

Síntesis de 3-bromo-6-(oxetan-3-ilsulfanil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-6**)



A una solución agitada de **I-3** (242 mg, 1,20 mmol) en cloroformo (4,2 ml), se agregó NBS (208 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 294 mg de 3-bromo-6-(oxetan-3-ilsulfanil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-6**).

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-4**: ter-butiléster del ácido 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-sulfonil)-azetidin-1-carboxílico (**I-7**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-17**:

3-bromo-6-(morfolin-4-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-8**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-18**

3-bromo-6-metansulfonil-imidazo[1,2-a]piridina (**I-9**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-20**

3-bromo-6-ter-butilsulfanil-imidazo[1,2-a]piridina (**I-10**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-23**

3-bromo-5-(2-metil-propan-2-sulfonil)-pirazolo[1,5-a]piridina (**I-11**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-16**

3-bromo-5-etansulfonil-pirazolo[1,5-a]piridina (**I-12**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-19**

3-bromo-6-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-13**)

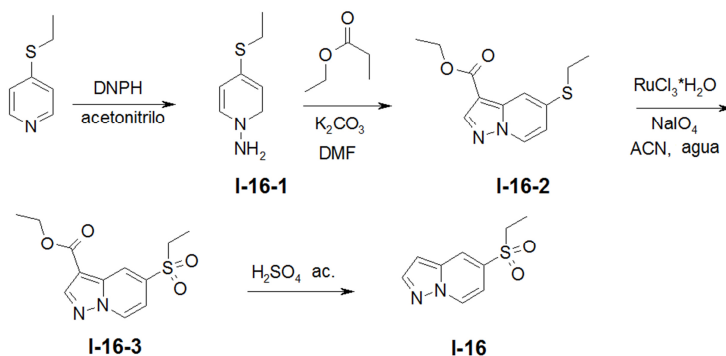
El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-5**

5-bromo-2-ciclopropil-1-metil-1H-imidazol (**I-14**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-32**

3-bromo-6-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-imidazo[1,2-a]piridina (**I-15**)

Síntesis de 5-etansulfonil-pirazolo[1,5-a]piridina (**I-16**)



A una solución agitada de etilsulfanil-piridina (5,0 g, 36 mmol) en acetonitrilo (50 ml), at 0 °C, se agregó 2,4-di-nitrofenil hidroxil amina (DNPH) (7,0 g, 35 mmol) en varias porciones. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y luego se calentó hasta 40 °C durante 15 h. La reacción se concentró a presión reducida para obtener 5,0 g de 4-etilsulfanil-2H-piridin-1-ilamina (**I-16-1**).

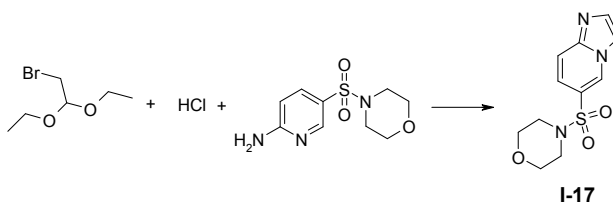
A una solución agitada de **I-16-1** crudo (5,0 g, 32 mmol) en DMF (50 ml), enfriada hasta 0 °C, se agregó K₂CO₃ (4,0 g, 29 mmol). A la mezcla de reacción se

agregó por goteo propionato de etilo (3,0 g, 29 mmol), y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se concentró a presión reducida para obtener 2,0 g de etiléster del ácido 5-etilsulfanil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico crudo (**I-16-2**).

A una solución agitada de **I-16-2** (1,0 g, 4,0 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (5,0 ml) y agua (10,0 ml), enfriada a 0 °C, se agregaron cloruro de rutenio(III) hidrato (826 mg, 4,0 mmol) y metaperiodato de sodio (2,0 mg, 9,0 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 500 mg del etiléster del ácido 5-etansulfonil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico crudo (**I-16-3**).

A una solución agitada de ácido sulfúrico (2,0 g) en agua (4,0 ml), a 0 °C, se agregó lentamente **I-16-3** (1,0 g, 3,6 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El pH de la mezcla se ajustó a neutro mediante la adición de una solución de NaOH 2N y luego se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 298 mg de 5-etansulfonil-pirazolo[1,5-a]piridina (**I-16**).

Síntesis de 6-(morfolin-4-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-17**)



Una mezcla de bromoacetaldehído dietilacetal (383 µl, 2,50 mmol) y solución de HCl 2M (1,4 ml, 2,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción luego se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 5 °C, y el pH de la mezcla se ajustó a pH 8 mediante la adición de bicarbonato de sodio sólido. A la mezcla de reacción se agregó 5-(morfolin-4-sulfonil)-piridin-2-ilamina (300 mg, 1,2 mmol), y la solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla se sometió a ultrasonido y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 165 mg de 6-(morfolin-4-sulfonil)-imidazo[1,2-

a]piridina (**I-17**).

Los siguientes intermediarios se sintetizaron de manera similar como se describió anteriormente usando material disponible en el comercio:

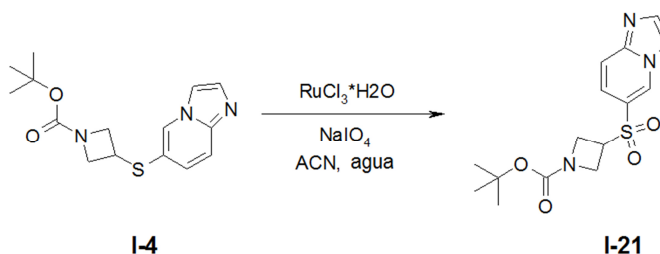
6-metansulfonil-imidazo[1,2-a]piridina (**I-18**)

6-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-19**)

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando **I-1**

6-ter-butilsulfanil-imidazo[1,2-a]piridina (**I-20**)

Síntesis de *ter*-butiléster del ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-sulfonil)-azetidín-1-carboxílico (I-21**)**



A una solución agitada de **I-4** (480 mg, 1,6 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y agua (10 ml), a temperatura ambiente, se agregaron cloruro de rutenio(III) hidrato (19 mg; 0,1 mmol) y metaperiodato de sodio (2,0 g, 9,4 mmol). Después de 1 h, la reacción se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 100 mg de *ter*-butiléster del ácido 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-sulfonil)-azetidín-1-carboxílico (**I-21**).

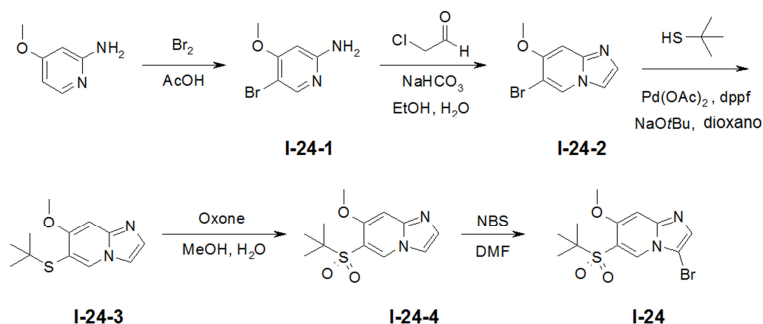
El siguiente intermediario se sintetizó de acuerdo con el intermediario descrito anteriormente usando **I-10**:

3-bromo-6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-22**)

El siguiente intermediario se sintetizó de acuerdo con el intermediario descrito anteriormente usando **I-2**

5-(2-metil-propan-2-sulfonil)-pirazolo[1,5-a]piridina (**I-23**)

Síntesis de 3-bromo-7-metoxi-6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridina (I-24**)**



A una solución agitada de 4-metoxipiridin-2-ilamina (15 g, 121 mmol) en ácido acético (490 ml), a temperatura ambiente, se agregó lentamente bromo como una solución 1 M en ácido acético (120 ml, 120 mmol). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido recolectado se disolvió en EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado, luego con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 15,1 g de 5-bromo-4-metoxipiridin-2-ilamina (**I-24-1**).

A una solución agitada de **I-24-1** (15 g, 74 mmol) en una mezcla 4:1 de etanol-agua (150 ml), se agregó una solución acuosa de cloroacetaldehído (55 % de solución acuosa, 15 ml, 88,7 mmol), y luego se agregó NaHCO_3 sólido (7,4 g, 89 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo durante 4 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 10,6 g de 6-bromo-7-metoxiimidazo [1,2-a]piridina (**I-24-2**).

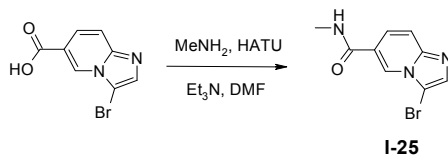
A una suspensión agitada de **I-24-2** (13 g, 56 mmol) en 1,4-dioxano (360 ml), se agregaron NaOtBu (6,6 g, 69 mmol) y 2-metil-2-propantíol (7,74 g, 85,9 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con Ar durante 5 min, luego se trató con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (250 mg, 1,14 mmol) y dppf (760 mg, 1,37 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 12 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua y luego con salmuera, luego se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash para obtener 10,4 g de 6-ter-butilsulfanil-7-metoxiimidazo [1,2-a]piridina (**I-24-3**).

A una solución agitada de **I-24-3** (6,0 g, 25 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH : agua (60 ml), a 0°C , se agregó Oxone® (47 g, 76 mmol). La mezcla resultante se agitó con calentamiento hasta temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró, y la almohadilla de filtro se lavó con EtOAc. El pH del filtrado

combinado se ajustó a neutro mediante la adición de una solución saturada de NaHCO_3 , y luego se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 6,0 g de 7-metoxi-6-(2-metil-propan-2 sulfonyl) imidazol [1,2-a] piridina (**I-24-4**).

A una solución agitada de **I-24-4** (6,0 g, 18,6 mmol) en DMF (30 ml) se agregó NBS (3,3 g, 18,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (4x), luego con salmuera, y posteriormente, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 5,5 g de 3-bromo-7-metoxi-6-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-a]piridina (**I-24**).

Síntesis de metilamida del ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**I-25**)

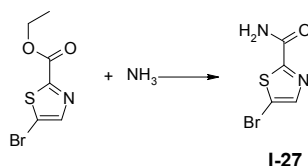


A una solución agitada de ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (130 mg, 0,540 mmol) en DMF (2,1 ml), a temperatura ambiente, se agregó Et_3N (376 μl , 2,7 mmol), y luego una solución de metilamina en EtOH (33 % en peso, 101 mg, 1,1 mmol) y HATU (308 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se lavó con agua, luego con salmuera, y posteriormente, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener 83 mg de metilamida del ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico.

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando una amina disponible en el comercio:

Dimetilamida del ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**I-26**)

Síntesis de amida del ácido 5-bromo-tiazol-2-carboxílico (**I-27**)

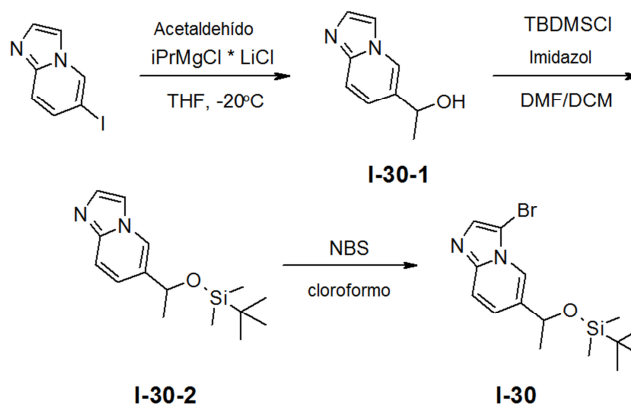


A una solución agitada de etiléster del ácido 5-bromo-tiazol-2-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), se agregó una solución 7 M de amoníaco en MeOH (3,0 ml, 21 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en un tubo sellado, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener 88 mg de amida del ácido 5-bromo-tiazol-2-carboxílico (**I-28**).

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando una amina disponible en el comercio:

Metilamida del ácido 5-bromo-tiazol-2-carboxílico (**I-29**)

Síntesis de 3-bromo-6-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-etil]-imidazo[1,2-a]piridina (I-30)



A una solución agitada de 6-iodo-imidazo[1,2-a]piridina (3,8 g, 16 mmol) en THF (204 ml) a -20 °C, se agregó *i*PrMgCl * LiCl como una solución 1,3 M en THF (14,5 ml, 18,8 mmol). Después de agitar durante 20 min, se agregó una solución de acetaldehído 5 M en THF (4,1 ml, 20 mmol). La reacción se agitó durante 5 min a -20 °C, y luego el baño frío se retiró, y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 2,1 g de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-etanol (**I-30-1**).

Una mezcla de **I-30-1** (3,0 g, 18,5 mmol), TBDMSCl (4,0 g; 27 mmol) e imidazol (2,0 g, 30 mmol) se disolvió en una mezcla 9:1 de DMF:DCM (60 ml). La reacción se

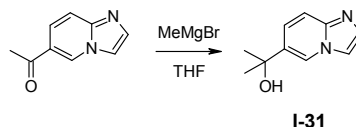
agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 4,26 g de 6-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-etil]-imidazo[1,2-a]piridina (**I-30-2**).

A una solución agitada de **I-30-2** (4,3 g, 15 mmol) en cloroformo (55 ml), a temperatura ambiente, se agregó NBS (2,7 g, 15 mmol). Después de 25 min, la reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener 5,3 g de 3-bromo-6-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-etil]-imidazo[1,2-a]piridina (**I-30**).

El siguiente intermediario se sintetizó de manera similar como se describió anteriormente usando un aldehído disponible en el comercio:

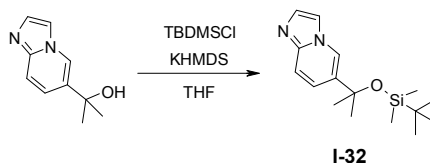
3-bromo-6-[(ter-butil-dimetil-silanilo)-(tetrahydro-piran-4-il)-metil]-imidazo[1,2-a]piridina (**I-31**)

Síntesis de 2-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-propan-2-ol (**I-31**)



A una solución agitada de 1-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-etanona (710 mg, 4,4 mmol) en THF (35 ml), a -78°C , se agregó MeMgBr como una solución en THF (3 M, 1,6 ml, 4,8 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla luego se inactivó con solución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc (3x) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 576 mg de 2-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-propan-2-ol (**I-31**).

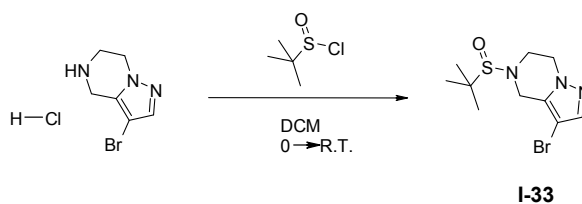
Síntesis de 6-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-imidazo[1,2-a]piridina (**I-32**)



A una solución agitada de **I-31** (467 mg, 2,70 mmol) en THF (6,0 ml), a

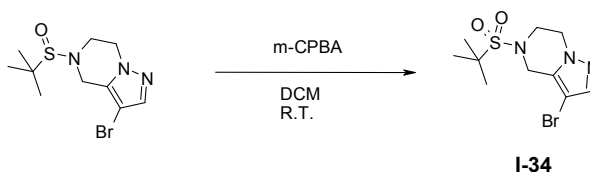
temperatura ambiente, se agregó por goteo KHMDS como una solución en tolueno (0,5 M, 5,3 ml, 2,6 mmol). A esta mezcla se agregó una solución de TBDMSCI (400 mg, 2,65 mmol) en THF (4 ml). Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 400 mg de 6-[1-(ter-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-imidazo[1,2-a]piridina (**I-32**).

Síntesis de 3-bromo-5-(2-metil-propan-2-sulfinil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (I-33**)**



A una mezcla de 3-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina clorhidrato (0,90 g, 3,8 mmol) y trietilamina (2,3 g, 22,6 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), a 0 °C, se agregó cloruro de 2-metil-propan-2-sulfinilo (1,3 g, 9,4 mmol). Después de agitar durante 16 horas, la reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener 0,9 g de 3-bromo-5-(2-metil-propan-2-sulfinil)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (**I-33**).

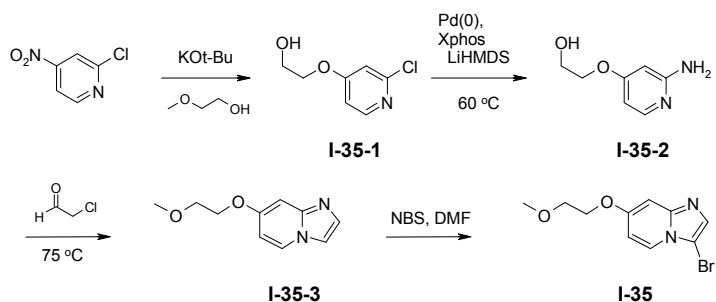
Síntesis de 3-bromo-5-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (I-34**)**



A una solución de **I-33** (0,9 g, 2,9 mmol) en DCM anhidro (20 ml), se agregó mCPBA (0,76 g, 4,4 mmol). Después de agitar durante 16 h, se agregó sulfito de sodio acuoso saturado (2 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción luego se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener 0,7 g de 3-bromo-5-

(2-metil-propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (**I-34**).

Síntesis de 3-bromo-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina (**I-35**)



A una solución agitada de 2-cloro-4-nitro-piridina (8,0 g, 50 mmol) en 2-metoxietanol (9,9 ml, 130 mmol), a 0 °C, se agregó KOt-Bu (6,2 g, 55 mmol) en varias porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió en DCM y agua, y luego las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 5,2 g de 2-[(2-cloro-4-piridil)oxi]etanol (**I-35-1**) que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

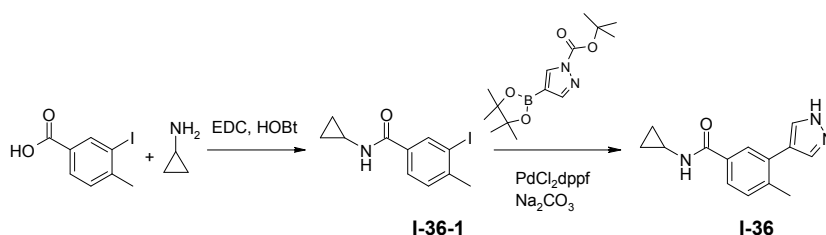
Una mezcla de **I-35-1** (2,9 g, 15 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,28 g, 0,31 mmol) y X-Phos (0,29 g, 0,62 mmol) en THF seco (30 ml) se desgasificó con argón durante 10-15 min. A esta mezcla se agregó por goteo una solución de LiHMDS en THF (32,5 ml, 32,6 mmol, 1 M). La mezcla resultante luego se calentó hasta 60 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó HCl 1 M (20 ml, 20 mmol). La solución resultante se lavó con MTBE (50 ml), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se basificó a pH ~11 mediante la adición de una solución acuosa de NaOH 6 M, y luego se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 2,1 g de 2-[(2-amino-4-piridil)oxi]etanol (**I-35-2**) que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

A una solución agitada de **I-35-2** (4,0 g, 24 mmol) en THF (40 ml), se agregó una solución acuosa de 2-cloroacetaldehído (6,8 g, 48 mmol, 55 % de solución acuosa). La mezcla se calentó hasta 75 °C en un tubo sellado durante 18 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en EtOAc (3 x 50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,8 g de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina (**I-35-3**) que se usó en etapas

posteriores sin purificación adicional.

A una solución agitada de **I-35-3** (1,3 g, 6,8 mmol) en DMF (15 ml), se agregó NBS (1,2 g, 6,8 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (150 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 1,1 g de 3-bromo-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridina (**I-35**).

Síntesis de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (**I-36**)



A una solución agitada de ácido 3-iodo-4-metil-benzoico (42 g, 160 mmol) en DMF (400 ml), a temperatura ambiente, se agregó EDC HCl (92 g, 481 mmol), y luego HOBt (32 g, 240 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego se agregó ciclopropilamina (13,3 ml, 192 mmol) y DIPEA (140 ml, 802 mmol). Después de 16 h, la reacción se inactivó agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en MgSO_4 anhidro y se evaporó a presión reducida. El material crudo se lavó con 20 % de EtOAc en hexano (200 ml) para obtener 45 g de *N*-ciclopropil-3-iodo-4-metil-benzamida (**I-36-1**).

A una solución de **I-36-1** (20 g, 66,4 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml), a temperatura ambiente, se agregó ter-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-carboxilato (23,4 g, 79,7 mmol), y luego Na_2CO_3 (21,1 g, 199 mmol) y agua (150 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5,4 g, 6,6 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyente con 3 % de MeOH en EtOAc) para obtener 15,2 g de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (**I-36**).

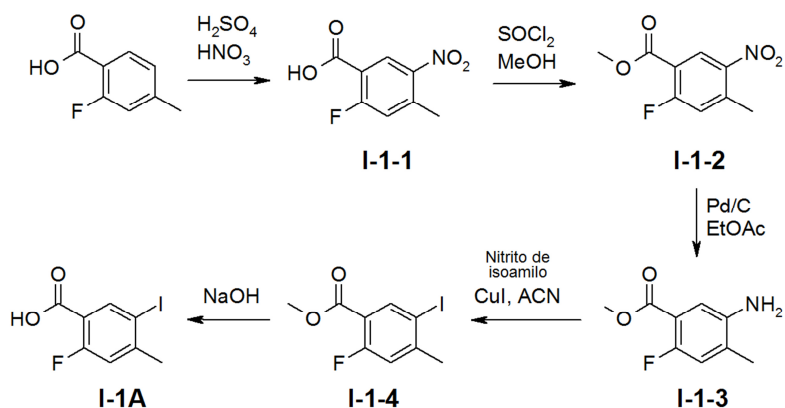
Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente usando los ácidos benzoicos disponibles en el comercio:

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)benzamida (**I-37**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)benzamida (**I-38**)

El ácido benzoico de inicio para la síntesis del Intermediario I-37 se realizó de la siguiente manera:

Síntesis de ácido 2-fluoro-5-iodo-4-metil-benzoico (**I-1A**)



A una solución agitada de ácido 2-fluoro-4-metil benzoico (26 g, 168 mmol) en H_2SO_4 concentrado (260 ml), se agregó por goteo una mezcla de nitración recientemente preparada [H_2SO_4 concentrado (10,7 ml) + 70 % de HNO_3 (11,9 ml)] a 0 °C durante 45 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada. La solución heterogénea resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó en MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 30 g de ácido 2-fluoro-4-metil-5-nitro-benzoico crudo (**I-1-1**).

A una solución agitada de **I-1-1** (30 g, 150 mmol) en metanol (300 ml), se agregó por goteo cloruro de tionilo (22,5 ml, 301 mmol) a 10 °C. La solución resultante se calentó a reflujo. Después de 12 h, el solvente se concentró a presión reducida, y el residuo crudo se dividió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua, salmuera, se secó en MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 30 g de metil 2-fluoro-4-metil-5-nitro-benzoato (**I-1-2**).

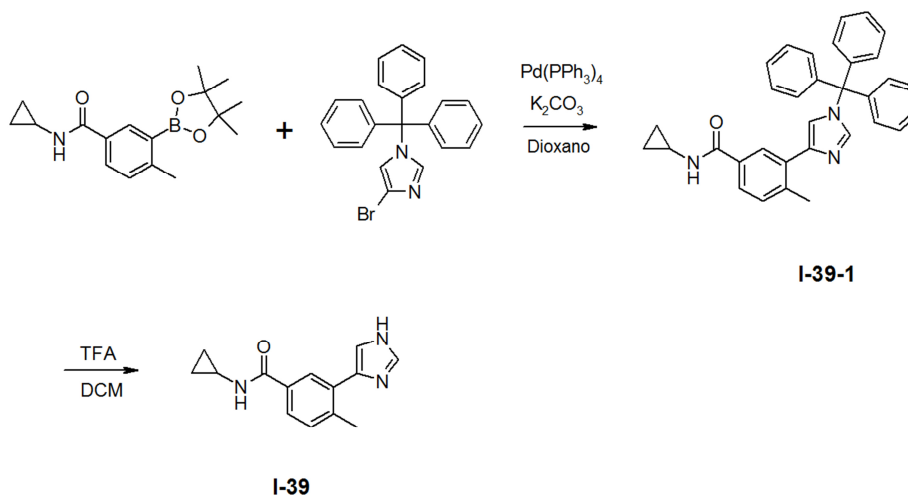
La solución de metilo **I-1-2** (30 g, 141 mmol) en metanol (600 ml) se cargó a un recipiente de presión Parr de 2 litros. Luego se agregó 10 % de paladio sobre carbón (3 g, 28 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. El recipiente Parr se colocó en una atmósfera de hidrógeno (45 psi). Después de 12 h, la masa de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 26 g de

metil 5-amino-2-fluoro-4-metil-benzoato (**I-1-3**).

A una solución agitada de **I-1-3** (26 g, 142 mmol) en acetonitrilo (540 ml) a -5°C se agregó por goteo isoamilonitrito (21,7 g, 184 mmol). Después de 5 min, se agregó en porciones yoduro de cobre (I) (56 g, 369 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta 65°C durante 2 h. La solución se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna flash (gel de sílice, eluyente con 5 % de acetato de etilo en hexano) produjo 20 g de metil 2-fluoro-5-iodo-4-metil-benzoato (**I-1-4**).

A una solución agitada de **I-1-4** (20 g, 68 mmol) en THF: MeOH: H_2O (1:1:1, 300 ml), se agregó NaOH sólido (4 g, 102 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El solvente se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (500 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 150 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 2 mediante la adición de 10 % de HCl acuoso y luego se extrajo con DCM (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (200 ml), se secó en anhídrido MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-fluoro-5-iodo-4-metil-benzoico (**I-1A**).

Síntesis de *N*-ciclopropil-3-(1*H*-imidazol-4-il)-4-metil-benzamida (**I-39**)



Una mezcla de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (1,0 g; 3,2 mmol), 4-bromo-1-tritil-1*H*-imidazol (1,4 g; 3,54 mmol), solución 2 M de K_2CO_3 en agua (4,0 ml; 8,05 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (428,0 mg; 0,37 mmol) en dioxano (13,4 ml) se desgasificó y se volvió a llenar con nitrógeno en un vial para microondas. La reacción se calentó en un reactor de

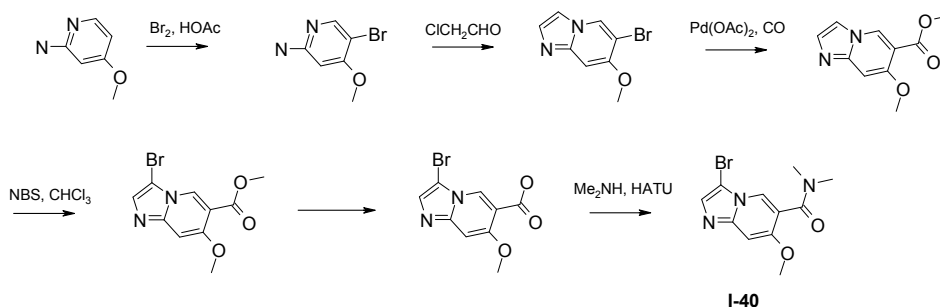
microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener N-ciclopropil-4-metil-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-benzamida **I-39-1** (1,0 g).

A una solución de **I-39-1** (1 g; 2,1 mmol) en diclorometano (11,7 ml), se agregó TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregaron 0,5 ml adicionales de TFA, y la reacción se agitó durante 1 h más. El pH de la mezcla se ajustó a pH 8 mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (**I-39**) (500mg).

Los siguientes intermediarios se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente usando los ácidos benzoicos disponibles en el comercio:

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-(1H-imidazol-4-il)benzamida (**I-39-2**)

Síntesis de dimetilamida del ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**I-40**)



A una solución de 4-metoxi-piridin-2-ilamina (45 g; 0,362 mol; 1,0 eq.) en HOAc (1000 ml), se agregó por goteo una solución de Br₂ (57,9 g; 0,362 mol; 1,0 eq.) en HOAc (260 ml) durante 0,5 h. Se generó una gran cantidad de sólido blanco. La mezcla resultante se agitó a 18 °C durante 1,5 h. Después de la filtración, la torta de filtro se absorbió con EtOAc (1500 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (500 ml x 2), agua (300 ml) y salmuera (200 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (53,0 g; 0,261 mol) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (53 g, 0,261 mol, 1,0 eq.)

en EtOH:H₂O = 4:1 (500 ml), se agregó cloro-acetaldehído (24,589 g, 0,313 mol, 1,2 eq.), luego se agregó NaHCO₃ (26,3 g, 0,313 mol, 1,2 eq.). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante 4 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente orgánico se evaporó. El residuo se extrajo con DCM (200 ml x 3). La capa orgánica se combinó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para obtener el compuesto 6-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina (39 g, 66 %) como un sólido marrón.

A una solución de 6-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina (34,9 g, 0,154 mol, 1,0 eq.) en MeOH (350 ml) y tolueno (350 ml), se agregó TEA (23 g, 0,231 mol, 1,5 eq.), luego se agregó Pd(dppf)Cl₂ (11,2 g, 0,015 mol, 0,1 eq.) en una atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C en una atmósfera de CO (3 MPa) durante 16 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM) y se lavó con PE:EA=1:1 (20 ml) para obtener metiléster del ácido 7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (20 g, 63 %) como un sólido marrón.

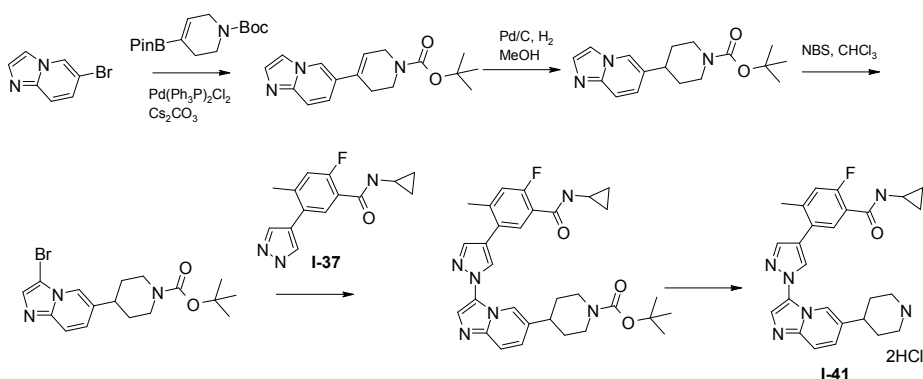
A una solución de metiléster del ácido 7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (20 g, 97 mmol, 1,0 eq.) en CHCl₃ (400 ml), se agregó NBS (17 g, 97 mmol, 1,0 eq.) a -10 °C en una atmósfera de N₂. La solución resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 20 min. Después de diluirse con DCM (400 ml), la solución resultante se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con una mezcla solvente PE: EA=1:1 (500 ml) y DCM (100 ml) para obtener el compuesto metiléster del ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (15.5 g, 54 mmol) como un sólido pálido.

Se disolvió metiléster del ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (2 g, 7 mmol) en THF (40 ml), luego se agregaron 3,5 ml de HCl 6N acuoso. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 días. Se agregaron 3,5 ml más de HCl 6N. La reacción se calentó durante otro día. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó para obtener el producto crudo ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico como una sal de HCl (2,2 g, 60 %).

La sal de HCl anterior de ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (2,2 g) se neutralizó con NaHCO₃ saturado hasta que el pH=7. El sólido se filtró y se enjuagó con agua. El sólido se secó en alto vacío. Luego se disolvió en DMF (20 ml), se agregó Et₃N (3 ml, 21 mmol) y dimetilamina HCl (700 mg, 8,6 mmol), seguido de HATU (2,4 g, 6,4 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente

durante la noche. A la reacción se agregó agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto dimetilamida del ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**I-40**) (1,24 g, 76 %).

Síntesis de N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-[1-(6-piperidin-4-il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida di-clorhidrato (I-41**)**



A una mezcla de 6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (20 g, 0,102 mol, 1,0 eq), éster borónico (37,66 g, 0,122 mol, 1,2 eq.) y Cs_2CO_3 (65,98 g, 0,203 mol, 2,0 eq.) en dioxano (300 ml) y H_2O (30 ml), se agregó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7,13 g, 0,01 mol, 0,1 eq.) a temperatura ambiente en N_2 . La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 15 h en N_2 . TLC y LCMS mostraron que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con DCM (3 x 500 ml). El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1) para obtener *ter*-butiléster del ácido 4-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (26 g, 0,087 mol) como un aceite marrón.

A una solución de *ter*-butiléster del ácido 4-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (52 g, 173,7 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3000 ml) se agregó 10 % de Pd/C (20 g) en Ar_2 . La mezcla de reacción se agitó en H_2 (50 psi) a 20 °C durante 10 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH (1500 ml), el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1 a 20:1) para obtener *ter*-butiléster del ácido 4-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-piperidin-1-carboxílico (50 g, 165,9 mmol) como un aceite marrón.

A una solución agitada de *ter*-butiléster del ácido 4-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-

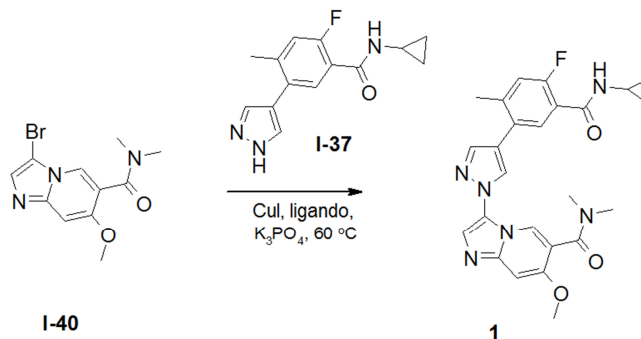
piperidin-1-carboxílico (1,5 g, 5 mmol) en cloroformo (15 ml) se agregó NBS (890 mg, 5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃, H₂O, salmuera y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash (25 g, 0-80 % de EtOAc/heptano) y luego mediante cromatografía de fase inversa (100 g, 10-100 % H₂O/ACN, en donde ambos contenían 0,5 % de ácido fórmico) para obtener el compuesto *ter*-butil del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico (1,6 g, 85 %).

Ter-butil del ácido 4-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piperidin-1-carboxílico (1,55, 4,1 mmol), **I-37** (1,3 g, 4,9 mmol), CuI (388 mg, 2,0 mmol), K₃PO₄ (1,7 g, 8,2 mmol) y *trans*-dimetilaminociclohexano (463 mg, 3,3 mmol) se suspendieron en DMF (15 ml), y la mezcla se purgó con Ar. La mezcla luego se calentó hasta 65 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash (50 g, 0-100 % de EtOAc/heptano) para obtener el compuesto *ter*-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-piperidin-1-carboxílico (1,4 g, 62 %).

A una solución agitada y enfriada (0 °C) de *ter*-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-piperidin-1-carboxílico (1,4 g, 2,5 mmol) en DCM (15 ml) y MeOH (5 ml), se agregó HCl 4N en dioxano (10 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró para obtener un residuo, que se secó al vacío para obtener el compuesto **I-41** (1,32 g, 99 %)

Compuestos finales

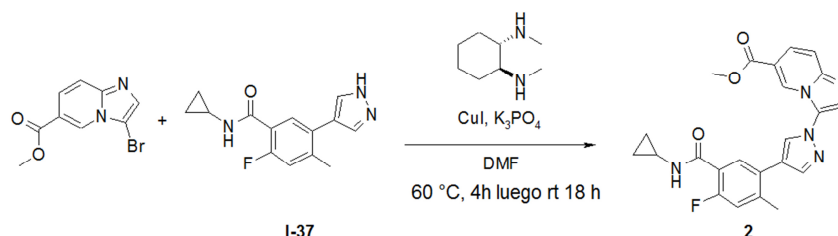
Ejemplo 1: Dimetilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



I-40 (217 mg, 0,7 mmol), **I-37** (170 mg, 0,7 mmol), CuI (50 mg, 0,3 mmol), K₃PO₄ (278

mg, 1,3 mmol) y trans-dimetilaminociclohexano (74 mg, 0,5 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml), y la mezcla se purgó con Ar. La mezcla luego se calentó hasta 60 °C durante 6 h, luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró, se enjuagó con EtOAc y se concentró. Al residuo se agregó agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (5-50 %% de ACN en agua con ácido fórmico). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho de bicarbonato para obtener **1** como un sólido blanco (75 mg, 24 %).

Ejemplo 2: Metiléster del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



Una mezcla de metiléster del ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (492 mg, 1,93 mmol), **I-37** (500 mg, 1,93 mmol), fosfato de potasio (819 mg, 3.86 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,2 ml, 1,54 mmol) en DMF anhidro (8,0 ml) se desgasificó con nitrógeno. A esta mezcla se agregó CuI (147 mg, 0,77 mmol). La reacción se colocó en nitrógeno, y la reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, luego salmuera, y se secaron en sulfato de sodio. La solución luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener 374 mg del compuesto del título (**2**).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al **Ejemplo 2** usando el heteroarilbromuro disponible en el comercio y/o los intermediarios descritos en la presente:

Metilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-imidazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**3**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-benzamida (**5**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-1H-pirazol-4-il)-benzamida (**6**)

5-[1-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-benzamida (**7**)

5-[1-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-benzamida (**8**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-[1-(6-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (**9**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**10**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-benzamida (**11**)

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il-1H-pirazol-4-il)-benzamida (**12**). *Nota: Se obtuvo como un producto derivado a partir de 6-bromo-3-iodo-imidazo[1,2-a]pirazina, y la reacción se llevó a cabo a 100 °C durante 18 h.*

N-ciclopropil-3-(1-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il-1H-pirazol-4-il)-4-metil-benzamida (**13**)

3-[1-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (**14**)

N-ciclopropil-3-(1-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-4-metil-benzamida (**15**)

3-[1-(2-acetilamino-tiazol-5-il)-1H-imidazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (**17**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**19**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**20**). *Nota: Obtenido como un producto derivado de la síntesis de 19 cuando la reacción se lleva a cabo a 100 °C durante 18 h.*

4-cloro-N-ciclopropil-2-fluoro-5-[1-(6-metansulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (**21**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-benzamida (**22**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(oxetan-3-ilsulfanil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**23**)

Amida del ácido 5-[4-(2-cloro-5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-

tiazol-2-carboxílico (**25**)

Metilamida del ácido 5-[4-(2-cloro-5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-fenil)-pirazol-1-il]-tiazol-2-carboxílico (**26**)

N-ciclopropil-3-[1-(6-etansulfonil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (**27**)

N-ciclopropil-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida (**28**). *Nota: Obtenido como un producto derivado durante la síntesis de 35 cuando la reacción se lleva a cabo a 100 °C durante 18 h.*

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[5-(2-metil-propan-2-sulfonil)-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**29**)

N-ciclopropil-3-[1-(6-etansulfonil-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (**30**). *Nota: Obtenido como un producto derivado cuando la reacción se lleva a cabo a 100 °C durante 18 h.*

N-ciclopropil-3-[1-(7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (**31**)

N-ciclopropil-2-fluoro-5-(1-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-4-metil-benzamida (**32**)

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**33**)

N-ciclopropil-2-fluoro-5-[1-(6-metoxi-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (**34**)

N-ciclopropil-3-{1-[7-metoxi-6-(2-metil-propan-2-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida (**35**)

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(morfolin-4-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**36**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(morfolin-4-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**37**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**38**)

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**39**)

Dimetilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-imidazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**41**)

3-(1'-ter-butyl-1'H-[1,4']bipirazolil-4-il)-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (**42**)

N-ciclopropil-4-metil-3-(1-tiazol-5-il-1H-pirazol-4-il)-benzamida (**43**)

3-[1-(2-ciclobutoxi-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida
(44)

3-{1-[2-(ciclopropancarbolil-amino)-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida (45)

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(2-morfolin-4-il-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida
(46)

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(2-fenil-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (47)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[2-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-tiazol-5-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (48)

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida
(49)

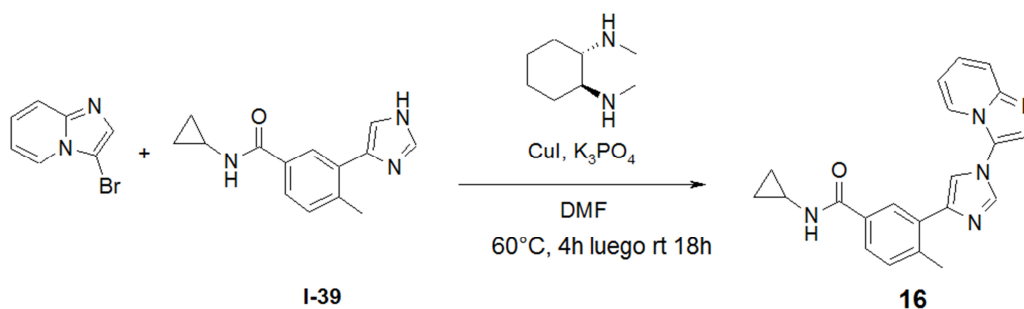
N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(2-piperidin-1-il-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida
(50)

N-ciclopropil-3-[1-(2-hidroximetil-3-metil-3H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (53)

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida
(54)

N-ciclopropil-3-[1-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (55)

Ejemplo 16: N-ciclopropil-3-(1-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-1H-imidazol-4-il)-4-metil-benzamida



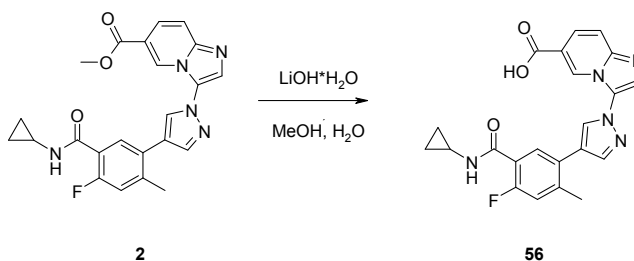
Una mezcla de metiléster del ácido 3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (43 mg, 0,22 mmol), I-39 (0,63 mg, 0,26 mmol), fosfato de potasio (0,93 mg, 0,44 mmol), *trans*-N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,03 ml, 0,18 mmol) en DMF anhidro (1,0 ml) se desgasificó con nitrógeno. A esta mezcla se agregó CuI (0,17 mg, 0,09 mmol). La reacción se colocó en nitrógeno, y la reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con

agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, luego salmuera, y se secaron en sulfato de sodio. La solución luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice para obtener 0,17mg del compuesto del título (**16**).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al **Ejemplo 16** usando el heteroarilbromuro disponible en el comercio y/o los intermediarios descritos en la presente:

3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-imidazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico metiléster del ácido (**40**)

Ejemplo 56: Ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



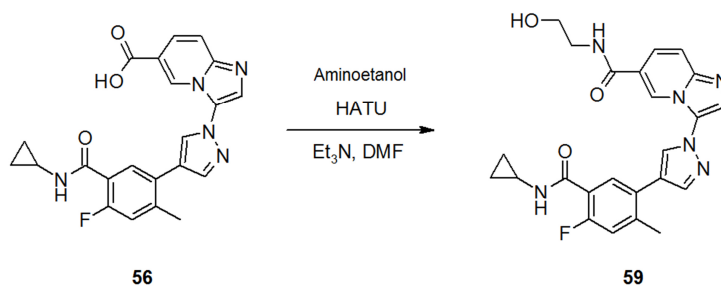
A una suspensión de **2** (354 mg, 0,82 mmol) en metanol (15 ml) y agua (5 ml) se agregó hidróxido de litio monohidrato (274 mg, 6,53 mmol). La reacción se tornó gradualmente transparente después de 2 h y se agitó durante 18 h. La reacción luego se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó HCl acuoso 2M (3 ml), y la mezcla se concentró para obtener 610 mg del compuesto del título (**56**). El residuo se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 56** usando los intermediarios descritos en la presente:

Ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**57**)

Ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-imidazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**58**)

Ejemplo 59: (2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico:



A una solución agitada de **56** (178 mg, 56 % de pureza, 0,24 mmol) en DMF (3,7 ml), se agregaron Et₃N (0,10 ml, 0,72 mmol), aminoetanol (29 mg, 0,48 mmol) y HATU (136 mg, 0,36 mmol). Después de 18 h, la reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa y luego mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 82 mg del compuesto del título (**59**).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al **Ejemplo 59** usando las aminas disponibles en el comercio:

(2-metilamino-etil)-amida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**60**)

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**61**)

Amida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**62**)

(2-metilamino-etil)-amida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**63**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(morfolin-4-carbonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**64**)

N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**65**)

Dimetilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**66**)

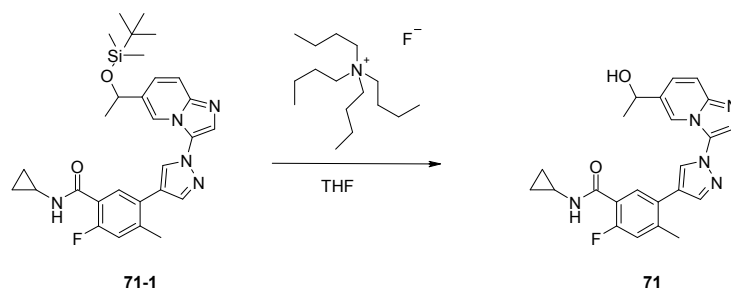
Metilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**67**)

Metilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (**68**)

Dimetilamida del ácido 3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (**69**)

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**70**)

Ejemplo 71: N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida



5-(1-{6-[1-(*ter*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-benzamida (**71-1**) se sintetizó de acuerdo con el **Ejemplo 2** usando el Intermediario **I-30**.

A una solución agitada de **71-1** (100 mg, 0,16 mmol) en THF (4 ml), se agregó fluoruro de tetrabutilamonio como una solución en THF (1 M, 160 µl, 0,16 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice. El material aislado se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de fase inversa para obtener 66 mg del compuesto del título (**71**).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar al procedimiento descrito en el **Ejemplo 71** usando los intermediarios descritos en la presente:

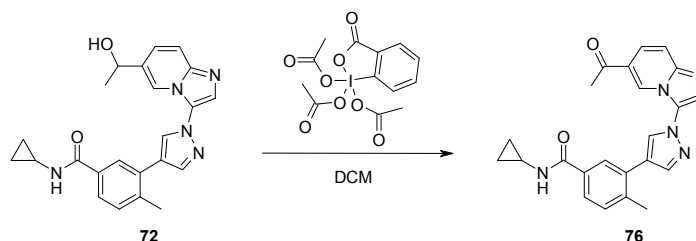
N-ciclopropil-3-{1-[6-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida (**72**)

N-ciclopropil-3-(1-{6-[hidroxi-(tetrahidro-piran-4-il)-metil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-1H-pirazol-4-il)-4-metil-benzamida (**73**)

N-ciclopropil-3-{1-[6-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-4-metil-benzamida (**74**)

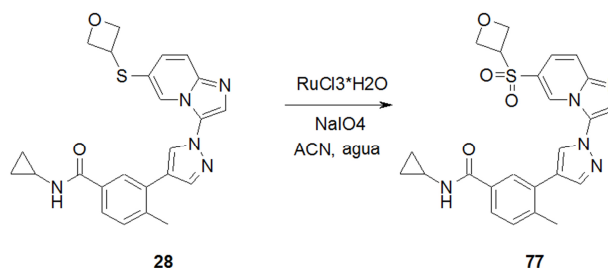
N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida (**75**)

Ejemplo 76: 3-[1-(6-acetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



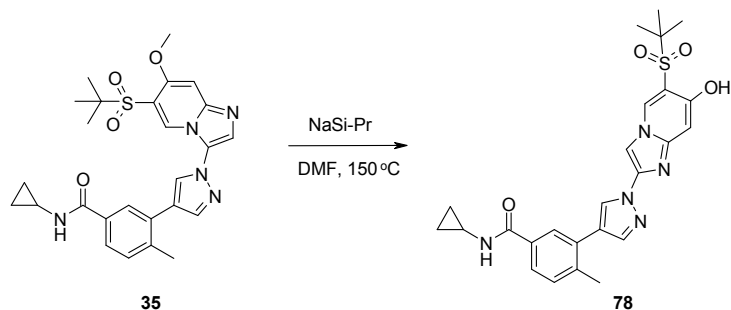
A una solución de **72** (660 mg, 1,6 mmol) en DCM anhidro (30 ml), se agregó reactivo de Dess-Martin (725 mg, 1,70 mmol). Después de 30 min, la reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se agitó durante 20 min. La mezcla se filtró a través de Celite, y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 618 mg del compuesto del título (**76**).

Ejemplo 77: *N*-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(oxetan-3-sulfonyl)-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}-benzamida



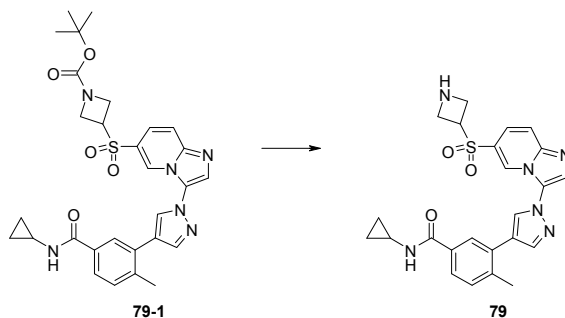
A una solución agitada de **28** (70 mg, 0,16 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (2,0 ml) y agua (1,0 ml), se agregaron cloruro de rutenio(III) hidrato (2 mg, 0,01 mmol) y metaperiodato de sodio (202 mg, 0,94 mmol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera (5 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (29-49 % de ACN en agua con NH_4HCO_3) para obtener 11 mg del compuesto del título (**77**).

Ejemplo 78: *N*-ciclopropil-3-{1-[7-hidroxi-6-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-1*H*-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida



A una solución agitada de **35** (200 mg, 0,39 mmol) en DMF (5,0 ml), se agregó NaSi-Pr (387 mg, 3,94 mmol). La reacción se agitó a 150 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa para obtener 35 mg del compuesto del título (**78**).

Ejemplo 79: 3-{1-[6-(azetidin-3-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-N-ciclopropil-4-metil-benzamida



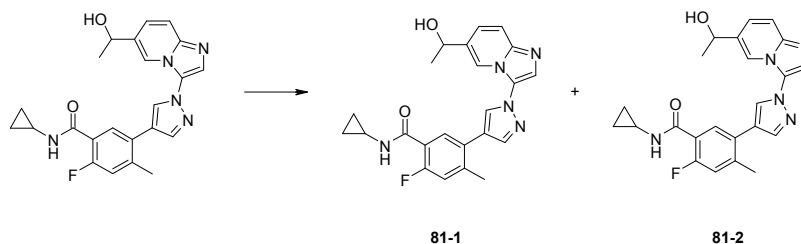
Ter-butiléster del ácido 3-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-sulfonil}-azetidin-1-carboxílico (**79-1**) se sintetizó de acuerdo con el **Ejemplo 2** usando los intermediarios descritos en la presente.

A una solución agitada de **79-1** (15 mg, 0,03 mmol) en MeOH (1,0 ml), se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (130 µl, 0,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener 10 mg del compuesto del título (**79**).

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar como se describe en el **Ejemplo 79** usando los intermediarios descritos en la presente.

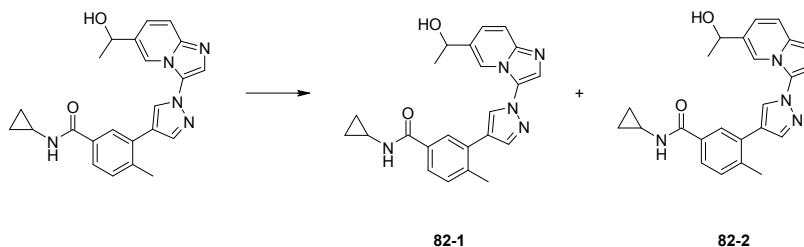
N-ciclopropil-4-metil-3-{1-[6-(piperidin-4-sulfonil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida (**80**)

Ejemplo 81: *N*-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(1-hidroxetil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida



Una muestra de **50** (250 mg, 0,6 mmol) se separó mediante HPLC quiral (ChiralCel OJ-H 20 x 250mm, 22 % de EtOH:heptano, 10 ml/min, 38 C). El primer pico que se eluyó se asignó como **81-1** (52 mg), y el segundo pico como **81-2** (56 mg).

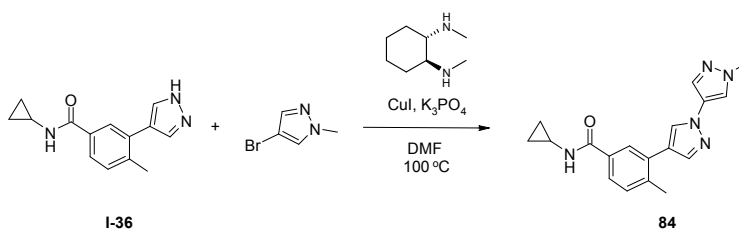
Ejemplo 82: N-ciclopropil-3-{1-[6-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida



Una muestra de N-ciclopropil-3-{1-[6-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida (100 mg, 0,25 mmol) se separó mediante HPLC quiral (ChiralCel OJ-H 20 x 250mm, 20 % de EtOH (.1% de DEA):heptano @ 10 ml/min, 35 C). El primer pico que se eluyó se asignó como 82-1 (39 mg), y el segundo pico como 82-2 (41 mg).

(82-1 y 82-2)

Ejemplo 84: N-ciclopropil-4-metil-3-(1'-metil-1'H-[1,4]bipirazolil-4-il)-benzamida



Una muestra de **1-36** (75 mg, 0,31 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (48 mg, 0,47 mmol), CuI (24 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio (132 mg, 0,62 mmol) se combinaron en DMF desgasificada (1,5 ml). A esta mezcla se agregó *trans*-1,2-

bis(metilamino)ciclohexano (0,04 ml, 0,25 mmol), y la suspensión se calentó a 100 °C. Después de 18 h, se agregó agua (0,15 ml), y luego se agregaron 3 ml de una mezcla de 10 % de agua en DMF. La reacción se filtró, y el eluyente se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 38 mg de (**84**).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar como se describe en el **Ejemplo 84** usando los bromuros de arilo de fuentes comerciales o como se describe en la presente:

N-ciclopropil-3-{1-[7-(2-metoxi-etoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida (**85**)

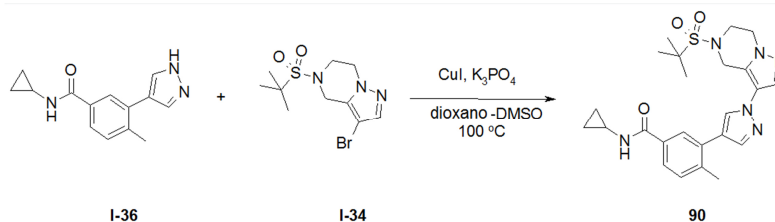
N-ciclopropil-3-[1-(7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (**86**)

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (**87**)

N-ciclopropil-4-metil-3-[1-(2-pirazol-1-il-tiazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (**88**)

N-ciclopropil-3-[1-(2-hidroximetil-tiazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (**89**)

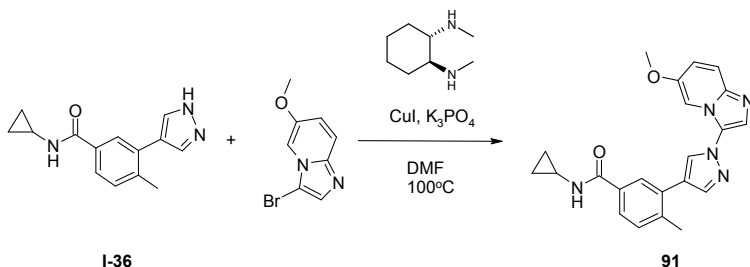
Ejemplo 90: *N-ciclopropil-4-metil-3-[1-[5-(2-metil-propan-2-sulfonyl)-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-3-il]-1H-pirazol-4-il]-benzamida*



Una muestra de **I-36**, **I-34** (134 mg, 0,41 mmol), CuI (2 mg, 0,012 mmol) y fosfato de potasio (176 mg, 0,83 mmol) se combinaron en dioxano desgasificado (1,4 ml) y DMSO (0,5 ml). Se agregó etilendiamina (0,83 µl, 0,012 mmol), y la suspensión se calentó a 60 °C. Después de 16 h, **I-34** adicional (134 mg, 0,41 mmol), yoduro de cobre (20 mg, 0,10 mmol) y *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (0,05 ml, 0,33 mmol) se agregaron, y la reacción se calentó a 120 °C. Después de calentarla durante 16 horas más, la reacción se diluyó con EtOAc (4 ml), y la suspensión se filtró a través de un pequeño tapón de gel de sílice (12 mm de ancho x 15 mm de alto), y el tapón de sílice se eluyó con EtOAc (2 x 2 ml). Los eluyentes combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de 10 % de agua en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 20 mg del compuesto

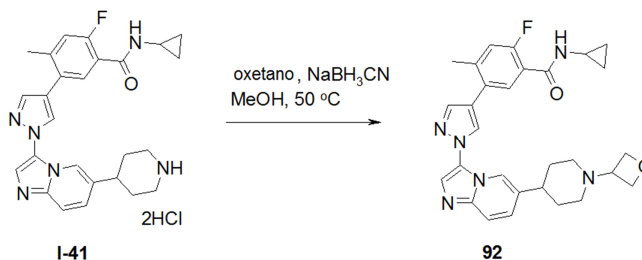
del título (**90**).

Ejemplo 91: *N*-ciclopropil-3-[1-(6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida



Una muestra de **I-36**, 3-bromo-6-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridina (134 mg, 0,41 mmol), yoduro de cobre (24 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio (132 mg, 0,62 mmol) se combinaron en DMF desgasificada (1,5 ml). A esta mezcla se agregó *trans*-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (0,04 ml, 0,25 mmol), y la suspensión se calentó hasta 100 °C. Después de 18 h, se agregaron CuI adicional (24 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio (66 mg, 0,31 mmol), y el calentamiento continuó. Después de calentarla durante 16 horas más, la reacción se diluyó con EtOAc (1 ml), y la suspensión se filtró a través de un pequeño tapón de sílice, y el tapón de sílice se eluyó con EtOAc (2 x 2 ml). Los eluyentes combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de 10 % de agua en DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener 26 mg de (**91**).

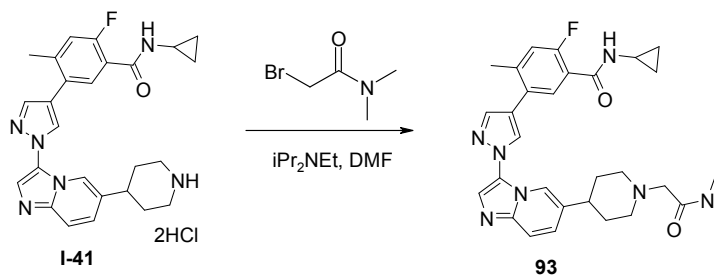
Ejemplo 92: *N*-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)]-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}-benzamida



La sal de amina **I-41** (400 mg, 0,8 mmol) se disolvió in MeOH (10 ml), luego se agregaron HOAc (97 mg, 1,6 mmol) y la cetona (0,29 ml, 4 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó NaBH₃CN (0,5 g, 8,1 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc. Los

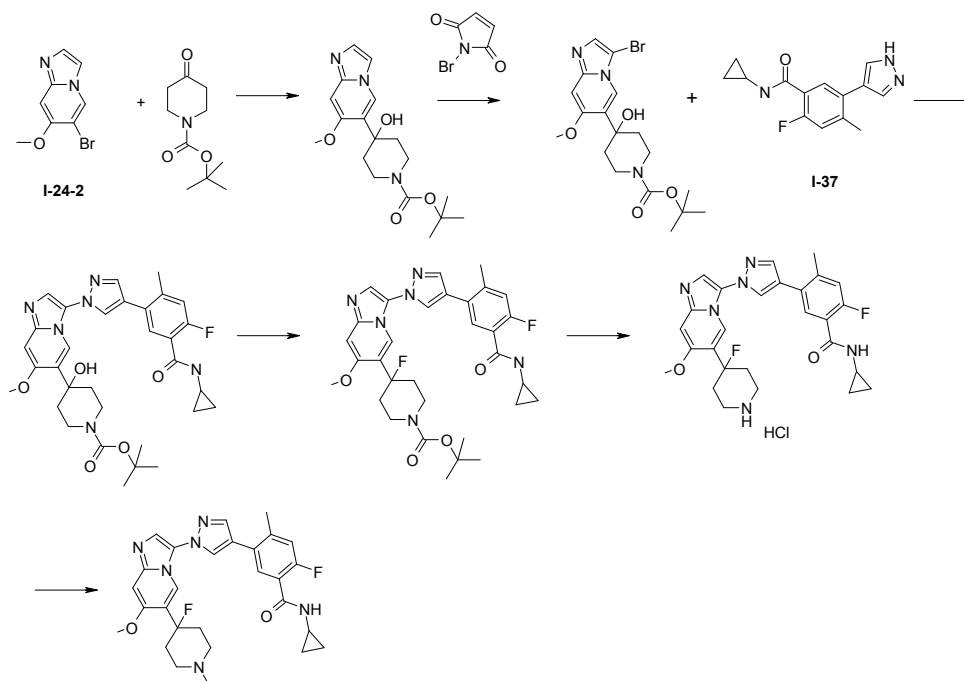
extractos combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (25 g, 0-5 % de MeOH/DCM) para obtener el compuesto **92** (220 mg, 53 %).

Ejemplo 93: *N-ciclopropil-5-{1-[6-(1-dimetilcarbamoilmetil-piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-2-fluoro-4-metil-benzamida*



I-41 (1,3 g, 2,6 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). iPr_2NEt (4,8 ml, 260 mmol) y el bromuro de alquilo (520 mg, 3,2 mmol) se agregaron, y la solución se agitó a 50 °C durante 2 h. El solvente se retiró, y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$, salmuera y se concentró para obtener un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash (25 g, 0-10 % de MeOH/DCM), lo que produjo el producto crudo contaminado con la base. Este crudo luego se purificó mediante columna de fase inversa (60 g, 0-60 % de ACN/H₂O) para obtener el producto como una sal de FO. Esta sal se volvió a disolver en DCM, se lavó con Na_2CO_3 , se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (25 g, 0-10 % de MeOH/DCM) para obtener **93** como una base libre (810 mg, 57 %).

Ejemplo 94: *N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-7-metoxiimidazo [1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-4-metil-benzamida*



A una solución de **I-24-2** (50,0 g, 220 mmol) en THF (1 l) a -15°C , se agregó por goteo *i*-PrMgCl-LiCl (1,3 M en THF, 338 ml, 440 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó durante 30 min más, y la cetona (92,1 g, 462 mmol) en THF (180 ml) se agregó por goteo durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (400 ml) y se concentró. Se agregó agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (400 ml) y se concentraron. El residuo crudo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1-8 % de MeOH en DCM) para obtener el producto de hidroxipiperidina (30,7 g, 68,1 mmol) como un sólido.

Al producto de hidroxipiperidina anterior (24,6 g, 70,9 mmol) en argón a 0°C en DCM (470 ml) se agregó por goteo NBS (11,4 g, 63,8 mmol) durante 10 min. La solución de color verde oscuro resultante se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla a 0°C se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (380 ml). Luego se agregó agua (190 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM) para obtener *ter*-butil-4-{3-bromo-7-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (22,5 g, 52,8 mmol) como un sólido blanco.

En un matraz de presión con 200 ml de DMF desgasificada (200 ml), se

agregaron *ter*-butil-4-{3-bromo-7-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (19,9 g, 46,7 mmol), yoduro de cobre (4,4 g, 23,3 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-dimetil ciclohexano-1,2-diamina (7,3 ml, 46,7 mmol), **I-37** (14,5 g, 56,0 mmol) y fosfato de potasio (19,8 g, 93,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente en un baño de agua y se diluyó con EtOAc (420 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo resultante se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo espeso se disolvió en MeOH (400 ml), y se agregó por goteo agua (1,4 l). El precipitado sólido resultante se filtró y luego se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (100 % de EtOAc durante 10 min, luego 0-10 % de MeOH en EtOAc durante 35 min) para obtener *ter*-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-7-metoxi-piperidin-1-carboxílico (15 g, 20,8 mmol, 84 % de pureza).

A una solución de *ter*-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-7-metoxi-piperidin-1-carboxílico (15 g, 20,8 mmol) en DCM (250 ml) a -78 °C, se agregó por goteo trifluoruro de [bis(2-metoxitil)amino]azufre (50 % en THF, 21,3 ml, 49,6 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. La mezcla se calentó hasta -30 °C durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml). La mezcla se agitó durante 5 min con burbujeo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener *ter*-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-7-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (10,4 g, 17,2 mmol) como un sólido.

A una solución de *ter*-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-7-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il}-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (17,8 g, 29,4 mmol) en MeOH (120 ml), se agregó HCl 4M en dioxano (73,5 ml, 293,9 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 2 h para obtener *N*-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-7-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il}-metil-benzamida clorhidrato crudo (17,6 g, 32,5 mmol) que se usó sin purificación adicional.

A una solución de *N*-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-7-metoxi-

se evaporó. El residuo se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1) para obtener el compuesto 6-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina (39 g, 66 %) como un sólido marrón.

A una solución de 6-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridina (34,9 g, 0,154 mol, 1,0 eq.) en MeOH (350 ml) y tolueno (350 ml), se agregó TEA (23 g, 0,231 mol, 1.5 eq.), luego se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,2 g, 0,015 mol, 0,1 eq.) en una atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se calentó a 80 °C en una atmósfera de CO (3 MPa) durante 16 h. El solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM) y se lavó con PE:EA=1:1 (20 ml) para obtener metiléster del ácido 7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (20 g, 63 %) como un sólido marrón.

A una solución de metiléster del ácido 7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (20 g, 97 mmol, 1,0 eq.) en CHCl_3 (400 ml), se agregó NBS (17 g, 97 mmol, 1,0 eq.) a -10 °C en una atmósfera de N_2 . La solución resultante se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 20 min. Después de la dilución con DCM (400 ml), la solución resultante se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se lavó con una mezcla solvente PE: EA=1:1 (500 ml) y DCM (100 ml) para obtener el compuesto metiléster del ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (15.5 g, 54 mmol) como un sólido pálido.

Metiléster del ácido 3-bromo-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (10 g, 35 mmol) se suspendió en THF seco (200 ml), y se agregó por goteo LAH (1 M, 105 ml, 105 mmol) mediante un embudo de adición a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se agregó agua (2 ml), y luego 15 % de NaOH acuoso (2 ml) y nuevamente agua (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, y los sólidos se retiraron mediante filtración. Los sólidos se lavaron con metanol caliente/DCM, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (2-10 % de MeOH en DCM) para obtener (7-metoxiimidazolo[1,2-a]piridin-6-il)-metanol (1,7 g, 9,5 mmol).

(7-metoxiimidazolo[1,2-a]piridin-6-il)-metanol (2,7 g, 13,8 mmol) se disolvió en MeCN (150 ml) y MeOH (10 ml) con calor y ultrasonido. Luego se agregó NIS (4,3 g, 19,3 mmol) y se agitó durante 30 min. Se agregó Na_2CO_3 acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se

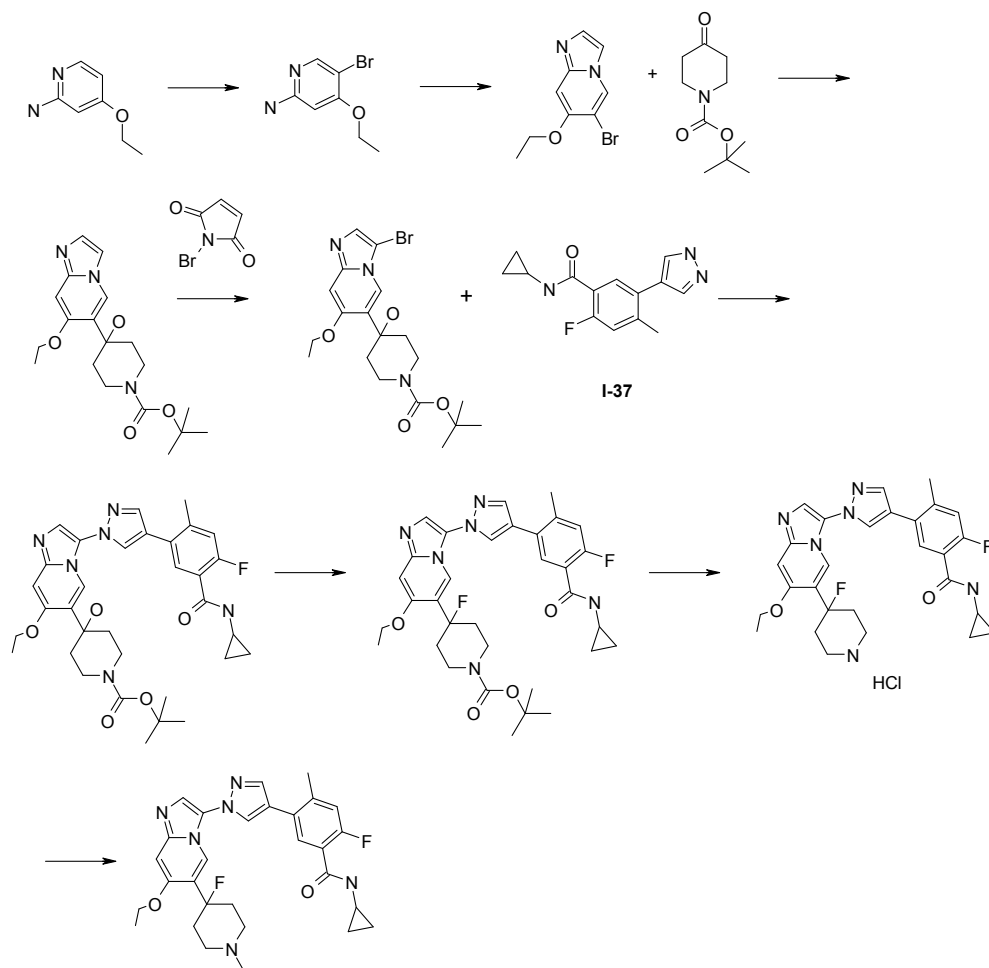
lavaron con Na_2CO_3 saturado, salmuera y se secaron con MgSO_4 . La mezcla se filtró y se concentró para obtener (3-iodo-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metonal [SIC; es posible que el autor haya querido decir metanol en lugar de metonal] que se usó sin purificación adicional.

3-iodo-7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metonal (2,6 g, 8,5 mmol) se disolvió en DMF (25 ml), y se agregaron **I-37** (2,8 g, 11,1 mmol), trans-1,2-bis(metilamino)ciclohexano (1,1 ml, 6,8 mmol), CuI (0,84 g, 4,3 mmol), fosfato de potasio tribásico (4,5 g, 21,4 mmol), y la mezcla se calentó a 75 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se concentró, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener N-ciclopropil-2-fluoro-5-[1-(6-hidroximetil-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (1,3 g, 3,0 mmol).

(6-hidroximetil-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-4-metil-benzamida (0,69, 1,6 mmol) se disolvió en DCM (30 ml), y se agregó DIPEA (0,414 ml, 2,4 mmol), y la reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó una solución de cloruro de tionilo (0,14 ml, 1,9 mmol) en DCM (1 ml), y la reacción se agitó durante la noche. Se agregó un equivalente adicional de cloruro de tionilo en DCM (1 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h. Se agregó un equivalente adicional posterior de cloruro de tionilo en DCM (1 ml), y la mezcla se agitó durante 4 h. A la mezcla luego se agregó Na_2CO_3 saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (1-5 % de MeOH en DCM) para obtener 5-[1-(6-clorometil-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-benzamida (0,15g, 0,33 mmol) como un sólido blanco.

5-[1-(6-clorometil-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-benzamida (0,11g, 0,24 mmol) se disolvió en DCM, y se agregó dimetiamina (2,0 M en DCM, 1,7 ml, 3,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó directamente mediante cromatografía en columna (25-100 % de EtOAc en heptanos) para obtener **95** (0,11g, 0,24 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 96: *N-ciclopropil-5-{1-[7-etoxi-6-(4-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-2-fluoro-4-metil-benzamida*



4-etoxi-piridin-2-ilamina (15 g, 109 mmol) se disolvió en HOAc (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó por goteo bromo con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, en cuyo momento se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante 30 min, y los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con EtOAc y se secaron en un horno de vacío para obtener 5-bromo-4-etoxi-piridin-2-ilamina bromhidrato (23,3 g, 78,2 mmol).

5-bromo-4-etoxi-piridin-2-ilamina bromhidrato (23,4 g, 78,5 mmol) se disolvió en EtOH (500 ml), y se agregó hidrogenocarbonato de sodio (26,4 g, 314 mmol). Luego se agregó por goteo 2-cloroacetaldehído (14,9 ml, 118 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 115 °C durante 1 h, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 6-bromo-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina (6,8 g, 28,2 mmol).

6-bromo-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridina (0,92 g, 3,8 mmol) se disolvió en THF (40 ml). La solución se enfrió hasta -20 °C, y luego se agregó por goteo complejo $i\text{PrMgCl LiCl}$ (1,3 M en THF, 5,9 ml, 7,6 mmol). Después de 30 min, se agregó 1-boc-4-piperidona (1,6 g, 8,0 mmol), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se separaron y se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener *ter*-butil 4-(7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,38 g, 1,0 mmol).

Ter-butil 4-(7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,38 g, 1,0 mmol) se disolvió en DCM (8 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Luego se agregó NBS (0,19 g, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener *ter*-butil-4-(3-bromo-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,39 g, 0,87 mmol).

Ter-butil-4-(3-bromo-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,39 g, 0,87 mmol) se disolvió en DMF (20 ml), y se agregaron CuI (0,066 g, 0,35 mmol), **I-37** (0,25 g, 0,95 mmol), fosfato de potasio tribásico (0,37g, 1,7 mmol) y (1*S*,2*S*)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,11 ml, 0,69 mmol), y se desgasificó con argón. El recipiente de reacción se selló en la mezcla calentada a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó. El residuo se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM) para obtener *ter*-butil 4-(3-{4-[5-(ciclopropilcabamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1*H*-pirazol-1-il}-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,36 g, 0,58 mmol).

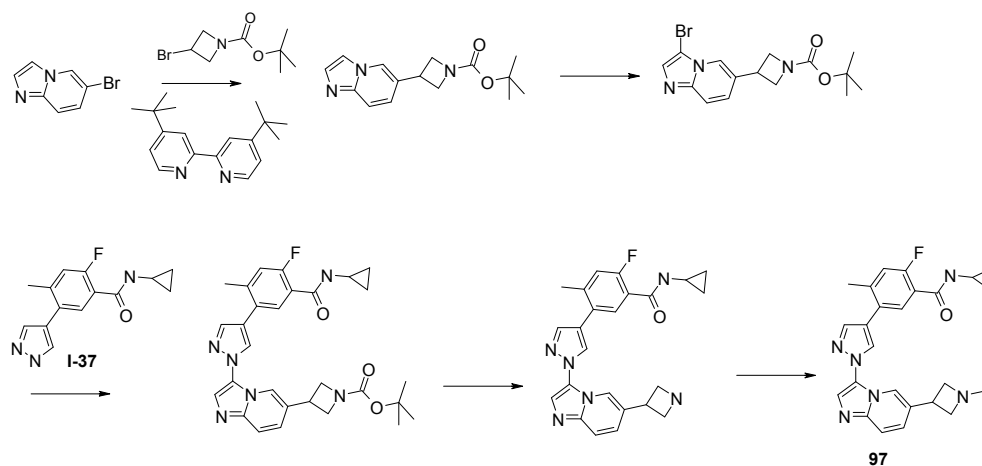
Ter-butil 4-(3-{4-[5-(ciclopropilcabamoil)-4-fluoro-2-metilfenil]-1*H*-pirazol-1-il}-7-etoxiimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (0,36 g, 0,58 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se agregó por goteo trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino]azufre (50 % en THF, 0,32 ml, 0,76 mmol). La mezcla se agitó en el baño durante 30 min y luego se transfirió a un baño de agua durante 1 h. La mezcla se inactivó a 0 °C con NaHCO_3 . La mezcla se diluyó con DCM

y se extrajo. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener ter-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil fenil)-pirazol-1-il]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (0,15 g, 0,25 mmol).

Ter-butiléster del ácido 4-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil fenil)-pirazol-1-il]-7-etoxi-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-4-fluoro-piperidin-1-carboxílico (0,15g, 0,25 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y MeOH (1 ml), y se agregó HCl en dioxano (4 M, 4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener N-ciclopropil-5-{1-[7-etoxi-6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1Hpirazol-4-il}-2-fluoro-4-metil-benzamida clorhidrato (0,14 g, 0,24 mmol).

N-ciclopropil-5-{1-[7-etoxi-6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1Hpirazol-4-il}-2-fluoro-4-metil-benzamida clorhidrato (0,14 g, 0,24 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) y MeOH (1 ml). Se agregaron formaldehído (0,071 ml, 0,98 mmol) y bis(acetiloxi)boranuidilacetato de sodio (0,21 g, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con MeOH y se filtró para obtener **96** como un sólido blanco (0,081g, 0,15 mmol).

Ejemplo 97: *N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-(1-metil-azetidín-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida*



6-bromo-imidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 0,005 mol) se cargó en un vial para microondas, y se agregaron 4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina (0,14 g, 0,001 mol), ter-butiléster del ácido 3-bromo-azetidín-1-carboxílico (1,2 g, 0,005 mol), polvo de zinc

(0,66g, 0,01 mol), NiI_2 (0,16g, 0,001 mol) y MgCl_2 (0,48,0,005 mol). Se agregaron piridina (0,4 g, 0,005 mol) y DMA (15 ml). La reacción se tapó y se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos, y luego 5 % de MeOH en DCM) para obtener el producto crudo que se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa para obtener ter-butiléster del ácido 3-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-azetidin-1-carboxílico (0,85 g, 3,1 mmol).

Ter-butiléster del ácido 3-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-azetidin-1-carboxílico (0,85 g, 3,0 mmol) se disolvió en CHCl_3 (15 ml), y se agregó NBS, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, y la capa orgánica se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para obtener ter-butiléster del ácido 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-azetidin-1-carboxílico (0,84 g, 2,4 mmol).

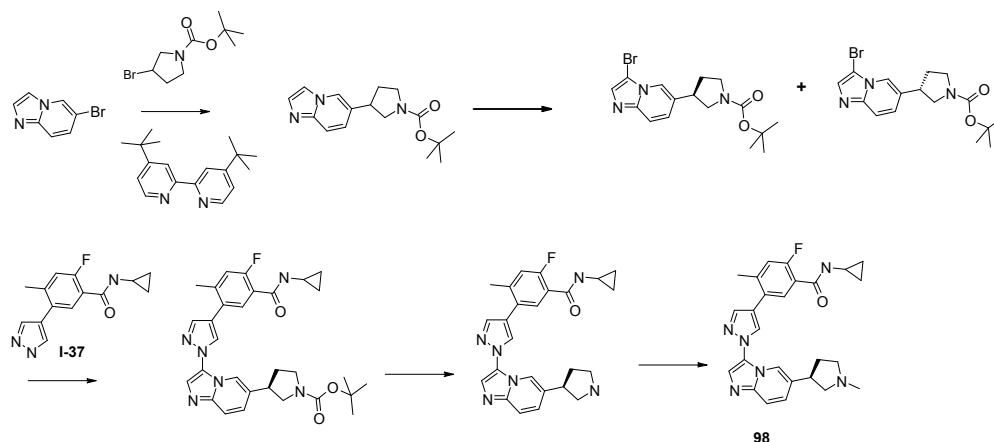
Ter-butiléster del ácido 3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-azetidin-1-carboxílico (0,84 g, 2,4 mmol) se disolvió en DMF (8,0 ml), y se agregaron CuI (0,23 g, 1,2 mmol), (1R,2R)- dimetilaminoaciclohexano (0,27 g, 1,9 mmol), **I-37**, (0,74 g, 2,9 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,0 g, 4,8 mmol), y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua, salmuera, y la capa orgánica se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) y luego mediante cromatografía de fase inversa (10-100 % de agua/MeCN con 0,5 % de ácido fórmico) para obtener ter-butiléster del ácido 3-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-azetidin-1-carboxílico (0,62 g, 1,2 mmol).

Ter-butiléster del ácido 3-{3-[4-(5-ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-azetidin-1-carboxílico (0,62 g, 1,2 mmol) se disolvió en DCM (5,0 ml) y MeOH (2,0 ml), y se agregó HCl 4M en dioxano (1,8 ml, 7,0 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM/MeOH y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH para obtener 5-[1-(6-azetidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-4-il)-N-cilcopropil-2-fluoro-4-metil-benzamida (0,39 g, 0,91 mmol).

5-[1-(6-azetidin-3-il-imidazo[1,2-a]piridin-4-il)-N-cilcopropil-2-fluoro-4-metil-

benzamida (0,07 g) se disolvió en MeOH (2 ml), y se agregó formaldehído (0,13 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se agregaron NaBH_3CN (0,10 g, 1,6 mmol) y ácido acético (0,019 g, 0,33 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO_3 saturado, y la capa orgánica se separó. Los orgánicos se concentraron, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM con 1 % de NH_4OH para obtener **97** (0,032g, 0,072 mmol).

Ejemplo 98: *N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida(99)*



6-bromoimidazo[1,2-a]piridina (3,9 g, 20 mmol), ter-butiléster del ácido 3-bromo-pirrolidin-1-carboxílico (5,0 g, 20 mmol), NiI_2 (0,62 g, 2,0 mmol), 4,4'-di-*ter*-butil-2,2'-bipiridina (0,54 g, 2,0 mmol) y MgCl_2 (0,19 g, 20 mmol) en un matraz de presión se disolvieron en piridina y DMA. La mezcla se calentó a 65 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se concentró, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para obtener ter-butiléster del ácido 3-imidazol[1,2a]piridin-6-il-pirrolidin-1-carboxílico (2,7 g, 6,1 mmol).

Ter-butiléster del ácido 3-imidazol[1,2a]piridin-6-il-pirrolidin-1-carboxílico (2,7 g, 6,1 mmol) se disolvió en CHCl_3 (30 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó NBS (1,1g, 6,1 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice. Los enantiómeros luego se separaron mediante HPLC quiral para obtener ter-butiléster del ácido (R)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0,65 mmol, 1,6 mmol) y ter-butiléster del ácido (S)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0,59 g, 1,6 mmol). La estereoquímica

se asignó en forma arbitraria.

Ter-butiléster del ácido (R)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0,65 mmol, 1,6 mmol) se disolvió en DMF (5,0 ml), y se agregaron Cul (0,15 g, 0,81 mmol), 1R,2R-dimetilaminoacilohexano (0,20 ml, 1,3 mmol), **I-37** (0,5 g, 1,9 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,69 g, 3,3 mmol), y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice primero con 0-10 % de MeOH en DCM, luego 10-95 % de MeCN en agua con 0,1 % de ácido fórmico para obtener ter-butiléster del ácido (R)-3-{3-[4-(5- ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-pirrolidin-1-carboxílico (0,62 g, 1,1 mmol).

Ter-butiléster del ácido ciclopropilcarbamoil-4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazol-1-il]-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirrolidin-1-carboxílico (0,23 g, 0,42 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml), y se agregó HCl 4N en dioxano (0,53 ml, 2,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró para obtener N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-[1-((R)-6-pirrolidin-3il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida clorhidrato (0,26 g, 0,53 mmol).

N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-[1-((R)-6-pirrolidin-3il-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-benzamida clorhidrato (0,20 g, 0,42 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), y se agregaron formaldehído (0,31 ml, 4,2 mmol) y NaBH(OAc)₃ (1,3 g, 6,4 mmol), y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 % de MeOH en DCM) para obtener **98** (0,096 g, 0,21 mmol).

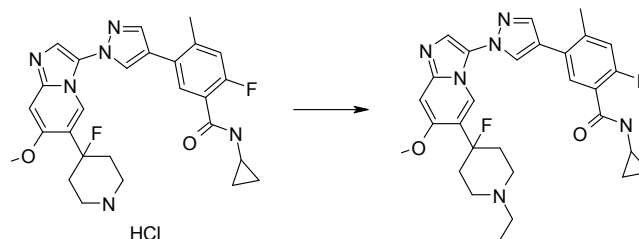
Ejemplo 99: N-ciclopropil-2-fluoro-4-metil-5-{1-[6-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}-benzamida

99 se preparó de manera análoga a **98** pero de ter-butiléster del ácido (S)-3-(3-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-pirrolidin-1-carboxílico.

Ejemplo 100: N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoro-1-metil-piperidin-4-il)-7-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-1H-imidazol-4-il}-4-metil-benzamida

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo **94** usando **I-39-2**.

Ejemplo 101: *N*-ciclopropil-5-{1-[6-(1-etil-4-fluoro-piperidin-4-il)-7-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluoro-4-metil-benzamida



N-ciclopropil-2-fluoro-5-{1-[6-(4-fluoro-piperidin-4-il)-7-metoxi-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-1*H*-pirazol-4-il]-metil-benzamida clorhidrato (0,060 g, 0,12 mmol) se disolvió en DCM (2,0 ml), y se agregaron acetaldehído (0,019 ml, 0,36 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,10 g, 0,45 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **101** (0,008g, 0,016 mmol).

Los datos de HPLC y MS para los compuestos de la Tabla 1 se indican en la Tabla 3, los cuales se midieron mediante los métodos establecidos en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2: Método de HPLC

Método	Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna
			Tiempo (min)	%A	%B		
A	0,1% de ácido fórmico en agua	0,1% de ácido fórmico en ACN	0	95,0	5,0	0,8	BEH 2,5 x 50 mm C18, 1,7 µm de diámetro de partícula
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES BIOLÓGICAS

La inhibición de RIPK2 para los compuestos en la Tabla 1 se muestra en la Tabla 3 y se mide usando el siguiente método:

Materiales: Las optiplacas blancas de 384 cavidades (n.º de cat. 6007290) se adquirieron de PerkinElmer. El ensayo de quinasa V9103X ADP-Glo a medida (que incluye ATP ultrapuro) se adquirió de Promega. 8His-RIPK2 FL se preparó dentro del establecimiento. Todos los demás materiales se encontraban disponibles en el comercio al más alto nivel.

Método: En una placa de 384 cavidades, el compuesto de prueba diluido en amortiguador de ensayo (1 % de DMSO final) se mezcló con la enzima 8His-RIPK2 FL (concentración final de 8 nM). Después de 15 minutos de preincubación a temperatura ambiente, se agregó ATP disuelto en amortiguador de ensayo (concentración final de 5 µM). La mezcla se incubó durante 60 minutos a 37 °C en una incubadora humidificada. Luego, se agregó reactivo ADP Glo, y posteriormente se llevó a cabo una incubación de 40 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, se agregó el reactivo de detección de quinasa, y toda la mezcla se incubó durante 40 min a temperatura ambiente. La señal de luminiscencia se midió con un lector Envision para determinar la cantidad de ADP producido. Amortiguador de ensayo: 25 mM de HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico), 0,1 % de BSA (albúmina de suero bovino), 10 mM de MgCl₂, 5 mM de MnCl₂, 50 mM de KCl, 0,01 % de CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propansulfonato), 10 µM de Na₃VO₄, 1 mM de DTT (ditiotretitol), pH 7,5. Todas las placas contenían cavidades con controles de vehículo en lugar del compuesto (1 % de DMSO) como referencia para la señal alta (100 % de CTL (100% de control), señal alta), y las cavidades sin enzima como referencia para la señal baja (0 % de CTL, señal baja). La señal luminiscente generada era proporcional

al ADP producido y estaba correlacionada con la actividad enzimática. El análisis de los datos se realizó calculando el porcentaje de producción de ADP en presencia del compuesto de prueba y RIPK2 en comparación con la producción de ADP en presencia de RIPK2 más 50 μ M de Gefitinib. (RLU (unidades de luminiscencia relativa) (muestra) - RLU(control bajo)) * 100 / (RLU(valor alto) - RLU(control bajo)) [RLU = unidades de luminiscencia relativa] .

TABLA 3

Ejemplo	m/z	rt (min)	IC₅₀ de RIPK2 (nM)
1	476,2	0,55	2,6
2	434,4	0,87	4,7
3	415,3	0,66	66
5	395,1	0,61	3,5
6	396,1	0,69	12
7	419,1	0,65	0,99
8	410,1	0,65	14
9	427,2	0,76	3
10	516,3	0,82	1,3
11	395,1	0,85	2,9
12	396,1	0,75	640
13	358,2	0,63	25
14	381,1	0,69	3
15	357,7	0,55	11
16	357,2	0,54	45
17	381,1	0,62	7,4
19	477,2	0,78	2,2
20	477,2	0,83	970
21	473,1	0,76	6,7
22	477,2	0,71	66
23	445,2	0,68	4,5
25	406,3	0,72	150
26	419,1	0,84	55
27	449,2	0,7	12
28	507,2	0,8	150
29	477,7	0,83	1,6
30	479,2	0,73	170
31	401,2	0,59	4,2
32	375,1	0,58	3,5
33	495,2	0,8	3,8
34	406,2	0,73	4,4
35	507,2	0,72	1,2
36	524,2	0,76	1,6
37	507,3	0,74	5,2
38	520,3	0,58	26
39	537,2	0,62	4
40	416,4	0,73	120
41	429,3	0,66	130
42	363,2	0,82	1700

43	324,1	0,71	26
44	394,1	0,95	360
45	407,1	0,77	1,2
46	409,2	0,75	110
47	400,1	0,96	110
48	417,1	0,82	55
49	393,2	0,75	390
50	407,2	0,89	1400
53	352,4	0,58	710
54	340,3	0,74	140
55	336,3	0,49	260
56	419,1	0,72	16
57	401,1	0,64	9,5
58	401,1	0,61	320
59	463,3	0,72	2,4
60	476,3	0,57	2,1
61	445,3	0,65	4,8
62	401,4	0,66	4,1
63	458,4	0,31	9,3
64	470,2	0,64	19
65	483,2	0,53	10
66	428,2	0,63	7,6
67	414,7	0,64	3,1
68	415,3	0,69	3,1
69	446,2	0,71	3
70	501,2	0,6	5,5
71	419,2	0,6	2,6
72	401,2	0,56	4,3
73	471,2	0,57	31
74	402,3	0,56	55
75	433,2	0,67	1,4
76	400,2	0,68	9,7
77	478,4	0,71	7,2
78	494,2	0,77	500
79	476,2	0,54	3,2
80	504,2	0,56	11
81-1	419,2	0,69	2,4
81-2	419,2	0,69	1,9
82-1	401,2	0,57	6,7
82-2	401,2	0,58	3,2
84	321,2	0,74	23
85	431,6	0,58	3,9
86	387,2	0,57	4
87	361,2	0,52	190
88	390,1	0,86	17
89	354,1	0,67	2200
90	482,2	0,79	11
91	387,2	0,62	6,5
92	515,3	0,46	1,7
93	544,4	0,47	1,5
94	521,3	0,48	1,4

95	462,2	0,45	2,3
96	535,4	0,50	1,1
97	445,2	0,47	3,2
98	459,3	0,48	1,4
99	459,3	0,49	1,6
100	521,3	0,44	2,4
101	534,3	0,48	1,3

Los ensayos adicionales, tales como inhibición de TNF en sangre humana, estabilidad de hepatocitos humanos y permeabilidad de CACO-2, se llevaron a cabo para obtener potencia celular, estabilidad y permeabilidad celular, respectivamente.

MÉTODO DE USO

Los compuestos de la invención son inhibidores eficaces de RIPK2. Por lo tanto, en una forma de realización de la invención, se proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por RIPK2 usando los compuestos de la invención. En otra forma de realización, se proporcionan métodos para tratar enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, alérgicas, pulmonares y fibróticas, enfermedades renales y cáncer usando los compuestos de la invención.

Sin pretender limitarse a la teoría, la inhibición farmacológica de RIPK2 atenuará la señalización proinflamatoria a través de las vías sensoras bacterianas iniciadas por la estimulación de NOD1 y NOD2. Esta reducción de la señalización inflamatoria proporcionará beneficios terapéuticos en varias enfermedades autoinflamatorias.

Estas incluyen:

Enfermedades cardiovasculares, que incluyen aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía, aneurisma de aorta, enfermedad de las células falciformes, lesión de reperfusión isquémica, hipertensión arterial pulmonar y sepsis;

Enfermedades alérgicas, que incluyen asma, rinitis alérgica, rinosinusitis, dermatitis atópica y urticaria;

Enfermedades fibróticas, que incluyen remodelación de las vías aéreas en el asma, fibrosis pulmonar idiopática, escleroderma, asbestosis;

Síndromes pulmonares, que incluyen síndrome de dificultad respiratoria en adultos, bronquiolitis viral, apnea de obstrucción del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y displasia bronquiopulmonar;

Enfermedades inflamatorias, que incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, gota, glomerulonefritis, cistitis intersticial, psoriasis, enfermedad del intestino inflamable (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome de Blau, lupus eritematoso

sistémico, rechazo al trasplante, esclerosis múltiple, dolor inflamatorio, enfermedades oculares alérgicas e inflamatorias;

La enfermedad autoinmunitaria o el trastorno alérgico se selecciona de artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, esclerodermia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica, eccema alérgico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, diabetes tipo I, enfermedad del intestino inflamable, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis y espondiloartropatía no radiográfica.

Cáncer, que incluye tumores sólidos, leucemias y linfomas; y

Enfermedades renales, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética o enfermedad renal diabética.

Enfermedades hepáticas, tales como hepatopatía grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o cirrosis del hígado.

Para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente, por lo general, una dosis terapéuticamente eficaz estará en el rango de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por dosis de un compuesto de la invención; preferentemente, de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Por ejemplo, para la administración a una persona de 70 kg, el rango de dosis sería de alrededor de 0,7 mg a alrededor de 7000 mg por dosis de un compuesto de la invención, preferentemente de alrededor de 7,0 mg a alrededor de 1400 mg por dosis. Es posible que se necesite cierto grado de optimización de la dosis de rutina para determinar un patrón y un nivel de dosificación óptimos. El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces por día.

Administración general y composiciones farmacéuticas

Cuando se usan como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención generalmente se administran en forma de composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también se pueden administrar solos o combinados con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los compuestos de la invención, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de realización, proporcionan mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad de los antagonistas, proporcionan un tratamiento complementario y similares. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o junto con otras

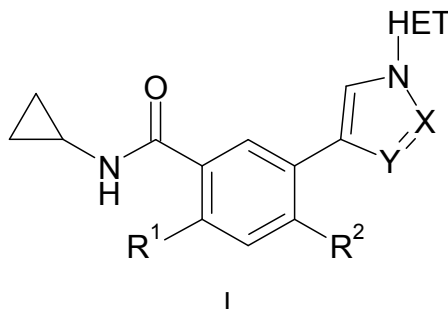
sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también junto con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz, pero se pueden administrar en cantidades más bajas para el diagnóstico u otros fines.

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, se puede llevar a cabo usando cualquiera de los modos de administración aceptados de composiciones farmacéuticas. Por ello, la administración puede ser, por ejemplo, oral, bucal (por ejemplo, sublingual), nasal, parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, en forma sólida, semisólida, de polvo liofilizado o líquida, tales como comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina duras y blandas elásticas, polvos, soluciones, suspensiones, aerosoles o similares, preferentemente, en formas de unidad de dosificación adecuadas para la administración simple de dosis precisas. En general, las composiciones farmacéuticas incluyen un excipiente o portador farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, portadores, adyuvantes, diluyentes, vehículos o combinaciones de estos. Tales excipientes, portadores o aditivos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, así como los métodos para preparar composiciones farmacéuticas para varios modos de administración son conocidos por los expertos en el arte. El estado del arte queda demostrado, por ejemplo, por *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20.^a edición, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5.^a edición, Lea y Febiger, 1990; cada uno de los cuales se incorpora a la presente en su totalidad como referencia para describir de manera más acabada el estado de la técnica.

Como prevería una persona del oficio de nivel medio, se seleccionarán las formas de los compuestos de la invención, que se usan en una formulación farmacéutica particular (por ejemplo, sales), en función de si tienen las características físicas adecuadas (por ejemplo, hidrosolubilidad) necesarias para que la formulación sea eficaz.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o sales de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde

X es N e **Y** es CH; o

X es CH e **Y** es N;

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados independientemente de **R³** y **R⁴**; o

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de **Rᵃ** y **Rᵇ**, en donde **Rᵃ** y **Rᵇ**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R¹ es hidrógeno o F;

R² es C₁₋₃ alquilo o Cl;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,
- (f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H,

$-\text{CO}_2\text{R}^5$, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{3-6} heterociclilo, $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(h) $-\text{CO}_2\text{R}^5$,

(i) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(j) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(k) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$,

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcóxilo, C_{1-6} alquil-O- C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, $-\text{C}_{1-3}$ alquilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquil-O- C_{1-3} alquilo y $-\text{C}_{1-3}$ alquil- $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$,

(n) arilo,

(o) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{H}$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ alquil- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ cicloalquilo y $-(\text{C}_{1-6})$ alquilo, en donde cada R^5 y R^6 se sustituye independientemente, de manera opcional, con $-\text{OH}$, C_{3-6} cicloalquilo, $-\text{C}_{1-3}$ alquilo, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ alquilo, $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ alquilo o $-\text{N}-(\text{C}_{1-3}-\text{alquilo})_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N e **Y** es CH; o

X es CH e **Y** es N;

Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados independientemente de R^3 y R^4 ; o

Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de R^a y R^b , en donde R^a y R^b , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros que puede ser

opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R¹ es hidrógeno o F;

R² es C₁₋₃ alquilo o Cl;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,
- (f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (h) -CO₂R⁵,
- (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),
- (k) -S(O)_n-R⁵
- (l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, halógeno, -CF₃, -OH, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo, C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo, C₁₋₆alquilhidroxilo, C₁₋₃alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y -S(O)_nC₁₋₆alquilo,
- (m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C₁₋₃alquilo y C₁₋₃alquil- C(O)N(R⁵)(R⁶).
- (n) arilo,
- (o) -N(R⁵)(R⁶);

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterociclilo de 4-6 miembros, -C(O)-C₁₋₃ alquil -C(O)-C₁₋₃ cicloalquilo y -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido con -OH, C₃₋₆ cicloalquilo, -NH-C₁₋₃ alquilo o -N-(C₁₋₃-alquilo)₂; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo

heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0 o 2.

3. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N e **Y** es CH.

4. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde: **X** es CH e **Y** es N.

5. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados independientemente de **R**³ y **R**⁴;

R³ y **R**⁴ se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,
- (f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (h) -CO₂R⁵,
- (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),
- (k) -S(O)_n-R⁵
- (l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, halógeno, -CF₃, -OH, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo, C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo, C₁₋₆alquilhidroxilo, C₁₋₃alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y -S(O)_nC₁₋₆alquilo,
- (m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que

contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C₁₋₃alquilo y C₁₋₃alquil- C(O)N(R⁵)(R⁶).

(n) arilo,

(o)- N(R⁵)(R⁶);

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterociclilo de 4-6 miembros, -C(O)-C₁₋₃ alquil -C(O)-C₁₋₃ cicloalquilo y -(C₁-C₆)alquilo opcionalmente sustituido con -OH, C₃₋₆ cicloalquilo, -NH-C₁₋₃ alquilo o -N-(C₁₋₃-alquilo)₂; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0 o 2.

6. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de **R^a** y **R^b**; en donde

R^a y **R^b**, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5-6 miembros que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

(a) -H,

(b) -O R⁵,

(c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo

(d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,

(e) -C(O)R⁵,

(f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(h) -CO₂R⁵,

(i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) $-S(O)_n-R^5$

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcóxido, C_{1-6} alquil-O- C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-S(O)_nC_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alquil- $C(O)N(R^5)(R^6)$.

(n) arilo,

(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}$ alquil $-C(O)-C_{1-3}$ cicloalquilo y $-(C_{1-6})$ alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NH-C_{1-3}$ alquilo o $-N-(C_{1-3}-alquilo)_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo; y

n es 0 o 2.

7. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde: **HET** es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos de sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

8. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es un anillo de heteroarilo de 5 miembros seleccionado de pirazolilo e imidazolilo, en donde cada anillo de heteroarilo se sustituye con 2 grupos de sustituyentes seleccionados de R^a y R^b ; en donde

R^a y R^b , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros, de modo que **HET** sea un anillo de heteroarilo bicíclico seleccionado de imidazopiridina y pirazolopiridina, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

9. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N;

Y es CH;

R^1 es F;

R² se selecciona de metilo y Cl;

HET se selecciona de imidazopiridina y pirazolopiridina, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,
- (f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (h) -CO₂R⁵,
- (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),
- (k) -S(O)₂-R⁵
- (l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, halógeno, -CF₃, -OH, -(CH₂) CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo, C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo, C₁₋₆alquilhidroxilo, C₁₋₃alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y -S(O)₂C₁₋₆alquilo,
- (m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alquil- C(O)N(R⁵)(R⁶).
- (n) arilo,
- (o) -N(R⁵)(R⁶);

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -H, heterociclilo de 4-6 miembros, -C(O)-C₁₋₃ alquil -C(O)-C₁₋₃ cicloalquilo y -(C₁₋₆)alquilo opcionalmente sustituido con -OH, C₃₋₆ cicloalquilo, -NH-C₁₋₃ alquilo o -N-(C₁₋₃-alquilo)₂; o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo

heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

10. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

X es N;

Y es CH;

R¹ es F;

R² se selecciona de metilo y Cl;

HET es imidazopiridina, que puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**;

R³ y **R⁴** se seleccionan cada uno independientemente de:

- (a) -H,
- (b) -O R⁵,
- (c) -O- C₁₋₆alquil-O- C₁₋₃ alquilo
- (d) -O-C₃₋₆ cicloalquilo,
- (e) -C(O)R⁵,
- (f) C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C₃₋₆ cicloalquilo, -CO₂R⁵, -O- C₁₋₆alquilo, arilo, -N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (g) C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -OH, 1 a 3 flúor, C₁₋₆alquilo, -OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquil-OH, CF₃, -OC₃₋₆cicloalquilo, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C₃₋₆ heterociclilo, N(R⁵)(R⁶) o -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (h) -CO₂R⁵,
- (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),
- (k) -S(O)₂-R⁵
- (l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, halógeno, -CF₃, -OH, -(CH₂)CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxilo, C₁₋₆alquil-O-C₁₋₃ alquilo, C₁₋₆alquilhidroxilo, C₁₋₃alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y -S(O)₂C₁₋₆alquilo,
- (m) grupo heterociclilo monocíclico de 6 miembros que contiene N, en donde el heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C₁₋₃alquilo y C₁₋₃alquil-C(O)N(R⁵)(R⁶).

(n) arilo,

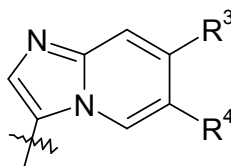
(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}$ alquil $-C(O)-C_{1-3}$ cicloalquilo y $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NH-C_{1-3}$ alquilo o $-N-(C_{1-3}$ -alquilo) $_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

11. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 ;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de:

(a) $-H$,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ alquil- $O-C_{1-3}$ alquilo

(d) $-O-C_{3-6}$ cicloalquilo,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, flúor, heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, C_{3-6} cicloalquilo, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, arilo, $-N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(g) C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 $-OH$, 1 a 3 flúor, C_{1-6} alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alquil- OC_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquil- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ cicloalquilo, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, C_{3-6} heterociclilo, $N(R^5)(R^6)$ o $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_2-R^5$

(l) un grupo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ alquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquil- $O-$

C_{1-3} alquilo, C_{1-6} alquilhidroxilo, C_{1-3} alquil-CN, oxo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno y $-S(O)_2C_{1-6}$ alquilo,

(m) grupo heterociclilo monocíclico, bicíclico o espirocíclico de 4-10 miembros que contiene N, S u O, en donde cada heterociclo es opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de anillo heterocíclico de 3-6 miembros, halógeno, C_{1-3} alquilo y C_{1-3} alquil- $C(O)N(R^5)(R^6)$.

(n) arilo,

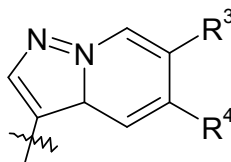
(o) $-N(R^5)(R^6)$;

R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, heterociclilo de 4-6 miembros, $-C(O)-C_{1-3}$ alquil $-C(O)-C_{1-3}$ cicloalquilo y $-(C_1-C_6)$ alquilo opcionalmente sustituido con $-OH$, C_{3-6} cicloalquilo, $-NH-C_{1-3}$ alquilo o $-N-(C_{1-3}-alquilo)_2$; o

R^5 y R^6 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

12. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

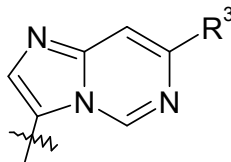
HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

13. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

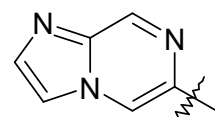
HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de R^3 y R^4 .

14. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

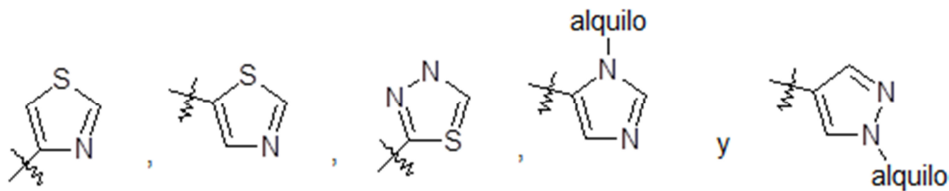
HET es:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**.

15. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

HET se selecciona de:



opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de **R³** y **R⁴**.

16. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en donde:

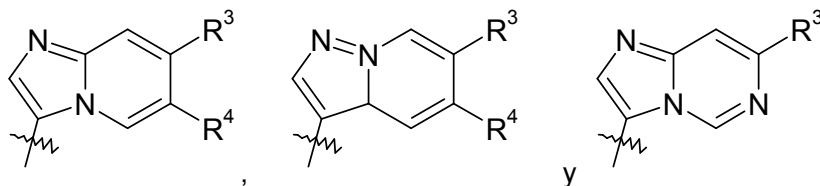
X es N;

Y es CH;

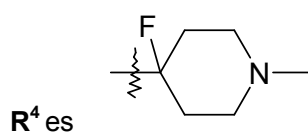
R¹ es F;

R² es metilo;

HET es:



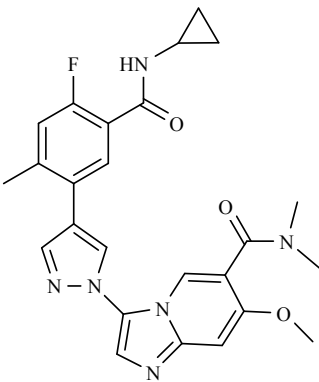
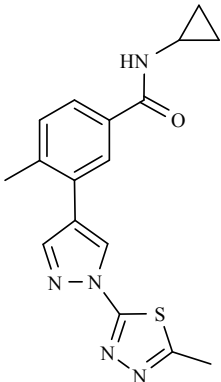
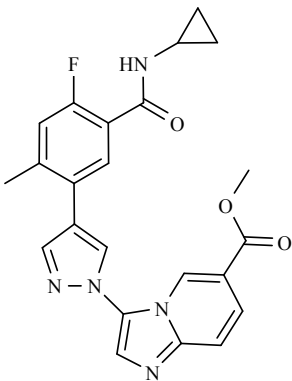
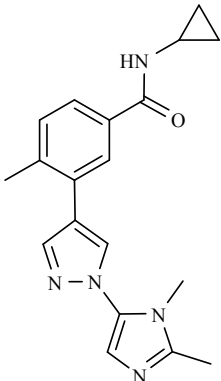
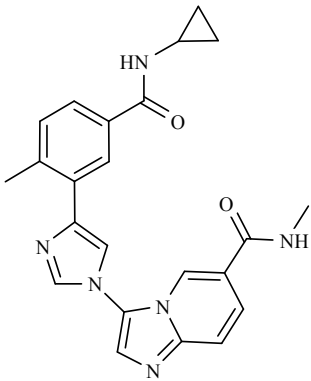
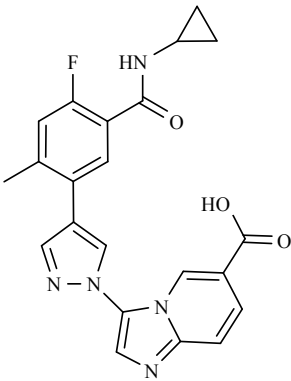
R³ es metoxi; y

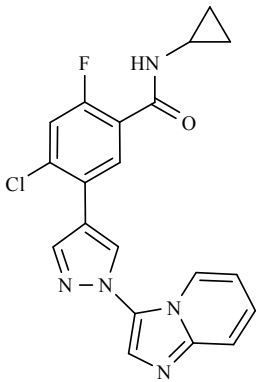
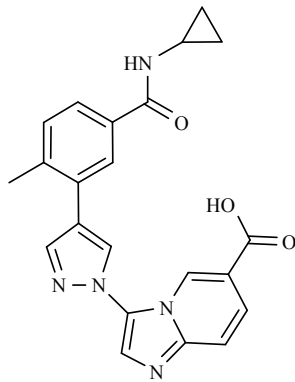
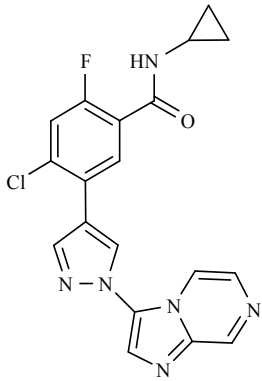
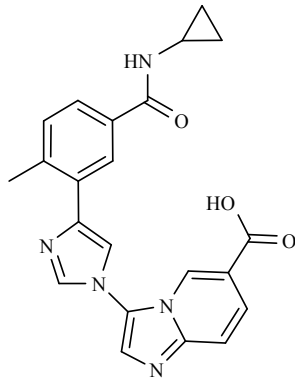
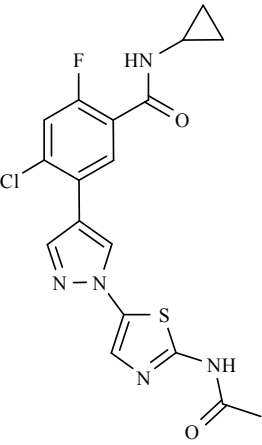
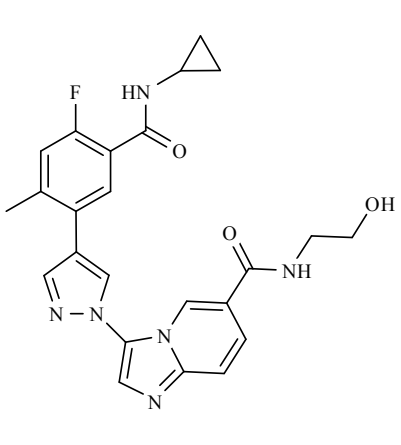


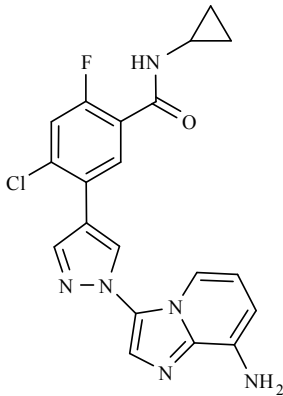
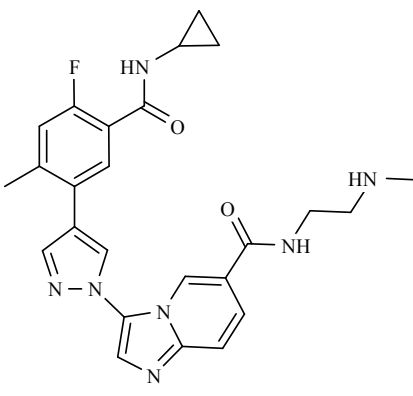
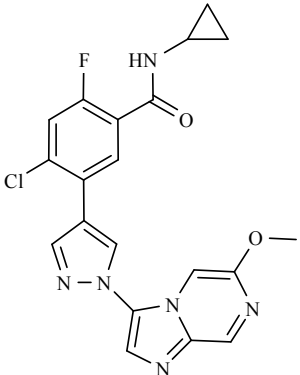
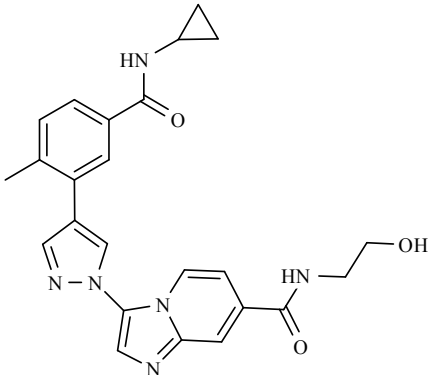
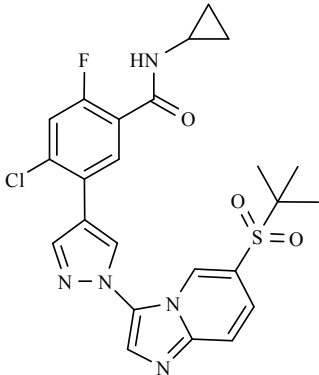
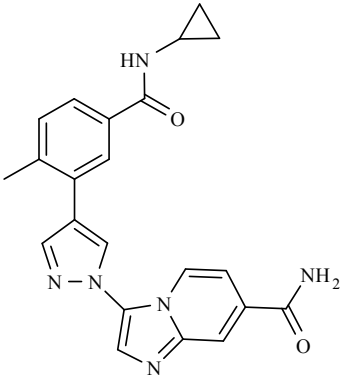
R⁴ es

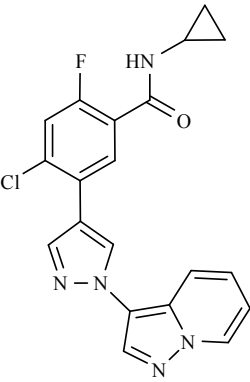
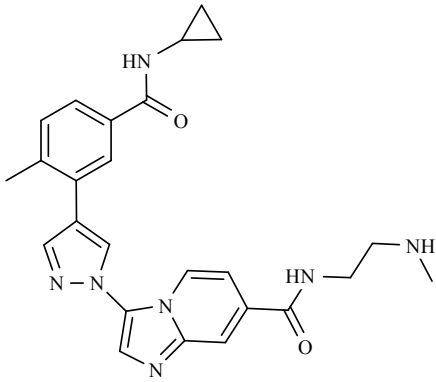
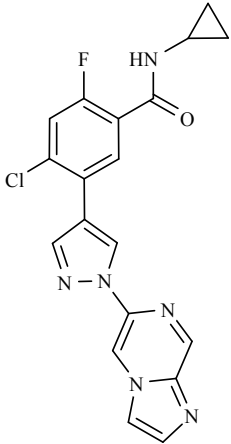
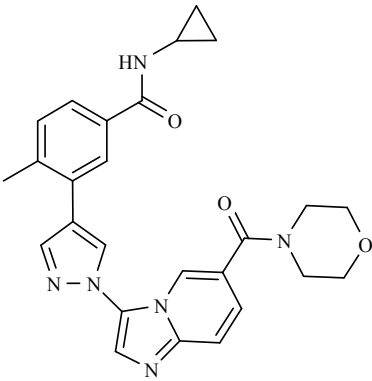
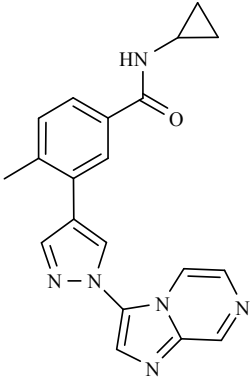
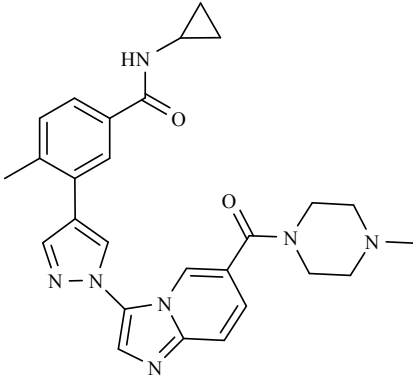
17. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

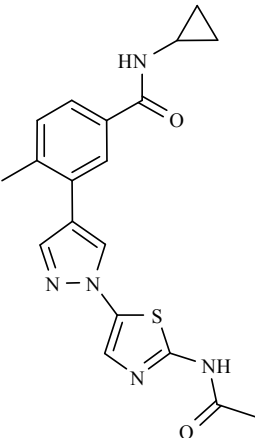
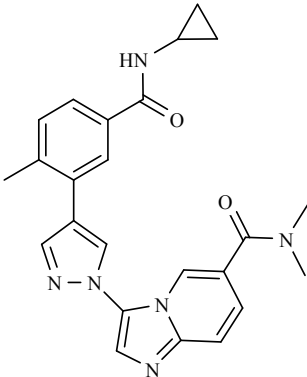
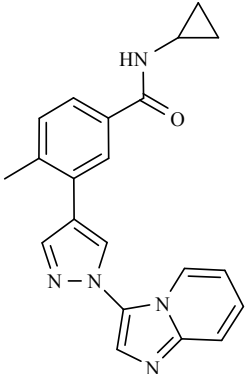
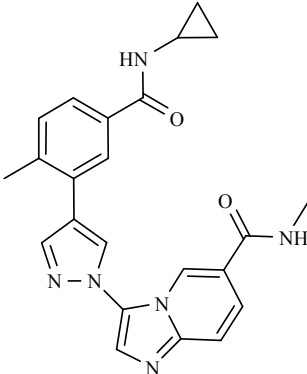
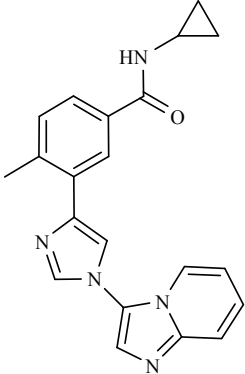
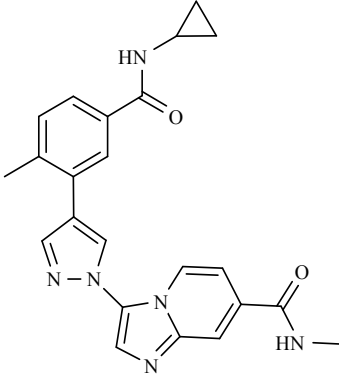
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
---------	------------	---------	------------

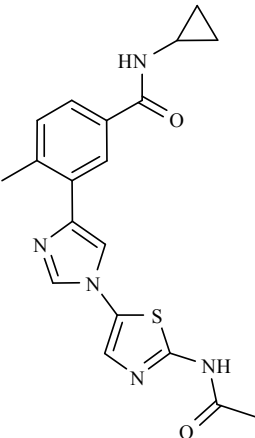
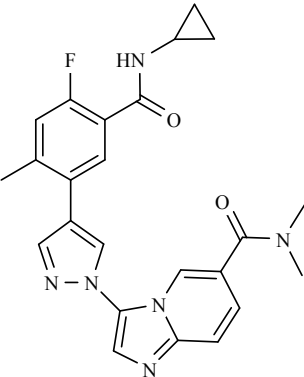
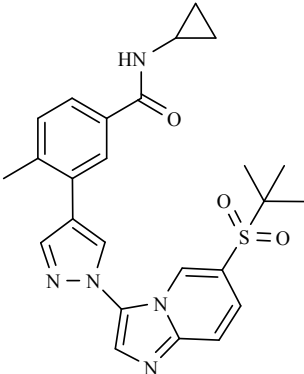
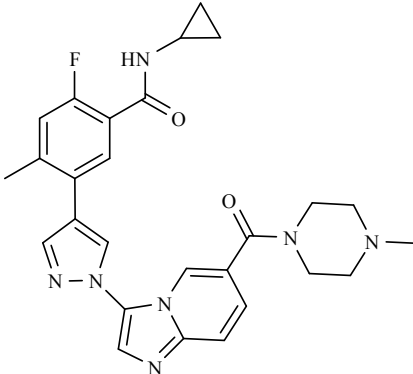
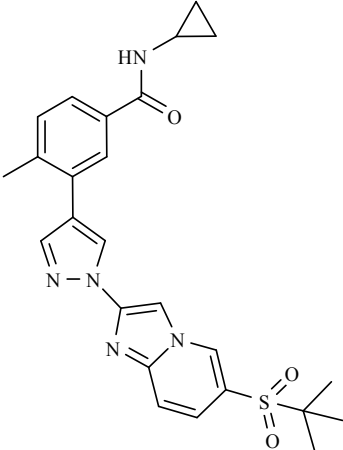
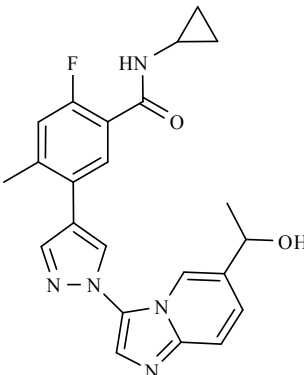
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		54	
2		55	
3		56	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
5		57	
6		58	
7		59	

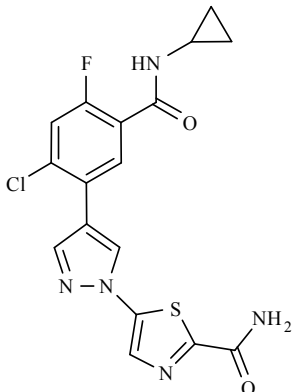
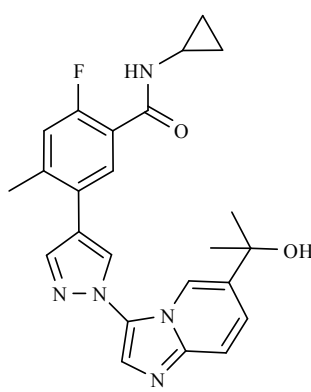
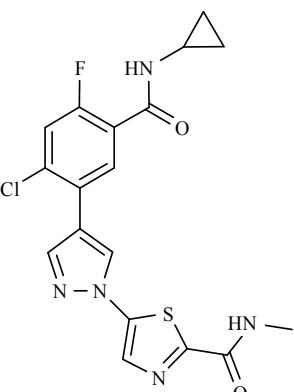
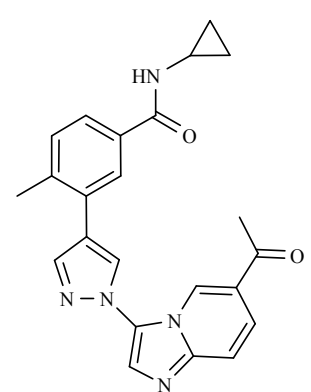
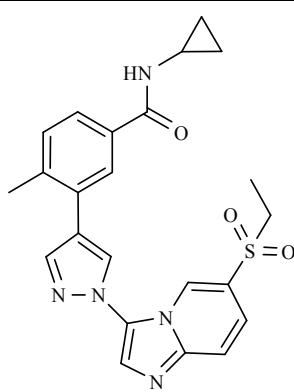
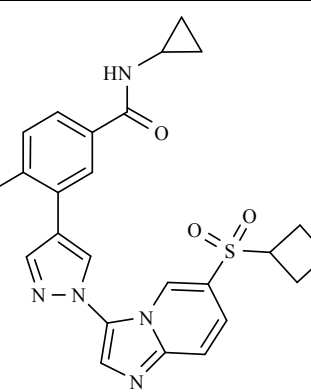
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
8		60	
9		61	
10		62	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
11		63	
12		64	
13		65	

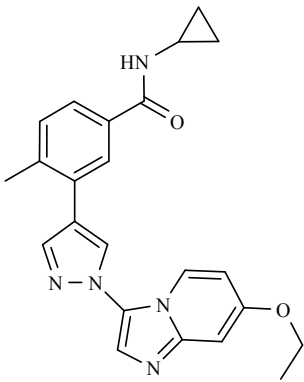
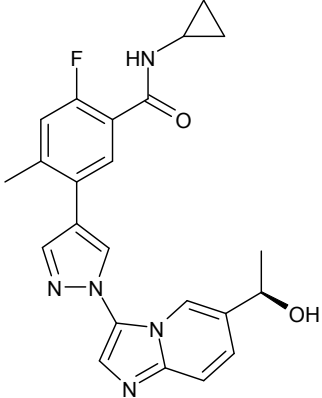
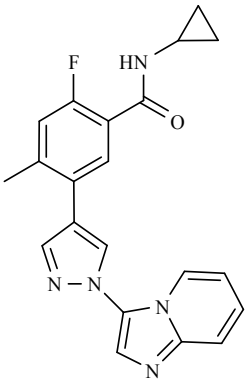
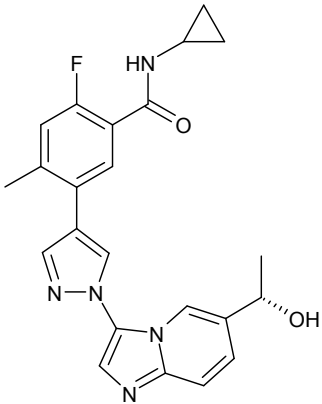
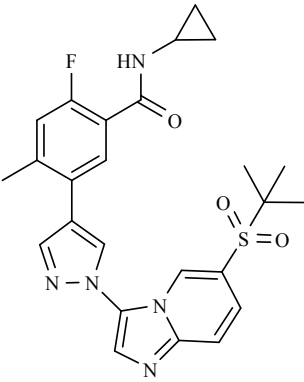
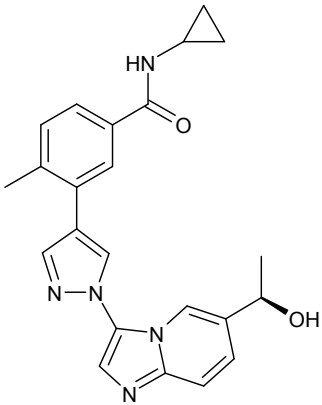
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
14		66	
15		67	
16		68	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
17		69	
19		70	
20		71	

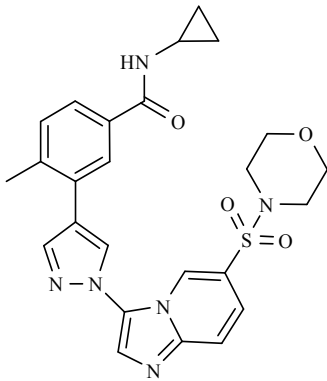
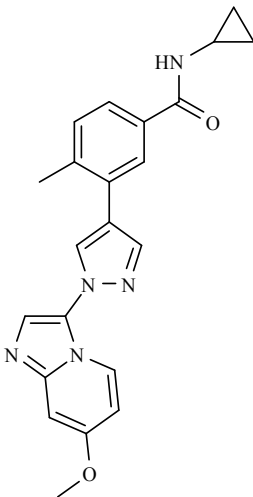
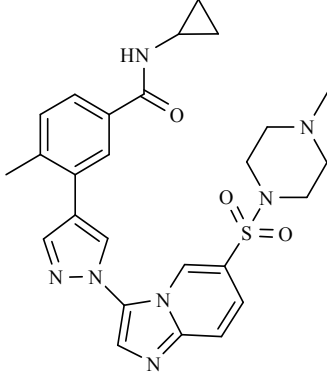
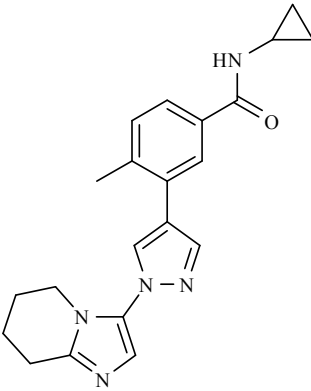
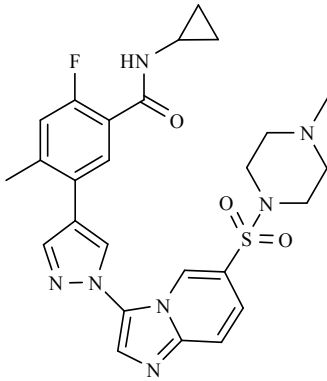
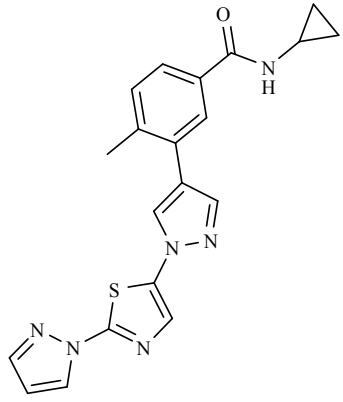
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
21		72	
22		73	
23		74	

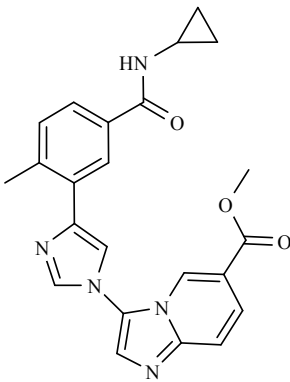
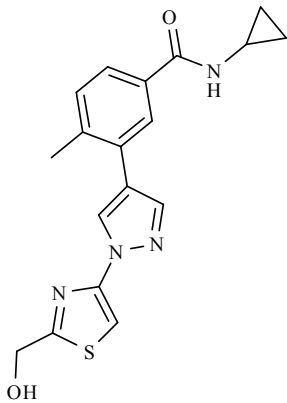
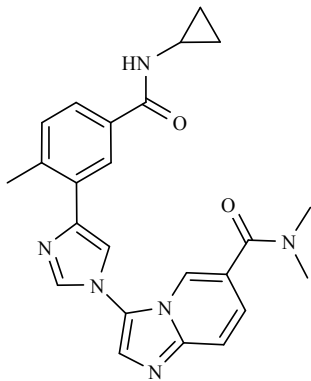
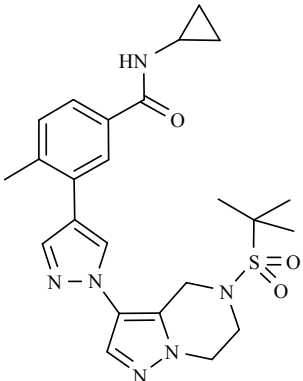
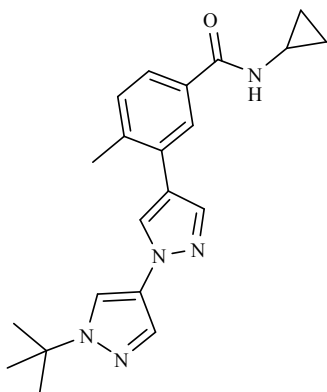
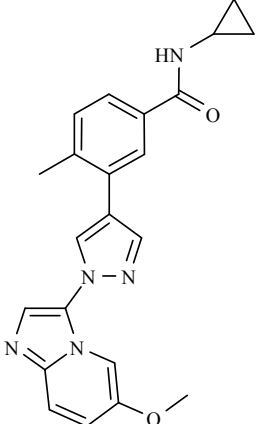
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
25		75	
26		76	
27		77	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
28		78	
29		79	
30		80	

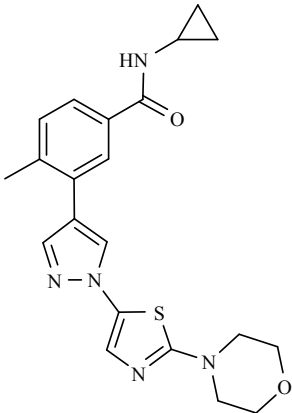
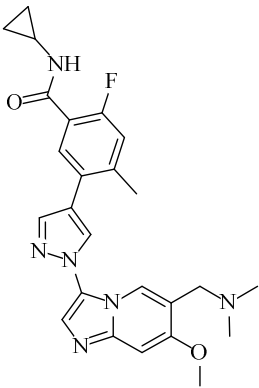
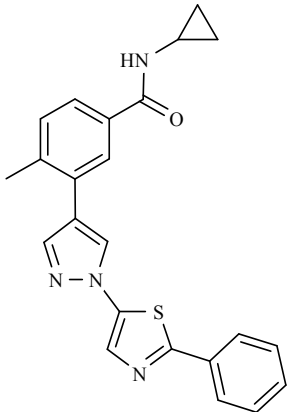
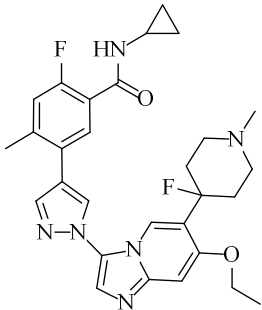
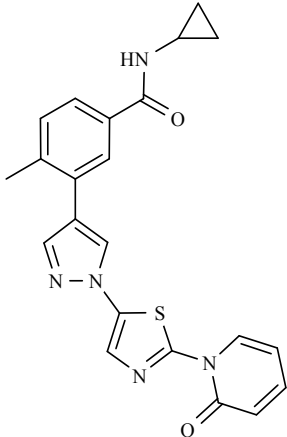
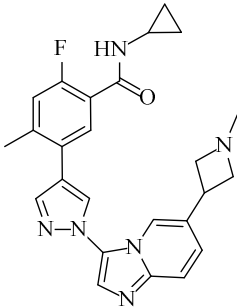
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
31		81-1	
32		81-2	
33		82-1	

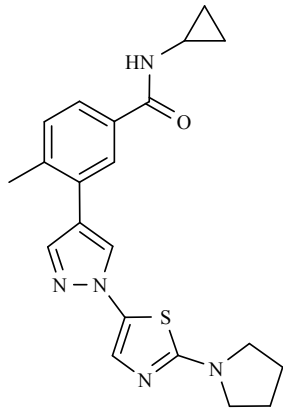
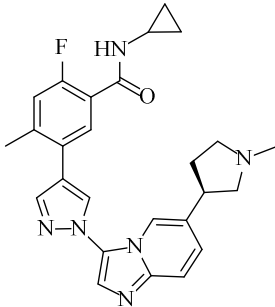
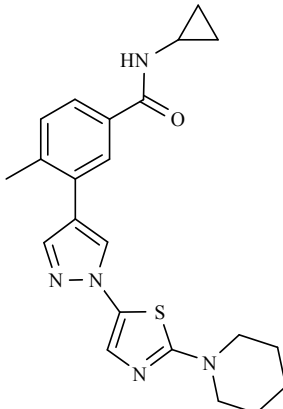
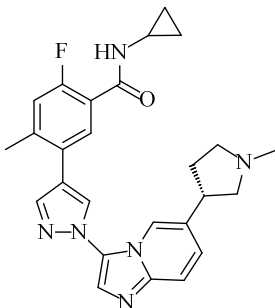
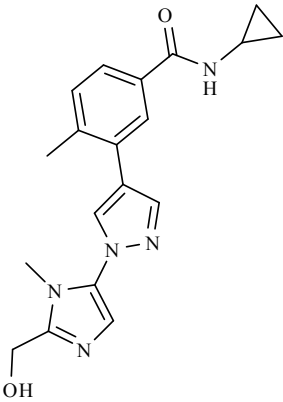
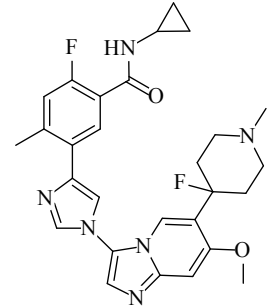
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
34		82-2	
35		84	
36		85	

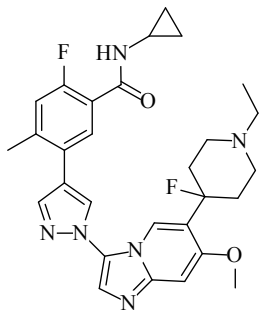
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
37		86	
38		87	
39		88	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
40		89	
41		90	
42		91	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
43		92	
44		93	
45		94	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
46		95	
47		96	
48		97	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
49		98	
50		99	
53		100	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
		101	

o las sales de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

18. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 17, o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

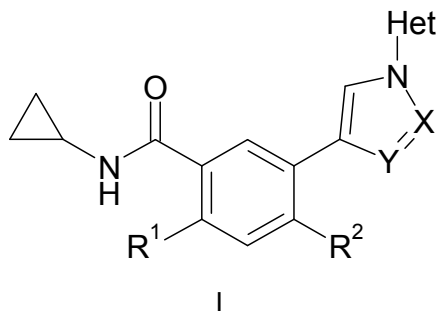
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20. Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria o un trastorno alérgico en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal de aquel aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la enfermedad autoinmunitaria o el trastorno alérgico se selecciona de artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, esclerodermia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica, eccema alérgico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil, diabetes tipo I, enfermedad del intestino inflamable, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis y espondiloartropatía no radiográfica.

RESUMEN

La presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (I):



o sales de aquel aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde R^1 , R^2 , X, Y y HET son como se definen en la presente. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos para usar estos compuestos en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos, a procesos para preparar estos compuestos y a intermediarios útiles en estos procesos.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2017/050197

International filing date (day/month/year)
06.09.2017

Priority date (day/month/year)
15.09.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

Applicant
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 *bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Grassi, Damian

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2014/122083

D2 WO 2011/123609

Re Item V

- 1 Claims 20 and 21 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

- 2 The subject-matter of the claims is new (Article 33(2) PCT).

The subject-matter of the claims overlaps with the disclosure of D1 which relates to pesticides (see claims 1 and 6 of D1).

The subject-matter of the present claims represents a novel selection from the more generic disclosure of the claims of D1 and differs from the examples of the document in that present group HET (if it is a non-condensed 5-membered ring) is only substituted by one or two, but not three substituents.

- 3 The subject-matter of the claims involves an inventive step (Article 33(3) PCT).

The closest prior art is represented by D2 relating to imidazolyl-imidazoles that inhibit RIP2 kinase which may be used for the treatment of a series of diseases. Example 20 on page 55 of D2 appears to be the most relevant specific compound.

The presently claimed group of compounds differs from the disclosure of claim 1 and the examples of document D2 in in the cyclopropyl-aminocarbonyl-substituent (cf. R² of D2) and in that the group HET is attached to a ring-nitrogen atom.

The technical problem underlying the present application is seen in the provision of alternative inhibitors of RIP2 kinase.

In view of the results presented on the pages 112-115, the technical problem seems to be solved.

The prior art does not appear to prompt the skilled person to the presently claimed compounds, therefore an inventive step can be acknowledged.

REMARKS

- 4 The subject-matter of claim 17 appears to include all the features of claim 1, therefore, claim 17 should refer to claim 1 (cf. Rule 6.4 (a) PCT) .

- 5 Claim 18 refers to a compound of formula (I) as described in claim 17. As it appears that all compounds of claim 17 comply with formula (I) the claim is redundant (or casts doubt on the scope of claim 17).

 Moreover, formula (I) is neither defined in independent claim 17 nor in dependent claim 18. Therefore, claim 18 is unclear for this additional reason.

 Therefore, the claim should be deleted.

- 6 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D2 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.



(51) International Patent Classification:

C07D 231/12 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2017/050197

(22) International Filing Date:

06 September 2017 (06.09.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/394,779 15 September 2016 (15.09.2016) US

(71) Applicant: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (*for US only*): **LIU, Pingrong** [CN/US]; c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, PO Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877 (US). **MILLER, Craig Andrew** [CA/US]; c/o VP, IP, Legal Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, PO Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877 (US). **YU, Maolin** [CA/US]; c/o VP, IP, Legal Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, PO Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877 (US). **ZHANG, Zhonghua** [US/US]; c/o VP, IP, Legal Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, PO Box 368, Ridgefield, Connecticut 06877 (US). **RUPPEL, Sabine** [US/US]; c/o VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, PO Box 368, Ridgefield, CT 06877 (US). **PADYANA, Anil K.** [US/US]; c/o, VP, IP, Legal, Boehringer Ingelheim USA Corp., 900 Ridgebury Road, PO Box 368, Ridgefield, CT 06877 (US).

(74) Agent: **BEGAN, Marc** et al.; Boehringer Ingelheim USA Corporation, 900 Ridgebury Road, P.O. Box 368, Ridgefield, CT 06877-0368 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

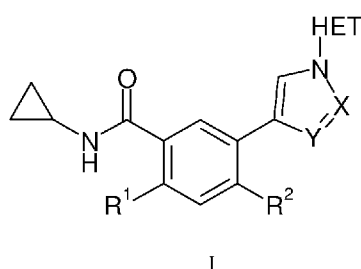
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

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

(54) Title: HETEROARYL CARBOXAMIDE COMPOUNDS AS INHIBITORS OF RIPK2



I

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I): or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^1 , R^2 , X, Y, and HET are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising these compounds, methods of using these compounds in the treatment of various diseases and disorders, processes for preparing these compounds and intermediates useful in these processes



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 09-0661-WO-1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/050197	International filing date (<i>day/month/year</i>) 6 September 2017 (06-09-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15 September 2016 (15-09-2016)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ 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:

- ☒ 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**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ 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/US2017/050197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/12 C07D403/04 C07D417/04 C07D417/14 C07D471/04
 C07D487/04 A61K31/437 A61P37/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/122083 A1 (BAYER CROPSOURCE AG [DE]) 14 August 2014 (2014-08-14) the whole document	1-21
A	WO 2011/123609 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; BODMER VERA Q [US]; CASILLAS LINDA N [US]; DEMAR) 6 October 2011 (2011-10-06) claims 1,6	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2017

Date of mailing of the international search report

21/11/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/050197

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014122083 A1	14-08-2014	AU 2014214140 A1	20-08-2015
		CA 2900029 A1	14-08-2014
		CN 105073735 A	18-11-2015
		CR 20150392 A	26-11-2015
		DO P2015000177 A	30-11-2015
		EA 201591452 A1	29-02-2016
		EP 2953942 A1	16-12-2015
		JP 2016511239 A	14-04-2016
		KR 20150116439 A	15-10-2015
		PH 12015501723 A1	09-11-2015
		TW 201518280 A	16-05-2015
		US 2015353500 A1	10-12-2015
		UY 35309 A	29-08-2014
		WO 2014122083 A1	14-08-2014

WO 2011123609 A1	06-10-2011	EP 2552208 A1	06-02-2013
		JP 2013523766 A	17-06-2013
		US 2013018039 A1	17-01-2013
		WO 2011123609 A1	06-10-2011
