

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 619**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4188** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2008 E 08756370 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2162454**

54 Título: **Inhibidores de imidazopiridina quinasa**

30 Prioridad:

**01.06.2007 US 941423 P**

**29.01.2008 US 24294**

**10.03.2008 US 35135**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.04.2013**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)  
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH  
STREET  
PHILADELPHIA, PA 19102, US**

72 Inventor/es:

**BAUM, ERICH W.;  
CHEUNG, MUI;  
EMMITTE, KYLE ALLEN;  
KUNTZ, KEVIN WAYNE;  
MOOK, ROBERT ANTHONY JR.;  
MOORTHY, GANESH S.;  
NAILOR, KRISTEN ELIZABETH;  
SALOVICH, JAMES MICHAEL;  
SHOTWELL, JOHN BRAD;  
SMITH, STEPHON CORNELL;  
STEVENS, KIRK LAWRENCE;  
UEHLING, DAVID EDWARD;  
WATERSON, ALEX GREGORY y  
WILSON, BRIAN JOHN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 400 619 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de imidazopiridina quinasa

**Solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica la prioridad del documento de Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de América con Números de Serie 60/941,423, presentada el 1 de junio de 2007; 60/024,294, presentada el 29 de enero de 2008; y 61/035,135, presentada el 10 de marzo de 2008.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de imidazopiridina, a composiciones que contienen los mismos, así como a procedimientos para la preparación y a procedimientos de uso de tales compuestos y composiciones.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Las tirosina quinasa receptoras (RTKs) se ven implicadas en las rutas de señalización celular que controlan diversas funciones celulares, que incluyen división, crecimiento, metabolismo, diferenciación y supervivencia celular, a través de la fosforilación reversible de los grupos hidroxilo de los restos de tirosina de las proteínas. Las señales extracelulares se transducen a través de la activación de los receptores de la superficie celular, con una amplificación y propagación que usan una compleja coreografía de cascadas de sucesos de fosforilación de proteínas y defosforilación de proteínas para evitar la señalización no controlada. Estas rutas de señalización están altamente reguladas, a menudo mediante rutas de quinasa complejas e interconectadas en las que cada quinasa se puede autoregular por una o más quinasa y proteína fosfatasa distintas. La importancia biológica de estos sistemas ajustados de forma tan precisa es tal que se han relacionado una diversidad de trastornos proliferativos con defectos en una o más de las diversas rutas de señalización celular mediadas por tirosina o serina/treonina quinasa.

20 Las tirosina quinasa receptoras (RTKs) catalizan la fosforilación de ciertos restos tirosilo de aminoácidos en diversas proteínas, incluyéndose a sí mismas, lo que gobierna el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular. El receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) es una tirosina quinasa transmembranal ubicua entre los tipos celulares fetal y posnatal.

25 El eje de señalización de IGF está compuesto de múltiples ligandos (IGF-1, IGF-2 e insulina), de al menos seis proteínas y proteasas que unen ligandos con alta afinidad, de múltiples receptores (IGF-1R e IGF-2R, IR e IRR), y de muchas otras proteínas de señalización corriente abajo (Pollak, MN y col., Nature Reviews Cancer (2004) 4(7):505-518). La estructura y función de IGF-1R se ha revisado por Adams y col., Cell. Mol. Life Sci. (2000) 57:1050-1093 y Benito, M y col., Int J Biochem Cell Biol (1996) 28(5):499-510. El receptor se activa por los ligandos IGF-1 e IGF-2, que son proteínas mitogénicas que señalizan a través de IGF-1R y de IR de forma endocrina, paracrina o autocrina. La activación de la tirosina quinasa del receptor de IGF-1 provoca respuestas celulares que incluyen la proliferación celular y la protección de las células de la apoptosis (*idem*). La sobreexpresión de IGF-1R conduce a la transformación maligna de células cultivadas, mientras que la regulación negativa puede revertir el fenotipo transformado de las células tumorales y hacerlas potencialmente susceptibles a la apoptosis (*idem*).

30 Existen dos variantes de empalme del gen IR, la isoforma IR-B que regula la captación de glucosa y se expresa en hígado, músculo y tejido adiposo, y la isoforma A del receptor de insulina humana con variante del exón 11 (IR-A) que une IGF-2 con una alta afinidad y estimula la proliferación y la protección de la apoptosis (Sciacca L. Oncogene (2002) 21(54):8240-8250). IR-A se expresa predominantemente en tejido fetal y tumores malignos y en este receptor IGF-2 es más potente que la insulina en la estimulación de la migración celular del cáncer. (Sciacca, Oncogene (2002), citado anteriormente). La tirosina quinasa del receptor relacionado con el receptor de insulina (IRR) tiene una homología del 79% con el dominio quinasa de IR y se expresa solamente en unos pocos tipos celulares limitados (Dandekar, AA y col., Endocrinology (1998) 139(8):3578-3584).

35 IGF-1R es una tirosina quinasa receptora de superficie celular, hetero-tetramérica y transmembranal. (Benito, Int J Biochem Cell Biol (1996)). El dominio de unión de IGF-1 es parte de la cadena alfa extracelular de IGF-1R, mientras que la cadena beta intracelular contiene el dominio de tirosina quinasa. Tres restos de tirosina representan los sitios de autofosforilación, en concreto Tyr<sup>1131</sup>, Tyr<sup>1135</sup>, y Tyr<sup>1136</sup>, dentro del bucle de activación del dominio catalítico beta de IGF-1R (Li, W y col., J. Biol. Chem. (2006) 281(33):23785-23791). Se requiere la fosforilación de los tres para la activación completa del receptor, y precede la fosforilación de serinas carboxi terminal y tirosinas de juxtamembrana. El receptor de insulina tiene tres sitios de autofosforilación similares en el bucle de activación y la región de juxtamembrana. La activación y la autofosforilación dan como resultado el reclutamiento de múltiples proteínas de acoplamiento y la generación de una señalización intracelular (Benito, Int J Biochem Cell Biol (1996)). Una vez activados, IGF-1R e IR pueden fosforilar o interactuar directamente con un determinado número de sustratos intracelulares de proteínas, que incluyen IRS-1, IRS-2, Grb2, Grb10, Grb14, Shc, SOC, 14.3.3, FAK, o indirectamente con otras proteínas como PI3K y MAPK (Benito, M y col. Int J Biochem Cell Biol (1996) 28(5):499-510) (Brown, GC y col., Biochem. J (1992) 284:1-13; Bruning, JC y col., Mol. Cell (1998) 2(5):559-569). La quinasa de adhesión focal (FAK) es de particular interés debido a su papel como regulador de la supervivencia, proliferación,

migración e invasión celular. FAK se activa por receptores del factor de crecimiento tales como IGF-1R, mediante la unión a través de su dominio N-terminal y la autofosforilación en Tyr<sup>397</sup>. La activación o sobreexpresión de FAK es común en una gran diversidad de cánceres, y puede desempeñar un papel en la carcinogénesis humana (van Nimwegen, MJ y col., *Biochem. Pharmacol.* (2007) 73(5):597-609).

5 Además de su papel en el cáncer, el receptor de IGF desempeña importantes y diversos papeles en el crecimiento y desarrollo (Benito, M y col. *Int J Biochem Cell Biol* (1996) 28(5):499-510). IGF-1R se ha visto implicado en varias enfermedades metabólicas e inmunológicas (Walenkamp, MJ y col., *Horm. Res.* (2006) 66(5):221-230; Kurmasheva, R. T y col., *Biochim. Biophys. Acta -Rev on Cancer* (2006) 1766(1):1-22; Bateman, JM y col., *Cell. Mol. Life Sci.* (2006) 63(15):1701-1705, LeRoith, D, y col., *Can.Lett.* (2003) 195:127-137 y Samani A, y col., *Endocrine Reviews* 28(1):20-47).

El papel del sistema de señalización IGF/IGF-1R en el cáncer se ha examinado meticulosamente en los últimos 15 años. En particular, la implicación de IGF-1R en el cáncer humano es el resultado de su papel en la estimulación de la mitogénesis, movilidad y metástasis y en la protección contra la apoptosis. (Kurmasheva, *Biochim. Biophys. Acta* (2006).) El interés ha crecido con la comprensión de que además de su papel antiapoptótico y mitogénico, la señalización de IGF/IGF-1R parece ser necesaria para el establecimiento y la continuidad de un fenotipo transformado. Está bien establecido que la activación constitutiva o la sobreexpresión a menudo resulta en un crecimiento celular no adherente, incluso en condiciones de reducción de suero *in vitro*, y se asocia con la formación de tumores en ratones desnudos (Kaleko M y col., *Mol Cell Biol.* (1990) 10(2): 464-473). Pero quizá incluso más importante ha sido establecer firmemente que las células, en las que se ha desactivado la codificación génica para IGF-1R, son completamente resistentes a la transformación mediante agentes que normalmente son capaces de immortalizar las células normales, tales como la sobreexpresión de PDGFR o EGFR, el antígeno T del virus SV40, la proteína E5 del virus del papiloma bovino, y ras activada (DeAngelis T y col., *Cell. Physiol.* (1995) 164() :214-221; Coppola D y col., *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14 (7):4588-4595; Morrione AJ, *Virology* 1995 695300-5303; Sell C y col., *Mol. Cell. Biol.* (1994) 14(6):3604-3612; Sell C y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1993) 90(23):11217-11221). Por lo tanto, IGF-1R se ha identificado como el principal factor de supervivencia que protege de la muerte celular inducida por oncogenes (Harrington y col., *EMBO J.* (1994) 13():3286-3295). IGF-1R se expresa en un gran número y variedad de tumores y los factores de crecimiento IGF amplifican el crecimiento del tumor a través de su interacción con el receptor. Se pueden encontrar evidencias que apoyan el papel de IGF-1R en la carcinogénesis en estudios que usan anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor que inhiben la proliferación de numerosas líneas celulares en cultivos e *in vivo* (Arteaga C y col., *Cancer Res.* (1989) 49(22):6237-6241; Li y col., *Biochem. Biophys. Res. Com.* (1993) 196(1):92-98; Scotlandi K y col., *Cancer Res.* (1998) 58(18):4127-4131). La dominancia negativa de IGF-1R es capaz de inhibir la proliferación tumoral (Jiang y col., *Oncogene* (1999) 18(44):6071-6077). El eje de señalización de IGF está implicado en diversos tipos de tumor que incluyen:

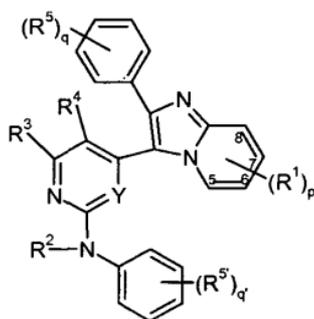
35 cáncer de mama (Surmacz, J. *Mammary Gland Bio. Neoplasia* (2000) 5(1):95-105, LeRoith, *Can.Lett.* (2003) y Arteaga, *Cancer Res.* (1989)),  
 sarcoma incluyendo sarcoma de tejido blando (por ejemplo, sarcoma de cartílago, de tejido conectivo (condrosarcoma) y de matriz fibrosa (fibrosarcoma)) y sarcomas óseos duros (por ejemplo, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y tumor óseo de células gigantes) (Scotlandi, *Cancer Res.* (1998)),  
 40 cáncer de pulmón, incluyendo carcinomas y mesoteliomas de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas (Jiang, Y y col., *Oncogene* (1999) 18:6071-6077 y LeRoith, *Can.Lett.* (2003)),  
 cáncer de próstata (Djavan y col., *World J Urol.* (2001) 19(4):225-233; O'Brien y col., *Urology* (2001) 58(1):1-7 y LeRoith, *Can.Lett.* (2003)),  
 cáncer colorectal (Guo y col., *Gastroenterology*, 1992, 102, 1101-1108; Durai, R y col., *Int. J Colorectal Dis.* (2005) 20 (3):203-220 y LeRoith, *Can.Lett.* (2003)),  
 45 cáncer renal (Kellerer M. y col., *Int. J. Cancer* (1995) 62(5):501-507),  
 cáncer pancreático (Bergmann, U y col., *Cancer Res.* (1995) 55(10):2007-2011),  
 cánceres hematológicos, incluyendo leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células peludas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, síndromes mielodisplásicos, (Zumkeller W y col., *Leuk. Lymph* (2002) 43(3):487-491; y Qi, *Ann Hematol.* (2006) 85:95-101.),  
 neuroblastomas (Zumkeller, W y col., *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 138-141),  
 55 tumores primarios del SNC incluyendo: astrocitomas (también conocidos como "gliomas") incluyendo glioblastoma multiforme; meningiomas y meduloblastomas (Zumkeller, W y col., *Mol. Pathol.* (2001) 54(4):227-229, Del Valle L, y col., *Clin.Cancer Res.* (2002) 8:1822-1830 y Trojan y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1992) 89:4874-4878.),  
 tumores secundarios del SNC, es decir, metástasis en el sistema nervioso central (por ejemplo, el cerebro), de un tumor que se origina en el exterior del sistema nervioso central (Burfeind P, y col., *PNAS* (1996) 93:7263-7268),  
 60 cáncer de cabeza y cuello (Wu X., y col., *Clin. Cancer Res.* (2004) 10:3988-95),  
 cáncer de tiroides (Vella V y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2002) 87:245-254; Vella V y col., *Mol. Pathol.* (2001) 54(3): 121-124),  
 hepatocarcinoma (Alexia, C y col., *Biochem. Pharmacol.* (2004) 68:1003-1015),  
 cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo (Neuvians TP, y col.,

Neoplasia (2005) 7:446-56),  
 cáncer de vejiga (Zhao H., y col., J. Urology (2003) 169:714-717),  
 cáncer de esófago (Sohda M, y col., Anticancer Research. (2004) 24:3029-3034),  
 cáncer gástrico (Jiang, Y, y col., Clinical & Experimental Metastasis (2004) 21:755-64),  
 5 cáncer bucal, cáncer de la boca, (Brady G y col., Int. J. of Oral & Maxillofacial Surg. (2007) 36:259-62).  
 GIST (tumor estromal gastrointestinal) (Trent JC, y col., Cancer. (2006) 107:1898-908), y  
 cáncer de piel incluyendo melanoma (Yeh AH, y col., Oncogene. (2006) 25:6574-81).

Por lo tanto, en prácticamente todos los tipos de cáncer humano existe una fuerte asociación entre la desregulación de la señalización de IGF y la carcinogénesis (Bohula EA y col., Anticancer Drugs (2003) 14(9):669-682). La inhibición de la expresión o de la función de IGF-1R y/o IR ha mostrado que bloquea el crecimiento tumoral y la metástasis y también aumenta la sensibilidad a otras terapias antineoplásicas, incluyendo fármacos citotóxicos e irradiación. (Bohula, Anticancer Drugs (2003).

Otras tirosina quinasas receptoras, las tirosina quinasas de la familia ErbB, incluyen EGFR, ErbB2, ErbB3 y ErbB4. La actividad aberrante de las quinasas de la familia ErbB se ha visto implicada en una variedad de trastornos hiperproliferativos que incluyen psoriasis, artritis reumatoide, bronquitis y varios tipos de cáncer. El papel biológico de las tirosina quinasas receptoras (RTKs) de la familia ErbB y su implicación en diferentes patologías se ha discutido ampliamente (Ullrich, A., y col., Cell (20 de abril, 1990) 61: 203-212; Aaronson, S., Science (1991) 254:1146-1153; Salomon, D., y col., Crit. Rev. Oncol./Hematol. (1995) 19:183-232; Woodburn, J.R., Pharmacol. Ther. (1999) 82: 2-3, 241-250; Normanno, N., y col., Curr. Drug Targets (2005) 6:243-257; y Hynes, N. y col., Nat. Rev. Cancer (2005) 5:341-345). En particular, la actividad elevada de EGFR se ha visto implicada en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer glial, cáncer cervical y cáncer de ovario (Salomon (1995) citado anteriormente; Woodburn (1999) citado anteriormente; Normanno (2005) citado anteriormente; Hynes (2005) citado anteriormente). Además, la sobreexpresión y/o la mutación de ErbB2 se ha visto implicada en cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorectal, cáncer glial, cáncer pancreático y cáncer cervical (Salomon (1995) citado anteriormente; Normanno (2005) citado anteriormente; Hynes (2005) citado anteriormente). Se puede encontrar una cronología de sucesos concerniente al papel de las quinasas de la familia ErbB en el cáncer en Gschwind, A., y col., Nat. Rev. Cancer (2004) 4:361-370. En virtud del papel desempeñado por las quinasas de la familia ErbB en estos cánceres y del éxito relativo de los inhibidores de estas quinasas en la clínica, se admite ampliamente que los inhibidores de una o más quinasas de la familia ErbB serán útiles para el tratamiento de tales cánceres.

El documento de publicación de Patente PCT N° WO03/031446, publicado el 17 de abril 2003 por GlaxoSmithKline, enumera compuestos antivirales de fórmula:



35 en la que:  
 p es 0, 1 o 2;  
 cada R<sup>1</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OHet, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, ciano, nitro y azido;  
 o  
 dos grupos R<sup>1</sup> adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos;  
 45 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, -C(O)R<sup>9</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>;  
 cada R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  en el que w es 1-10 y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;  
 cada  $R^{10}$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo,  
 cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno y alquino;

Ay es arilo;

5 Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

$R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo y cicloalquilo;

n es 0, 1 o 2;

Y es N o CH;

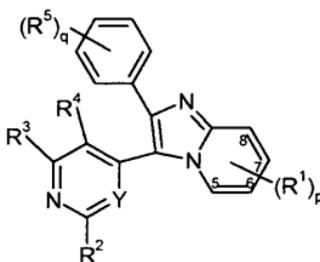
10  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y cada uno está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-C(O)R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-SO_2NHR^9$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$  y  $-NHR^{10}Het$ ;

q y q' son iguales o diferentes y cada uno está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3; y

15 cada  $R^5$  y  $R^5$  son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}Het$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ ,  $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ , ciano, nitro y azido; o

20 dos grupos  $R^5$  o  $R^5$  adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o arilo  $C_{5-6}$ .

El documento de publicación de Patente PCT N° W02003/000689, publicado el 3 de enero de 2003 por GlaxoSmithKline enumera compuestos antivirales de fórmula:



25 en la que:

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

30 cada  $R^1$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OR^{10}Ay$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-C(O)Ay$ ,  $-C(O)Het$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^7R^8$ ,  $-C(O)NR^7Ay$ ,  $-C(O)NHR^{10}Ay$ ,  $-C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^7R^8$ ,  $-C(NH)NR^7Ay$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-S(O)_2NR^7R^8$ ,  $-S(O)_2NR^7Ay$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NR^7Ay$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}Ay$ ,  $-R^{10}Het$ ,  $-R^{10}O-C(O)R^9$ ,  $-R^{10}O-C(O)Ay$ ,  $-R^{10}O-C(O)Het$ ,  $-R^{10}O-S(O)_nR^9$ ,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(O)NR^7Ay$ ,  $-R^{10}C(O)NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^9$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$ ,  $-R^{10}NR^7Ay$ ,  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ , ciano, nitro y azido; o

35 dos grupos  $R^1$  adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo  $C_{5-6}$  o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos;

40 cada  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno,  $-OR^9$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-SO_2R^{10}$ ,  $-SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OR^9$ ,  $-R^{10}C(O)R^9$ ,  $-R^{10}CO_2R^9$ ,  $-R^{10}C(O)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(S)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}C(NH)NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2R^{10}$ ,  $-R^{10}SO_2NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}SO_2NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NR^9R^{11}$ ,  $-R^{10}NHCOR^9$ ,  $-R^{10}NHCSO_2R^9$  y  $-R^{10}NHC(NH)NR^9R^{11}$ ;

45 cada  $R^9$  y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo,  $-R^{10}$ cicloalquilo,  $-R^{10}OH$ ,  $-R^{10}(OR^{10})_w$  en el que w es 1-10 y  $-R^{10}NR^{10}R^{10}$ ;

50 cada  $R^{10}$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno;

Ay es arilo;

Het es un grupo heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros;

$R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het,  $-OR^7$ ,  $-OAY$ ,  $-OHet$ ,  $-OR^{10}Het$ ,  $-S(O)_nR^9$ ,  $-S(O)_nAy$ ,  $-S(O)_nNR^7R^8$ ,  $-S(O)_nHet$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-NHHet$ ,  $-NHR^{10}Ay$ ,  $-NHR^{10}Het$ ,  $-R^{10}NR^7R^8$  y  $-R^{10}NR^7Ay$ ;

n es 0, 1 o 2;

Y es N o CH;

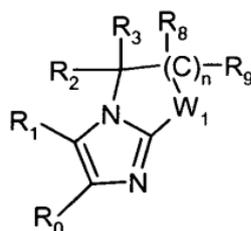
R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y cada uno está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -C(O)R<sup>7</sup>, -C(O)Ay, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>Ay, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>9</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>OR<sup>7</sup>, -R<sup>10</sup>OAY, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay;

q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

5 cada R<sup>5</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, Ay, Het, -OR<sup>7</sup>, -OAY, -OHet, -OR<sup>10</sup>Ay, -OR<sup>10</sup>Het, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)Ay, -C(O)Het, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -C(O)NHR<sup>10</sup>Het, -C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(NH)NR<sup>7</sup>Ay, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>Ay, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>7</sup>Ay, -NHHet, -NHR<sup>10</sup>Ay, -NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>cicloalquilo, -R<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>OR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(O)NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>C(O)NHR<sup>10</sup>Het, -R<sup>10</sup>C(S)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>C(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, -R<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>9</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>NR<sup>7</sup>Ay, -R<sup>10</sup>NHC(NH)NR<sup>9</sup>R<sup>11</sup>, ciano, nitro y azido; o

10 dos grupos R<sup>5</sup> adyacentes junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o arilo C<sub>5-6</sub>; en la que cuando Y es CH, R<sup>3</sup> no es -NR<sup>7</sup>Ay.

15 El documento de Publicación de Patente PCT N° WO 91/00092 de SmithKline Beecham Corp. se refiere a compuestos de imidazo[1,2-a]piridina de fórmula (I)



en la que:

20 W<sub>1</sub> es -(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-, -CR<sub>5</sub>=CR<sub>7</sub>-, -N=CR<sub>7</sub>-, -S(O)<sub>m</sub>- u -O-; uno de R<sub>1</sub> y R<sub>0</sub> es 4-piridilo o alquilo C<sub>1-4</sub>-4-piridilo, con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1-4</sub>-4-piridilo el sustituyente alquilo está localizado en la posición 2 del anillo de piridina, y el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>0</sub> es

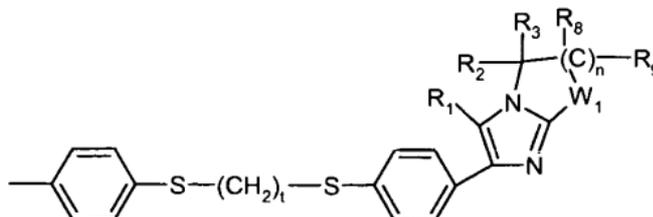
(a) fenilo o fenilo monosustituido en el que dicho sustituyente es alquiltio C<sub>1-3</sub>, alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, 1-alquencil C<sub>2-5-1</sub>-tio, 1-alquencil C<sub>2-5-1</sub>-sulfino, 2-alquencil C<sub>3-5-1</sub>-tio, 2-alquencil C<sub>3-5-1</sub>-sulfino, 1-acloxi-1-alquiltio, alcoxi C<sub>1-2</sub>, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o Z en el que Z es -S-S-Z<sub>1</sub> y Z<sub>1</sub> es fenilo o alquilo C<sub>1-9</sub>; o

(b) fenilo disustituido en el que dichos sustituyentes son independientemente alquiltio C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-2</sub>, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>; o

(c) fenilo disustituido en el que uno de dichos sustituyentes es alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, 1-alquencil C<sub>2-5-1</sub>-tio, 1-alquencil C<sub>2-5-1</sub>-sulfino, 2-alquencil C<sub>3-5-1</sub>-tio, 2-alquencil C<sub>3-5-1</sub>-sulfino, o 1-acloxi-1-alquiltio y el otro es alcoxi C<sub>1-2</sub>, halo o alquilo C<sub>1-4</sub>; o

(d) fenilo disustituido en el que los sustituyentes son iguales y son alquilsulfino C<sub>1-3</sub>, 1-alquencil C<sub>2-5-1</sub>-tio, 1-alquencil C<sub>2-5-1</sub>-sulfino, 2-alquencil C<sub>3-5-1</sub>-tio, 2-alquencil C<sub>3-5-1</sub>-sulfino, o 1-acloxi-1-alquiltio o en el que los sustituyentes juntos forman un grupo metileno dioxo; o

(e) fenilo monosustituido en el que dicho sustituyente es



35 t es 0 o 1; W<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se definen en el presente documento; con la condición de que:

1) cuando W<sub>1</sub> es -(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)- entonces

n es 0 o 1;

y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente -H o alquilo C<sub>1-2</sub>; y

cuando R<sub>1</sub> o R<sub>0</sub> es 4-piridilo, el otro de R<sub>1</sub> y R<sub>0</sub> es distinto de fenilo mono-alcoxi C<sub>1-2</sub>-sustituido o fenilo mono-halo-sustituido; o

cuando n es 0, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> juntos son oxo; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos flúor, o uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es H y el otro es OH;

2) cuando  $W_1$  es  $-CR_5=CR_7-$  o  $-N=CR_7-$  entonces

$n$  es 1;

$R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_7$  y  $R_9$  son independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-2}$ ; y

$R_2$  y  $R_8$  juntos representan un doble enlace en el anillo B de modo que el anillo B sea un anillo aromático de piridina o pirimidina;

3) cuando  $W_1$  es  $-S(O)_m-$  entonces

$m$  es 0, 1 o 2;

$n$  es 1 o 2;

$R_3$  y  $R_9$  son independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-2}$ ;

$R_2$  y  $R_8$  son independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-2}$  o  $R_2$  y  $R_8$  juntos representan un doble enlace en el anillo B de modo que el anillo B sea un anillo aromático de tiazol; con la condición adicional de que:

(a) cuando  $R_2$  y  $R_8$  son independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-2}$  y  $R_1$  o  $R_0$  es 4-piridilo, entonces el otro de  $R_1$  y  $R_0$  es distinto de fenilo mono-alcoxi  $C_{1-2}$ -sustituido o fenilo mono-halo-sustituido; y

(b) cuando  $R_2$  y  $R_8$  juntos representan un doble enlace en el anillo B de modo que el anillo B sea un anillo aromático de tiazol, entonces  $m$  es 0 y  $n$  es 1; y

4) cuando  $W_1$  es  $-O-$  entonces

$n$  es 1;

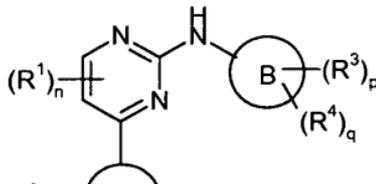
$R_3$  y  $R_9$  son independientemente  $-H$  o alquilo  $C_{1-2}$ ; y

$R_2$  y  $R_8$  juntos representan un doble enlace en el anillo B de modo que el anillo B sea un anillo aromático de oxazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

para su uso en la inhibición de la producción de interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral por monocitos y/o macrófagos.

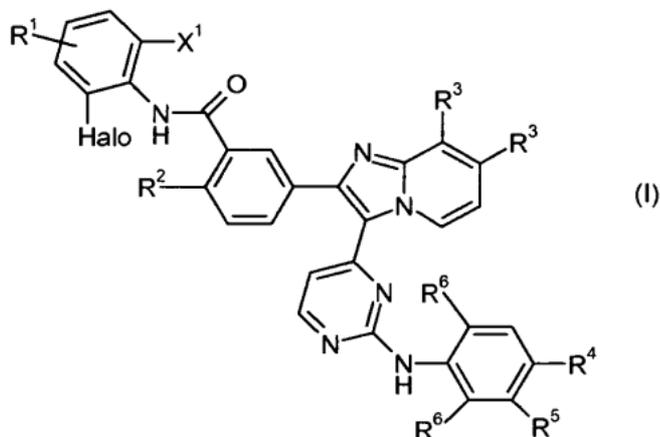
El documento de Publicación de Patente PCT N° WO 01/14375 de AstraZeneca AB se refiere a derivados de imidazo[1,2-a]piridina y pirazolo[2,3-a]piridina de fórmula (I)



en la que el Anillo A es una imidazo[1,2-a]piridina o pirazolo[2,3-a]pirid-3-ilo;  $R^2$  es como se define en ese documento,  $m$  es 0-5; en la que los valores de  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes;  $R^1$  es como se define en ese documento;  $n$  es 0 a 2, en la que los valores de  $R^1$  pueden ser iguales o diferentes; el Anillo B es fenilo o fenilo condensado con un anillo de cicloalquilo  $C_{5-7}$ ;  $R^3$  es como se define en ese documento;  $p$  es 0-4; en la que los valores de  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes;  $R^4$  es como se define en ese documento;  $q$  es 0-2; en la que los valores de  $R^4$  pueden ser iguales o diferentes; y en la que  $p+q \leq 5$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de los mismos. También se describe el uso de los compuestos de fórmula (I) en la inhibición de las quinasas del ciclo celular CDK2, CDK4 y CDK6.

### Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

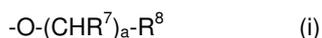
$X^1$  es H o halo;

$R^1$  es H, halo o haloalquilo;

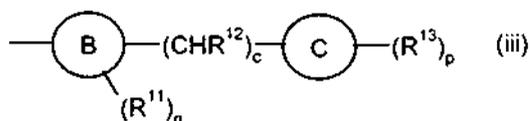
$R^2$  es H u O-alquilo;

cada  $R^3$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, halo, alquilo, haloalquilo y O-alquilo;

uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto seleccionado entre:



y

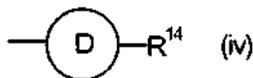


en los que:

(i) cada  $R^7$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;

a es 0, 1, 2 o 3;

$R^8$  está seleccionado entre  $\text{NH}_2$ , N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub> y un grupo de fórmula (iv):



en la que:

el Anillo D es un N-heterociclo de 5-6 miembros que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y

$R^{14}$  está seleccionado entre H, halo, alquilo, OH, O-alquilo, oxo,  $\text{SO}_2$ alquilo, alquilen-O-alquilo y alquilen- $\text{SO}_2$ alquilo;

(ii) b es 0, 1, 2 o 3;

cada  $R^9$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;

el Anillo A está seleccionado entre heterociclos de 5-10 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

n es 0, 1 o 2;

cada  $R^{10}$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo,  $\text{NH}_2$ , N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilen-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo,  $\text{SO}_2$ alquilo, alquilen-O-

alquilo, alquileo-NH<sub>2</sub>, alquileo-N(H)alquilo, alquileo-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquileo-C(O)alquilo, y alquileo-SO<sub>2</sub>alquilo;

(iii) c es 0, 1 o 2;

cada R<sup>12</sup> es igual o diferente y es independientemente H o alquilo;

5 el Anillo B está seleccionado entre ciclohexileno, heterociclos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

q es 0 o 1;

R<sup>11</sup> es halo, alquilo o haloalquilo;

10 el Anillo C es un heterociclo de 5-10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

p es 0, 1 o 2;

15 cada R<sup>13</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo, NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquileo-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquileo-O-alquilo, alquileo-NH<sub>2</sub>, alquileo-N(H)alquilo, alquileo-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquileo-C(O)alquilo, y alquileo-SO<sub>2</sub>alquilo; y

cada R<sup>6</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, halo, alquilo, haloalquilo, O-alquilo y O-haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Los compuestos seleccionados de fórmula (I) incluyen:

3-[3-(2-([4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida;

N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-([4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;

25 N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;

N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;

30 N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;

N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;

35 N-(2,6-difluorofenil)-5-(7-fluoro-3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;

N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida; y

N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-([4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona 3-[3-(2-([4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

55 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, el compuesto está en forma de la sal de mono ácido cítrico (citrato). En otra realización particular, el compuesto es la base libre.

En un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la composición farmacéutica comprende además uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un octavo aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un neoplasma susceptible en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un noveno aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de mama en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de sarcoma en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de pulmón en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de próstata en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer colorectal en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer pancreático en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

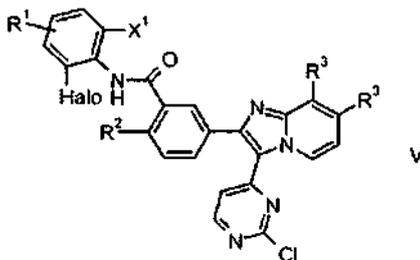
25 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un cáncer hematológico en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de mieloma múltiple en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

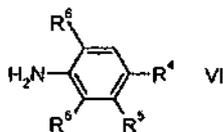
En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de ovario en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto más de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I). El procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (V):

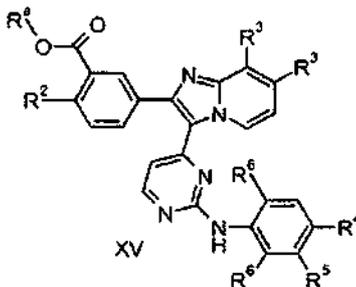


40 con una anilina de fórmula (VI):



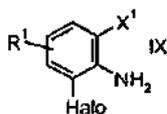
en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I). El procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (XV):



5

en la que R<sup>a</sup> es alquilo o cicloalquilo, y todas las demás variables son como se han definido anteriormente; con una anilina de fórmula (IX):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

10 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

15 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, tumores primarios del SNC, tumores secundarios del SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) o cáncer de piel (incluyendo melanoma), en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo.

20 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de ovario, en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo.

25 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, tumores primarios del SNC, tumores secundarios del SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) o cáncer de piel (incluyendo melanoma), en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo.

35 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de ovario, en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, tumores primarios del SNC, tumores secundarios del SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) o cáncer de piel (incluyendo melanoma), en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo.

Estos y otros aspectos de la invención se describen con mayor detalle en la descripción y en los ejemplos que siguen.

### **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en el presente documento el término "tirosina quinasa de la familia IGF-1R" se refiere a la tirosina quinasa de IGF-1R (en el presente documento "IGF-1R"), a la tirosina quinasa del receptor de insulina (en el presente documento "IR") a la tirosina quinasa del receptor relacionado con el receptor de insulina (en el presente documento "IRR").

Como se usa en el presente documento el término "quinasa de la familia ErbB" se refiere a quinasas de ErbB y a sus compañeros de dimerización incluyendo EGFR (también conocido como ErbB1), ErbB2, ErbB3 y ErbB4.

Como se usa en el presente documento, "compuesto(s) de fórmula (I)" significa cualquier compuesto que tiene fórmula estructural (I) como se ha definido mediante las definiciones de variables proporcionadas, solvato, hidrato, y formas amorfas y cristalinas, incluyendo una o más formas polimórficas, y las mezclas de los mismos. En el caso de compuestos de fórmula (I) que posean uno o más centros quirales, los compuestos pueden estar en forma de una mezcla racémica, o de uno o más estereoisómeros isoméricamente enriquecidos o puros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros de los mismos. En tales realizaciones, "compuesto(s) de fórmula (I)" incluye la forma racémica así como los enantiómeros y diastereómeros enriquecidos o puros. Los compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros se designarán usando la nomenclatura convencional, incluyendo las designaciones +, -, R, S, d, l, D y L, de acuerdo con el isómero mayoritario presente. Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, también puede aparecer isomería cis (E) y trans (Z). En tales realizaciones, "compuesto(s) de fórmula (I)" incluye los estereoisómeros individuales del compuesto, que se indicarán usando la nomenclatura cis/trans convencional. También se debería entender que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautoméricas distintas a las mostradas en la fórmula y las formas tautoméricas alternativas también se incluyen dentro de "compuesto(s) de fórmula (I)".

Como se usa en el presente documento, "compuesto(s) de la invención" significa un compuesto de fórmula (I) (como se ha definido anteriormente) en cualquier versión, es decir, en forma de la base libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto en forma de cualquier versión puede estar en cualquier forma, incluyendo solvatos, hidratos, formas amorfas o cristalinas, incluyendo formas polimórficas específicas, o mezclas de formas.

Los intermedios también pueden estar presentes en forma de sales. En referencia a los intermedios, la expresión "compuesto(s) de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene dicha fórmula estructural o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo  $C_{1-8}$ ), a menos que se especifique un número diferente de átomos. Los ejemplos de "alquilo" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isobutilo, isopropilo y terc-butilo. De forma análoga, el término "alqueno" se refiere a cadenas de hidrocarburo divalente lineales o ramificadas que contienen de 1 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos. Los ejemplos de "alqueno" como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, butileno y isobutileno.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado que tiene que 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se especifique un número diferente de átomos. "Cicloalquilo" incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Los términos "Halo", "halo" o "halógeno" son sinónimos y se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. "Halo" se usa específicamente para identificar un sustituyente particular de la fórmula (I) designado como tal.

Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el grupo haloalquilo tiene menos de 8 átomos de carbono, el número de átomos de carbono del grupo se indica como, por ejemplo, haloalquilo  $C_{1-3}$ . Los ejemplos de haloalquilo como se usa en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo y similares.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo =O unido directamente a un átomo de carbono de un anillo de hidrocarburo (por ejemplo, ciclohexilo), o a un C, N o S de un anillo heterocíclico o de heteroarilo que da como resultado óxidos, -N-óxidos, sulfonas y sulfóxidos.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo" y "heterocíclico" son sinónimos y se refieren a grupos no aromáticos saturados o insaturados monocíclicos, grupos no aromáticos saturados o insaturados  
 10 bicíclicos condensados o con puente y a sistemas espiránicos, que tienen cada uno de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique un número diferente de miembros) incluyendo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos. En todas las realizaciones en las que el heterociclo incluye 2 o más heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados  
 15 independientemente entre N, O y S. En todas las realizaciones en las que el compuesto de fórmula (I) incluye dos o más grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente. Los ejemplos de grupos heterocíclicos particulares incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, pirano, tietano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxalano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tiazolidina, oxazolidina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno y similares.

20 Como se usa en el presente documento, el término "N-heterociclo" se refiere a grupos no aromáticos saturados o insaturados monocíclicos, grupos no aromáticos saturados o insaturados bicíclicos condensados o con puente y sistemas espiránicos, que tienen cada uno de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique un número diferente de miembros) incluyendo al menos un N y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos adicionales. "Heteroátomos adicionales" significa 1, 2 o 3 heteroátomos además del N ya especificado en el anillo de N-heterociclo. En todas las realizaciones en las que el heterociclo incluye 1 o más heteroátomos adicionales, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre N, O y S. En todas las realizaciones en las que el compuesto de fórmula (I) incluye dos o más grupos N-heterocíclicos, los grupos N-heterocíclicos pueden ser  
 25 iguales o diferentes y están seleccionados independientemente. Los N-heterociclos se pueden unir a través del N del anillo N-heterocíclico. Los ejemplos de N-heterociclos incluyen piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina.

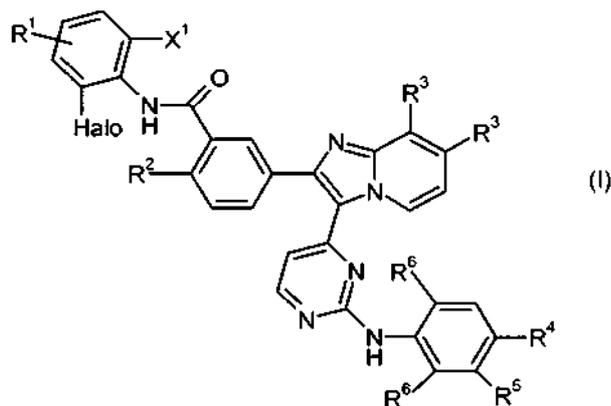
30 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos, grupos bicíclicos condensados aromáticos y grupos bicíclicos condensados que tienen anillos tanto aromáticos como no aromáticos, que tienen cada uno de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique un número diferente de miembros) incluyendo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos. En todas las realizaciones en las que el heteroarilo incluye 2 o más heteroátomos, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre N, O y S. En todas las realizaciones en las que el compuesto de fórmula (I) incluye dos o más grupos heteroarilo, los  
 35 grupos heteroarilo pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente. Los ejemplos de grupos heteroarilo particulares incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, tetrahidropirimidina, triazina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indolina, indazol, benzodioxano, benzodioxina, benzoditiano, benzoxazina, benzopiperidina y benzopiperzina.

40 Como se usa en el presente documento, el término "N-heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos, grupos bicíclicos condensados aromáticos y grupos bicíclicos condensados que tienen anillos tanto aromáticos como no aromáticos, que tienen cada uno de 5 a 10 miembros (a menos que se especifique un número diferente de miembros) incluyendo al menos un N y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, a menos que se especifique un número diferente de heteroátomos. "Heteroátomos adicionales" significa 1, 2 o 3  
 45 heteroátomos además del N ya presente en el N-heteroarilo. En todas las realizaciones en las que el heteroarilo incluye 1 o más heteroátomos adicionales, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente entre N, O y S. En todas las realizaciones en las que el compuesto de fórmula (I) incluye dos o más grupos N-heteroarilo, los grupos N-heteroarilo pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados independientemente. Los ejemplos de N-heteroarilos incluyen pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isoxazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, triazina, quinolina, isoquinolina, indol, indolina, benzopiperidina y benzopiperzina.  
 50

Como se usa en el presente documento, el término "miembros" (y variantes del mismo, por ejemplo, "membrado") en el contexto de grupos heterocíclicos y heteroarilo se refiere al número total de átomos en el anillo, incluyendo el carbono y los heteroátomos N, O y/o S. Por lo tanto, un ejemplo de un anillo heterocíclico de 6 miembros es piperidina y un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros es piridina.

55 Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que la presente invención incluye tanto las realizaciones en las que la condición descrita se satisface como en las que no satisface. Por lo tanto, un N-heterociclo que incluye opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales describe N-heterociclos que no incluyen ningún heteroátomo adicional así como N-heterociclos que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

X<sup>1</sup> es H o halo;

R<sup>1</sup> es H, halo o haloalquilo;

5 R<sup>2</sup> es H o O-alquilo;

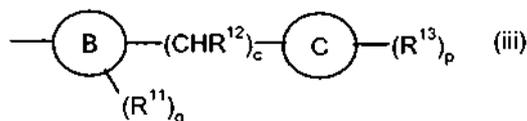
cada R<sup>3</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, halo, alquilo, haloalquilo y O-alquilo;

uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto seleccionado entre:



10

y



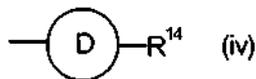
en los que:

15

(i) cada R<sup>7</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;

a es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>8</sup> está seleccionado entre NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub> y un grupo de fórmula (iv):



en la que:

20

el Anillo D es un N-heterociclo de 5-6 miembros que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y

R<sup>14</sup> está seleccionado entre H, halo, alquilo, OH, O-alquilo, oxo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-O-alquilo y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo;

(ii) b es 0, 1, 2 o 3;

25

cada R<sup>9</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;

el Anillo A está seleccionado entre heterociclos de 5-10 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

n es 0, 1 o 2;

30

cada R<sup>10</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo, NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilen-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-O-alquilo, alquilen-NH<sub>2</sub>, alquilen-N(H)alquilo, alquilen-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilen-C(O)alquilo, y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo;

(iii) c es 0, 1 o 2;

cada  $R^{12}$  es igual o diferente y es independientemente H o alquilo;

el Anillo B está seleccionado entre ciclohexileno, heterociclos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

q es 0 o 1;

$R^{11}$  es halo, alquilo o haloalquilo;

el Anillo C es un heterociclo de 5-10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

p es 0, 1 o 2;

cada  $R^{13}$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo,  $NH_2$ , N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquileno-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo,  $SO_2$ alquilo, alquileno-O-alquilo, alquileno- $NH_2$ , alquileno-N(H)alquilo, alquileno-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquileno-C(O)alquilo, y alquileno- $SO_2$ alquilo; y

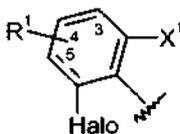
cada  $R^6$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, halo, alquilo, haloalquilo, O-alquilo y O-haloalquilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) y los compuestos de la invención se describen de forma convencional empleando variables para representar un determinado número de sustituyentes o grupos posibles. Las definiciones originales, particulares y preferentes de las variables descritas en el presente documento se emplean por igual en los compuestos de fórmula (I) y en los compuestos de la invención. Para abreviar, la siguiente descripción se referirá a "compuestos de la invención" en lugar a de a ambos compuestos de fórmula (I) ya que los compuestos de la invención incluyen todos los compuestos de fórmula (I). Se debería entender que la definición de variables usada para describir los compuestos de la invención está seleccionada a la luz del conocimiento que poseen los químicos orgánicos expertos habituales de modo que se eviten las realizaciones que tales químicos considerarían que son claramente inoperantes o inestables. Por ejemplo, un químico orgánico experto habitual en la materia entendería que restos tales como  $-N(H)CH_2F$ ,  $-N(H)CH_2NH_2$ ,  $-OCH_2NH_2$  y similares, den como resultado acetilos, aminales o iones iminio inestables. Como tal, la presente invención se debería entender de modo que las variables estén definidas de forma que eviten tales realizaciones.

En una realización, se definen los compuestos de la invención en los que  $X^1$  es halo. En una realización particular, Halo y  $X^1$  son ambos F.

$R^1$  puede estar unido a una cualquiera de las posiciones 3, 4 o 5 del anillo de fenilo como se numeran a continuación:

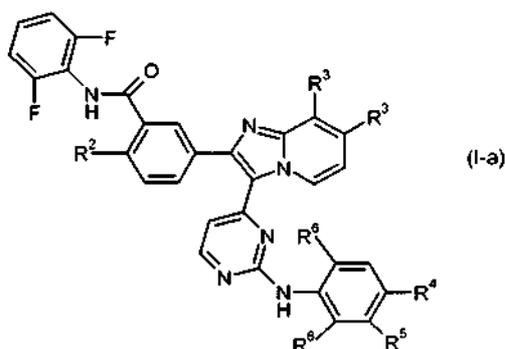


en el que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En una realización preferente,  $R^1$  está unido a la posición 4 del anillo de fenilo.

En una realización,  $R^1$  es H o halo. En una realización particular,  $R^1$  es H. En otra realización particular,  $X^1$  es halo y  $R^1$  es H.

Se define una realización particular de los compuestos de la invención en los que  $R^1$  está unido a la posición 4 del anillo de fenilo y Halo,  $X^1$  y  $R^1$  son todos F. Se define una realización preferente de los compuestos de la invención en los que Halo y  $X^1$  son ambos F y  $R^1$  es H. Esta realización se representa por la fórmula (I-a):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

5 En una realización, se definen los compuestos de la invención en los que  $R^2$  es H u O-alquilo  $C_{1-3}$  (por ejemplo, particularmente O-metilo, O-etilo, O-isopropilo y O-n-propilo). En una realización particular,  $R^2$  es H. En otra realización particular,  $R^2$  es O-metilo. En otra realización particular,  $R^2$  es O-etilo.

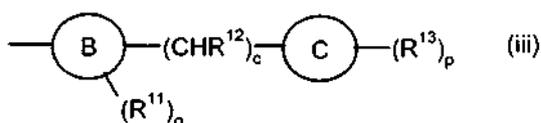
10 En una realización, se definen los compuestos de la invención en los que cada  $R^3$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y O-alquilo  $C_{1-3}$ , o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, al menos un  $R^3$  es H y el otro está seleccionado entre H, halo, alquilo  $C_{1-3}$ , haloalquilo  $C_{1-3}$  y O-alquilo  $C_{1-3}$ , o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, al menos un  $R^3$  es H y el otro está seleccionado entre H, F, Cl, metilo,  $CF_3$  y O-metilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular, ambos  $R^3$  son H. En una realización particular, un  $R^3$  es H y el otro es F.

La presente invención se define de modo que uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo y el otro de  $R^4$  y  $R^5$  es un resto seleccionado entre:

15  $-O-(CHR^7)_a-R^8$  (i)



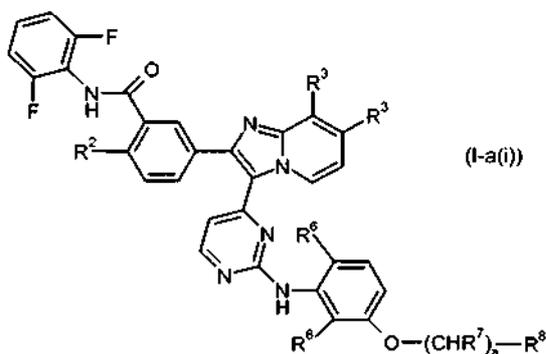
y



en los que todas las variables son como se han definido anteriormente.

20 De acuerdo con una realización de la invención, uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto (i).

En una realización,  $R^4$  está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y  $R^5$  es un resto de fórmula (i). En una realización,  $R^4$  es H y  $R^5$  es un resto (i). Una realización particular de los compuestos de la invención se representa en la fórmula (I-a(i)):

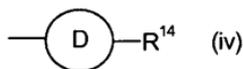


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En una realización, se define el resto (i) en el que a es 2 o 3. En una realización particular, a es 2.

5 En una realización, se define el resto (i) en el que cada  $R^7$  es igual o diferente y es independientemente H u OH. En una realización particular, cada  $R^7$  es H. Se define una realización particular del resto (i) en el que a es 2 o 3 y cada  $R^7$  igual o diferente y es independientemente H o OH. Se define una realización preferente de la invención en la que  $R^5$  es un resto (i), a es 2 y cada  $R^7$  es H.

En una realización, se define el resto (i) en el que  $R^8$  está seleccionado entre  $N(\text{alquilo})_2$  y un grupo de fórmula (iv):



10 En el presente documento se hace referencia a como "Anillo D". El Anillo D puede estar unido al grupo alqueno o alqueno sustituido a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo disponible. Se define el grupo de fórmula (iv) en el que el Anillo D está seleccionado entre N-heterociclos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S y  $R^{14}$  está seleccionado entre H, halo, alquilo, OH, O-alquilo, oxo,  $\text{SO}_2$ alquilo, alqueno-O-alquilo y alqueno- $\text{SO}_2$ alquilo. El Anillo D puede estar unido al grupo alqueno o alqueno sustituido a través de cualquier carbono o heteroátomo del anillo disponible.

15 En una realización particular, se define el resto (i) en el que  $R^8$  está seleccionado entre  $N(\text{alquilo } C_{1-3})_2$  y un grupo de fórmula (iv). En una realización preferente,  $R^8$  es  $N(\text{CH}_3)_2$ . En otra realización preferente,  $R^8$  es un grupo de fórmula (iv) en el que el Anillo D está seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolina y tiomorfolina, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, el Anillo D está seleccionado entre pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

20  $R^{14}$  puede estar unido al Anillo D a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado del anillo (para proporcionar, por ejemplo, N-metilo o N-óxidos). En una realización,  $R^{14}$  es H, oxo (incluyendo N-óxido) o alquilo (incluyendo N-alquilo), o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular,  $R^{14}$  es H, oxo (incluyendo N-óxido) o metilo (incluyendo N-metilo).

25 En otra realización, se definen los compuestos de la invención en los que uno de  $R^4$  y  $R^5$  está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto de fórmula (ii):



en la que:

30 b es 0, 1, 2 o 3;  
cada  $R^9$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;

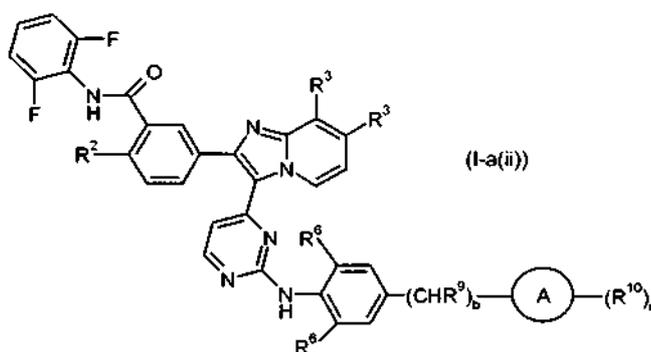
en el presente documento se hace referencia a  como "Anillo A".

el Anillo A está seleccionado entre heterociclos de 5-10 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

5 n es 0, 1 o 2; y

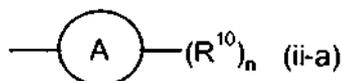
cada R<sup>10</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo, NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilen-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-O-alquilo, alquilen-NH<sub>2</sub>, alquilen-N(H)alquilo, alquilen-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilen-C(O)alquilo, y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo.

10 En una realización particular, R<sup>5</sup> es H y R<sup>4</sup> es un resto de fórmula (ii). Una realización particular de los compuestos de la invención se representa en la fórmula (I-a(ii)):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En una realización del resto (ii), b es 0, 1 o 2 y cada R<sup>9</sup> es H. En una realización preferente, se define el resto de fórmula (ii) en el que b es 0. Esta realización se representa como al resto (ii-a):



15

en la que el Anillo A, n y R<sup>10</sup> son como se han definido anteriormente.

En el resto de fórmula (ii) (que incluye el resto (ii-a)), el Anillo A está unido al anillo de fenilo (cuando b es 0) o al grupo opcional (CHR<sup>9</sup>)<sub>b</sub> a través de cualquier C o heteroátomo (N o S) del anillo disponible. En una realización, se define el resto (ii) en el que el Anillo A está seleccionado entre heterociclos y heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, se define el resto (ii) en el que el Anillo A está seleccionado entre N-heterociclos y N-heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, se define el resto (ii) en el que el Anillo A está seleccionado entre N-heterociclos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S. En una realización preferente, el Anillo A está seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización preferente, el Anillo A es piperidinilo o piperazinilo, o cualquier subconjunto de los mismos.

20

25

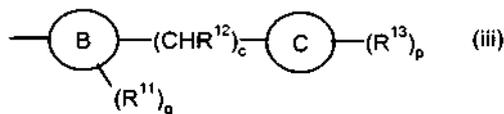
Cada R<sup>10</sup> puede estar unido al Anillo A a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado (para proporcionar, por ejemplo, N-metilo o N-óxidos). En una realización, se define el resto (ii) en el que n es 0 o 1. En una realización, n es 0.

30

En una realización en la que n es 1, R<sup>10</sup> está seleccionado entre halo, alquilo, haloalquilo, O-alquilo, oxo, NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-N(alquilo)<sub>2</sub> y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular en la que n es 1, R<sup>10</sup> está seleccionado entre alquilo, haloalquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>alquilo y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización, R<sup>10</sup> es SO<sub>2</sub>alquilo. En una realización, R<sup>10</sup> es alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo. Los ejemplos específicos, pero no limitantes, de grupos que definen R<sup>10</sup> incluyen metilo, CF<sub>3</sub>, etilo, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, isopropilo, n-propilo, OH, O-metilo, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o cualquier subconjunto de los mismos.

35

En otra realización, se definen los compuestos de la invención en los que uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto (iii):



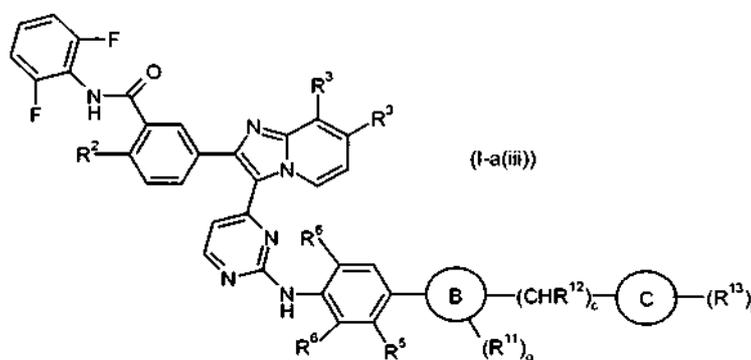
en el que:  
 c es 0, 1 o 2;  
 cada R<sup>12</sup> es igual o diferente y es independientemente H o alquilo;

- 5 en el presente documento se hace referencia a  como "Anillo B";  
 el Anillo B está seleccionado entre ciclohexileno, heterociclos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;  
 q es 0 o 1;  
 10 R<sup>11</sup> es halo, alquilo o haloalquilo;

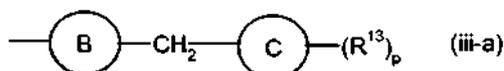
en el presente documento se hace referencia a  como "Anillo C";

- el Anillo C es un heterociclo de 5-10 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;  
 p es 0, 1 o 2; y  
 cada R<sup>13</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo, NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilen-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-O-alquilo, alquilen-NH<sub>2</sub>, alquilen-N(H)alquilo, alquilen-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilen-C(O)alquilo y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo.  
 15

En una realización particular, R<sup>5</sup> es H, F, Cl, metilo o etilo, o cualquier subconjunto de los mismos, y R<sup>4</sup> es un resto (iii). Una realización particular de los compuestos de la invención se representa como la fórmula (I-a(iii)):



- 20 en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.  
 En una realización particular, q es 0. Cuando q es 0, R<sup>11</sup> no está presente (por ejemplo, las valencias de los átomos en el anillo están todas satisfechas), o bien es H (cuando las valencias de los átomos en el anillo están sin satisfacer).  
 En las realizaciones en las que q es 1, R<sup>11</sup> puede estar unido al Anillo B a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado (para proporcionar, por ejemplo, N-metilo). En una realización, se define el resto (iii) en el que R<sup>11</sup> es halo, metilo o CF<sub>3</sub>, o cualquier subconjunto de los mismos.  
 25 En una realización, se define el resto (iii) en el que c es 1 o 2 y cada R<sub>12</sub> es H. En una realización, se define el resto (iii) en el que c es 0 o 1. En una realización preferente, q es 0, c es 1 y R<sub>12</sub> es H. Por lo tanto, en una realización particular, el resto (iii) es un resto (iii-a):

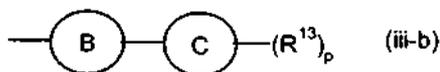


30

en el que todas las variables son como se han definido anteriormente.

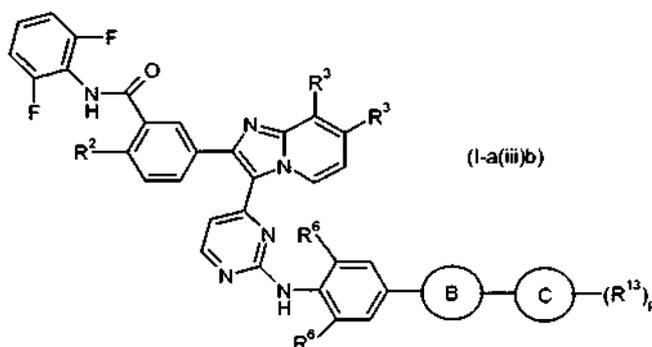
En una realización preferente, se definen los compuestos de la invención en los que  $R^5$  es H, F, Cl o metilo, o cualquier subconjunto de los mismos, y  $R^4$  es un resto (iii-a).

5 En una realización preferente, se define el resto (iii) en el que c es 0. En una realización particular, q es 0 y c es 0. Por lo tanto, en una realización particular, el resto (iii) es un resto (iii-b):



en el que todas las variables son como se han definido anteriormente.

En una realización preferente, se definen los compuestos de la invención en los que  $R^5$  es H y  $R^4$  es un resto (iii-b). Una realización particular de los compuestos de la invención se representa como la fórmula (I-a(iii)b):



10

en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

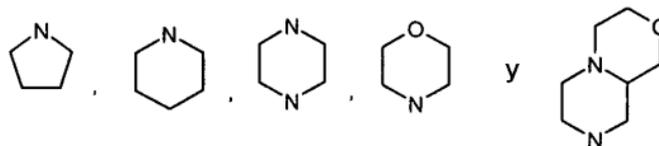
En el resto de fórmula (iii) (que incluye los restos (iii-a) y (iii-b)), el Anillo B está unido al anillo de fenilo y al grupo opcional  $(CHR^{12})_c$  o al Anillo C (cuando c es 0) a través de cualquier C o heteroátomo (N o S) disponible. En una realización, se define el resto (iii) en el que el Anillo B está seleccionado entre heterociclos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S y heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, el Anillo B está seleccionado entre N-heterociclos y N-heteroarilos monocíclicos de 5-6 miembros que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos específicos de grupos que definen el Anillo B incluyen piperidinilo, piperazinilo y oxadiazolilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización en la que el Anillo B es un N-heterociclo, el Anillo B está unido al fenilo o al grupo opcional  $(CHR^{12})_c$  o al Anillo C (cuando c es 0), a través del N del N-heterociclo.

15

20

En el resto de fórmula (iii), el Anillo C está unido al grupo opcional  $(CHR^{12})_c$  o al Anillo B (cuando c es 0) a través de cualquier C o heteroátomo (N o S) disponible. En una realización, se define el resto (iii) en el que el Anillo C está seleccionado entre N-heterociclos monocíclicos de 5-6 miembros y bicíclicos condensados y espiránicos de 9-10 miembros que incluyen opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S. En una realización particular, el Anillo C es un N-heterociclo monocíclico de 5-6 miembros que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S. Los ejemplos específicos de grupos que definen el Anillo C incluyen:

25



30 (no se muestra el punto de unión al Anillo B y al sustituyente opcional  $R^{13}$ ).

En una realización en la que el Anillo C es un N-heterociclo, el Anillo C está unido al grupo opcional  $(CHR^{12})_c$  o al Anillo B, a través del N del N-heterociclo.

En una realización, se define el resto de fórmula (iii) en el que p es 0 o 1. En una realización particular, se define el resto de fórmula (iii) en el que p es 0. En otra realización particular, se define el resto de fórmula (iii) en el que p es 1.

- En las realizaciones en las que  $p$  es 1 o 2,  $R^{13}$  puede estar unido al Anillo C a través de cualquier carbono o heteroátomo adecuado (para proporcionar, por ejemplo, N-metilo o N-óxidos). En una realización, cada  $R^{13}$  es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, oxo,  $NH_2$ , N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>,  $SO_2$ alquilo, alquileno- $NH_2$ , alquileno-N(H)alquilo, alquileno-N(alquilo)<sub>2</sub> y alquileno- $SO_2$ alquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular,  $p$  es 1 y  $R^{13}$  está seleccionado entre alquilo, haloalquilo, OH, O-alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>,  $SO_2$ alquilo y alquileno- $SO_2$ alquilo, o cualquier subconjunto de los mismos. En una realización particular,  $p$  es 1 y  $R^{13}$  es haloalquilo. En una realización particular,  $p$  es 1 y  $R^{13}$  es  $SO_2$ alquilo. En una realización particular,  $p$  es 1 y  $R^{13}$  es alquileno- $SO_2$ alquilo. Los ejemplos específicos de grupos que definen  $R^{13}$  incluyen F, metilo,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$ , OH,  $N(CH_3)_2$ ,  $SO_2-CH_3$ , y  $CH_2CH_2SO_2CH_3$ .
- 5
- 10 En una realización, se definen los compuestos de la invención en los que al menos un  $R^6$  es H. En una realización particular, un  $R^6$  es H y el otro  $R^6$  está seleccionado entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> y O-alquilo C<sub>1-3</sub>. En una realización preferente, un  $R^6$  es H y el otro  $R^6$  es O-metilo. En otra realización preferente, un  $R^6$  es H y el otro  $R^6$  es O-etilo. En otra realización preferente, ambos  $R^6$  son H.

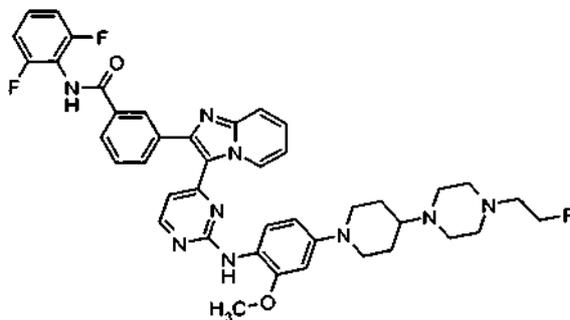
Debe entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de los grupos particulares definidos anteriormente en el presente documento en los compuestos de la invención y en los compuestos de fórmula (I).

5 Los ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) incluyen los enumerados en los Ejemplos que siguen y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferentes de fórmula (I) incluyen pero no se limitan a:

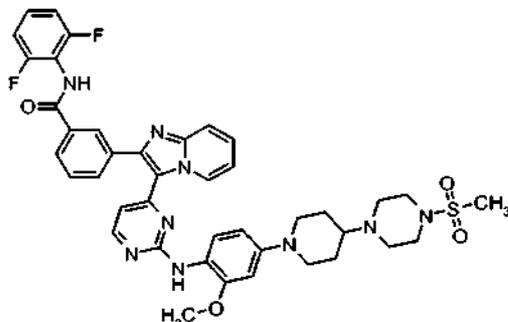
- 3-[[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida;
- 10 N-(2,6-difluorofenil)-3-[[3-(2-[[4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;
- 15 N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;
- 20 N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-5-(7-fluoro-3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;
- 25 N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida; y
- N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;
- y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto preferente particular de fórmula (I) es N-(2,6-difluorofenil)-3-[[3-(2-[[4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



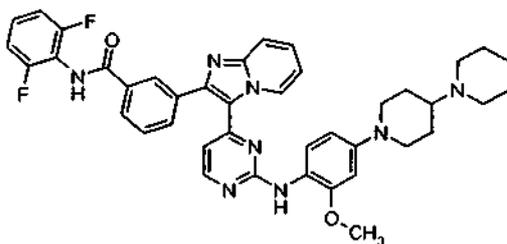
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 Otro compuesto preferente particular de fórmula (I) es N-(2,6-difluorofenil)-3-[[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



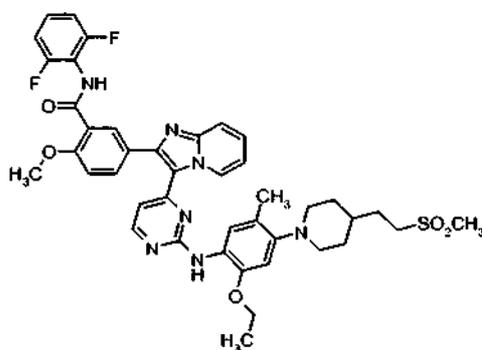
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 35 Otro compuesto preferente particular de fórmula (I) es 3-[[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otro compuesto preferente particular de fórmula (I) es *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-etiloxi)-5-metil-4-{2-(metilsulfonil)etil}-1-piperidinil]fenil}amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

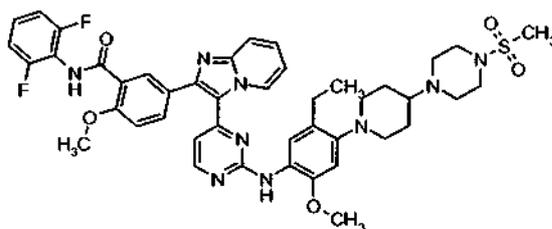


5

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización particular, el compuesto está en forma de la base libre. En otra realización particular, el compuesto está en forma de la sal de mono ácido metanosulfónico.

10 Otro compuesto particular preferente de fórmula (I) es *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil)-1-piperidinil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización particular, el compuesto está en forma de la base libre. En otra realización particular, el compuesto está en forma de la sal de mono ácido cítrico (citrato).

15 Los expertos en la materia comprenderán que los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicos) así como sales de amonio cuaternario. Las sales representativas incluyen las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato (ácido metanosulfónico), metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, tales como las oxálicas y trifluoroacéticas, que en sí mismas no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de compuestos de la invención y estas forman un aspecto adicional de la invención. En

20

25

una realización, el compuesto de fórmula (I) está en forma de la sal de hidrocloreuro. En una realización, el compuesto de fórmula (I) está en forma de la sal de ácido metanosulfónico.

5 Los procedimientos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos tales como los compuestos de fórmula (I) son convencionales en la técnica. Véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery 5ª Edición, Vol 1: Principles And Practice.

10 Como será evidente para los expertos en la materia, en los procedimientos descritos posteriormente para la preparación de los compuestos de fórmula (I), ciertos intermedios pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto. Los procedimientos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de intermedios se conocen en la técnica y son análogos a los procedimientos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de otros compuestos tales como los compuestos de fórmula (I).

15 Se cree que los compuestos de la invención inhiben una o más quinasas y en particular una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R. Los compuestos de la invención también pueden inhibir una o más de otras quinasas, y particularmente otras tirosina quinasas. Ciertos compuestos de la invención inhiben IGF-1R ("inhibidor de IGF-1R") o inhiben IR ("inhibidor de IR"), o inhiben ambos. Para abreviar en el presente documento, el término "inhibidor de IGF-1R/IR" se refiere a inhibidores de cualquiera de IGF-1R o IR o de ambas. Ciertos compuestos de la invención pueden inhibir tanto IGF-1R como IR y también una o más quinasas de la familia ErbB ("inhibidor de ErbB"). Está bien documentado que los inhibidores de IGF-1R, los inhibidores de IR y los inhibidores de ErbB (por ejemplo, inhibidores de EGFR y ErbB2) se cree que son útiles como agentes anticáncer y antitumorales. En la actualidad se cree que los efectos anticáncer y antitumorales de estos inhibidores de quinasas resultan de la inhibición de las quinasas de las familias IGF-1R y IR y/o ErbB, y del efecto de tal inhibición sobre las líneas celulares cuyo crecimiento y/o viabilidad depende de la actividad de quinasas de las quinasas de las familias IGF-1R o IR y/o ErbB.

20 Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores de IGF-1R, y/o inhibidores de IR, y opcionalmente también inhibidores de quinasas de la familia ErbB. Ciertos compuestos de la invención pueden inhibir tanto IGF-1R como IR y también una o más quinasas de la familia ErbB. En particular, ciertos compuestos de la invención pueden inhibir uno o ambos de IGF-1R y IR y uno o ambos de EGFR y ErbB2.

25 Algunos compuestos de la invención pueden ser inhibidores selectivos de tirosina quinasas de la familia IGF-1R, y particularmente de IGF-1R e IR, ("inhibidor selectivo de IGF-1R"), significando que la inhibición preferencial de tirosina quinasas de la familia IGF-1R es considerablemente mayor que la de cualquier número de otras quinasas, por ejemplo en un factor de 5 veces o superior. Ciertos compuestos de la invención pueden ser inhibidores selectivos de quinasas de la familia ErbB ("inhibidor selectivo de ErbB"), significando que la inhibición preferencial de una o más quinasas de la familia ErbB es considerablemente mayor que la de cualquier número de otras quinasas, por ejemplo en un factor de 5 veces o superior. Aún otros compuestos de la invención pueden inhibir selectivamente tirosina quinasas de la familia IGF-1R y una o más quinasas de la familia ErbB sobre otras quinasas ("inhibidor selectivo doble de IGF-1R/ErbB"), significando que la inhibición de tirosina quinasas de la familia IGF-1R y de una o más quinasas de la familia ErbB es considerablemente mayor que la de cualquier número de otras quinasas, por ejemplo en un factor de 5 veces o superior.

30 Sin embargo, la presente invención no se limita a compuestos que son inhibidores selectivos de tirosina quinasas de la familia IGF-1R o tanto de tirosina quinasas de la familia IGF-1R como de quinasas de la familia ErbB. La presente invención contempla expresamente que ciertos compuestos de la invención pueden poseer actividad frente a múltiples quinasas, incluyendo quinasas distintas de las tirosina quinasas de la familia IGF-1R y de las quinasas de la familia ErbB. Por ejemplo, compuestos particulares de la invención también pueden poseer actividad frente a otras múltiples quinasas, que incluyen pero no se limitan a Src, VEGFR, PDGFR, Met, c-Kit, Lyn, Lck, Aurora A y B, Syk, p38, BTK y BRK. Se puede considerar que compuestos particulares de la invención no son selectivos, significando que un experto en la materia no consideraría que sean selectivos para cualquier quinasas particular sobre otras.

35 Como se usa en el presente documento, un inhibidor de IGF-1R / IR es un compuesto que exhibe un valor de  $pCl_{50}$  mayor que aproximadamente 6 frente a uno o ambos de IGF-1R e IR en el ensayo de inhibición enzimática de IGF-1R (TR-FRET) descrito posteriormente y/o un valor de  $Cl_{50}$  de al menos aproximadamente 1  $\mu M$  de potencia frente a la autofosforilación celular de IGF-1R y/o en la proliferación celular de una línea celular que depende de la señalización de IGF (por ejemplo, Colo205, NCI-H929) en al menos uno de los ensayos descritos posteriormente. En una realización particular, un inhibidor de IGF-1R / IR se refiere a un compuesto de la invención que exhibe un valor de  $pCl_{50}$  mayor de aproximadamente 7 frente a uno o ambos de IGF-1R e IR en el ensayo de inhibición enzimática de IGF-1R descrito posteriormente y/o un valor de  $Cl_{50}$  de al menos aproximadamente 500 nM de potencia frente a la autofosforilación celular de IGF-1R y/o en la proliferación celular de una línea celular que depende de la señalización de IGF (por ejemplo, Colo205, NCI-H929) en al menos uno de los ensayos descritos posteriormente.

40 Un inhibidor de ErbB es un compuesto que exhibe un valor de  $pCl_{50}$  mayor que aproximadamente 6 frente a al menos una quinasas de la familia ErbB en el ensayo enzimático de inhibición de ErbB descrito posteriormente y/o un valor de  $Cl_{50}$  de al menos aproximadamente 1  $\mu M$  de potencia frente a al menos una línea celular (por ejemplo, BT474 o HN5) que sobreexpresa al menos una quinasas de la familia ErbB en el ensayo de proliferación celular descrito posteriormente. En una realización particular, un inhibidor de ErbB se refiere a un compuesto de la

invención que exhibe un valor de  $pCl_{50}$  mayor que aproximadamente 7 frente a al menos una quinasa de la familia ErbB en el ensayo enzimático de inhibición de ErbB descrito posteriormente y/o un valor de  $Cl_{50}$  que al menos aproximadamente 500 nM de potencia frente a al menos una línea celular que sobreexpresa al menos una quinasa de la familia ErbB en el ensayo de proliferación celular descrito posteriormente.

5 La presente invención proporciona compuestos para su uso en terapia médica en un mamífero con necesidad de la misma. En particular, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de varias afecciones en un mamífero con necesidad del mismo, todo lo cual comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Todos los procedimientos descritos en el presente documento son aplicables a mamíferos, y particularmente a seres humanos. Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" o  
10 "tratar" en el contexto de procedimientos terapéuticos, se refiere al alivio de la afección específica, la eliminación o reducción de los síntomas de la afección, la ralentización o eliminación de la progresión de la invasión o extensión metastásica de la afección y la prevención o el retraso de la reparación de la afección en un sujeto previamente afectado. La presente invención también proporciona el uso de compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de varias afecciones en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con  
15 necesidad del mismo.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección mediada por una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (por ejemplo, IGF-1R e IR) en un mamífero con necesidad del mismo. La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de una afección mediada por una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (por ejemplo, IGF-1R e IR) en un mamífero  
20 con necesidad del mismo, comprendiendo dicho procedimiento la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la regulación, modulación, unión, o inhibición de IGF-1R o IR en un mamífero. También se proporcionan procedimientos para la regulación, modulación, unión, o inhibición de IGF-1R o IR en un mamífero con necesidad de los mismos, que comprenden la  
25 administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. "Regulación, modulación, unión o inhibición de IGF-1R o IR" se refiere a regulación, modulación, unión o inhibición de la actividad de IGF-1R o IR, así como regulación, modulación, unión o inhibición de cualquier sobreexpresión de un regulador cadena arriba de IGF-1R o IR para inhibir la potencia celular de su capacidad de señalización.

Como un aspecto particular, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R o IR), en un mamífero con necesidad del mismo. Además se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R o IR), en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la  
30 presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R o IR), en un mamífero. Un ejemplo de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R incluye neoplasmas.  
35

"Actividad inapropiada" significa la actividad de quinasa que se desvía de la actividad esperada para esa quinasa (por ejemplo, IGF-1R) o para un regulador cadena arriba de esa quinasa (por ejemplo, IGF-1R), en un mamífero particular. La actividad inapropiada de una tirosina quinasa de la familia IGF-1R puede surgir de una o más de IGF-1R, IR y IRR (particularmente IGF-1R o IR), o de un regulador cadena arriba de una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R o IR). La actividad inapropiada de tirosina quinasa de la familia IGF-1R puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal en la actividad, o una aberración en la coordinación y/o control de las  
40 tirosina quinasas de la familia IGF-1R. Tal actividad inapropiada puede ser el resultado, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa, el regulador cadena arriba, el receptor o el ligando y/o el cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF que conduce a la activación inapropiada o incontrolada de la correspondiente quinasa o receptor.  
45

Por lo tanto, en una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R y IR) en un mamífero con necesidad del mismo. Se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R y IR) en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un  
50 compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R e IR) en un mamífero. Un ejemplo de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R incluye neoplasmas.  
55

60

Además, también se contempla que una tirosina quinasa no deseada de la familia IGF-1R pueda residir en una fuente anormal, tal como un tumor maligno. Por lo tanto, el nivel de actividad de la tirosina quinasa de la familia IGF-1R no necesita ser anormal para considerarse inapropiado en el caso que la actividad derive de una fuente anormal que incluye, pero no se limita a, activadores cadena arriba o tumores malignos. En una realización se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de una afección que directamente o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR en un mamífero con necesidad del mismo. Se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección que directamente o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que directamente o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR en un mamífero. Un ejemplo de una afección que directamente o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR incluye neoplasmas. Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de afecciones atenuadas por inhibición de una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (particularmente, IGF-1R o IR). Además se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección atenuada por inhibición de una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (particularmente, IGF-1R o IR) en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. También se proporciona un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección atenuada por la inhibición de una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (particularmente, IGF-1R o IR) en un mamífero. Las afecciones atenuadas por inhibición de tirosina quinasas de la familia IGF-1R, y particularmente IGF-1R e IR, incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas.

Además de los procedimientos anteriores y debido a que ciertos compuestos de la invención pueden inhibir también una o más quinasas de la familia ErbB, la presente invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección mediada por una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (por ejemplo, IGF-1R e IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, EGFR y ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo. Además se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección mediada por una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (por ejemplo, IGF-1R y IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, EGFR y ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo, comprendiendo dichos procedimientos la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en la regulación, modulación, unión, o inhibición de IGF-1R o IR y al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, EGFR y ErbB2) en un mamífero. La presente invención también proporciona procedimientos para la regulación, modulación, unión, o inhibición de IGF-1R o IR y al menos una quinasa de la familia ErbB (por ejemplo, EGFR y ErbB2) en un mamífero con necesidad de los mismos, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. "Regulación, modulación, unión o inhibición" en el contexto de las quinasas de la familia IGF-1R se ha definido anteriormente. "Regulación, modulación, unión o inhibición de al menos una quinasa de la familia ErbB" se refiere a regulación, modulación, unión o inhibición de la actividad de al menos una quinasa de la familia ErbB, así como regulación, modulación, unión o inhibición de cualquier sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB para inhibir la potencia celular de su capacidad de señalización.

Como un aspecto particular, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R o IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y ErbB2), en un mamífero con necesidad del mismo. Además se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R o IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y ErbB2), en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la actividad inapropiada de al menos una tirosina quinasa de la familia IGF-1R y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y ErbB2), en un mamífero. Un ejemplo de una afección mediada por la actividad inapropiada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y ErbB2) incluye neoplasmas.

"Actividad inapropiada" se ha definido anteriormente, como una descripción de la actividad inapropiada de las tirosina quinasas de la familia IGF-1R. La actividad inapropiada de una quinasa de la familia ErbB puede surgir de una o más de EGFR, ErbB2 o ErbB4 (más particularmente EGFR o ErbB2). La actividad inapropiada de quinasa de la familia ErbB puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal en la actividad, o una aberración en la coordinación y/o el control de la actividad de la quinasa de la familia ErbB o de un activador corriente arriba de las quinasas de la familia ErbB. Tal actividad inapropiada puede ser el resultado, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína quinasa, el activador corriente arriba, el receptor o el ligando y/o del cambio en los patrones

de expresión de las proteínas de unión de IGF que conducen a la activación inapropiada o incontrolada de la correspondiente quinasa o receptor.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R y IR) y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y/o ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo. Se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R y IR) y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y/o ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R y IR) y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR y/o ErbB2) en un mamífero. Un ejemplo de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la señalización alterada de una tirosina quinasa de la familia IGF-1R y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB incluye neoplasmas.

Como en el caso de las tirosina quinasas de la familia IGF-1R, se contempla que la actividad de la quinasa de la familia ErbB no deseada puede residir en una fuente anormal, tal como un tumor maligno. Por lo tanto, el nivel de actividad de la quinasa de la familia ErbB no necesita ser anormal para considerarse inapropiado en el caso que la actividad derive de una fuente anormal que incluye, pero no se limita a, activadores corriente arriba o tumores malignos. En una realización se proporcionan compuestos para su uso en el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo. Se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) en un mamífero. Un ejemplo de una afección que directa o indirectamente es el resultado de la mutación o sobreexpresión del receptor o de los ligandos o de un cambio en los patrones de expresión de las proteínas de unión de IGF de IGF-1R o IR y de la sobreexpresión de al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) incluye neoplasmas.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de afecciones atenuadas por inhibición de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente, IGF-1R o IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2). Además se proporcionan procedimientos para el tratamiento de una afección atenuada por inhibición de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente, IGF-1R o IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) en un mamífero con necesidad del mismo, que comprenden la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. También se proporciona un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección atenuada por inhibición de una o más tirosina quinasas de la familia IGF-1R (particularmente, IGF-1R o IR) y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) en un mamífero. Las afecciones atenuadas por inhibición de tirosina quinasas de la familia IGF-1R, y particularmente IGF-1R e IR, y al menos una quinasa de la familia ErbB (particularmente EGFR o ErbB2) incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de un neoplasma y particularmente de un neoplasma susceptible en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un neoplasma, y particularmente de un neoplasma susceptible, en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) con necesidad del mismo. La presente invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de un neoplasma susceptible (cáncer o tumor) en un mamífero con necesidad del mismo, comprendiendo dicho procedimiento la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención. "Neoplasma susceptible", como se usa en el presente documento, se refiere a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de quinasa y particularmente a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de IGF-1R / IR y a neoplasmas que son susceptibles al tratamiento con un inhibidor de IGF-1R / IR y un inhibidor de quinasa de la familia ErbB. Los neoplasmas susceptibles incluyen neoplasmas que exhiben indicadores de actividad inapropiada de las tirosina quinasas de la familia IGF-1R y opcionalmente también indicadores de actividad inapropiada de las quinasas de la familia ErbB. Por ejemplo, los neoplasmas que exhiben señalización alterada o activación incontrolada de IGF-1R o IR son "neoplasmas

susceptibles" como se usa dicho término en el presente documento. De forma análoga los neoplasmas que exhiben sobreexpresión de una o más quinasas de la familia ErbB (particularmente EGFR y/o ErbB2) son "neoplasmas susceptibles" como se usa dicho término en el presente documento. Los neoplasmas que exhiben indicadores de actividad inapropiada de las tirosina quinasas de la familia IGF-1R y son por lo tanto susceptibles al tratamiento con un inhibidor de IGF-1R se conocen en la técnica, e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos. Los neoplasmas que exhiben indicadores de actividad inapropiada de una o más quinasas de la familia ErbB y son por lo tanto susceptibles al tratamiento con un inhibidor de ErbB se conocen en la técnica, e incluyen tumores y cánceres tanto primarios como metastásicos.

Los ejemplos específicos de neoplasmas susceptibles dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

cáncer de mama, sarcoma incluyendo sarcoma de tejido blando (por ejemplo, sarcoma de cartílago, de tejido conectivo (condrosarcoma) y de matriz fibrosa (fibrosarcoma)) y sarcomas óseos duros, cáncer de pulmón, incluyendo carcinomas y mesoteliomas de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos, incluyendo leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células peludas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células de manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, síndromes mielodisplásticos, neuroblastomas, tumores primarios del SNC incluyendo: astrocitomas (también conocidos como "gliomas") incluyendo glioblastoma multiforme; meningiomas y meduloblastomas, tumores secundarios del SNC, es decir, metástasis en el sistema nervioso central (por ejemplo, el cerebro), de un tumor que se origina en el exterior del sistema nervioso central

cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer de piel incluyendo melanoma.

En una realización particular, el neoplasma susceptible es cáncer de mama y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de mama en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es sarcoma y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de sarcoma en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es cáncer de pulmón (incluyendo carcinomas de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinomas y mesoteliomas de pulmón de células pequeñas, y particularmente NSCLC) y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de pulmón (por ejemplo, NSCLC) en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es cáncer de próstata y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de próstata en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es cáncer colorectal y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer colorectal en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es cáncer pancreático y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer pancreático en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es un cáncer hematológico y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un cáncer hematológico en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una realización particular, el cáncer hematológico es mieloma múltiple. En otra realización, el neoplasma susceptible es cáncer de cabeza y cuello y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello en un mamífero con

necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otra realización, el neoplasma susceptible es cáncer de ovario y se proporciona un procedimiento para el tratamiento de cáncer de ovario en un mamífero con necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden usar solos en el tratamiento de cada una de las afecciones anteriores o se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o potencialmente sinérgicos con ciertas quimioterapias, terapias biológicas o inmunoterapias (incluyendo anticuerpos monoclonales) y vacunas existentes, y/o se pueden usar para recuperar la eficacia de ciertas quimioterapias y terapias de radiación existentes. Se ha documentado que los inhibidores de las tirosina quinasa de la familia IGF-1R pueden aumentar la sensibilidad a otras quimioterapias.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es suficiente, en el sujeto en el que se administra, para provocar la respuesta biológica o médica en un cultivo celular, tejido, sistema, o mamífero (incluyendo un ser humano) que está buscando, por ejemplo, un investigador o un clínico. El término también incluye dentro de su ámbito, cantidades eficaces para aumentar la función fisiológica normal. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección mediada por una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (por ejemplo, una afección atenuada por inhibición de, por ejemplo, IGF-1R o IR) es una cantidad suficiente para tratar la afección en el sujeto particular. De forma análoga, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento de un neoplasma susceptible es una cantidad suficiente para tratar el neoplasma susceptible particular en el sujeto. En una realización de la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad suficiente para regular, modular, unir o inhibir al menos una tirosina quinasa de la familia IGF-1R. En una realización particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad suficiente para regular, modular, unir o inhibir al menos una tirosina quinasa de la familia IGF-1R y al menos una quinasa de la familia ErbB. En un ejemplo específico de la realización anterior, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención es una cantidad suficiente para regular, modular, unir o inhibir IGF-1R, IR y una o ambas de las quinasa EGFR y ErbB2.

- La cantidad terapéuticamente eficaz precisa de los compuestos de la invención dependerá de un determinado número de factores que incluyen, pero no se limitan a, la especie, edad y peso del sujeto que se está tratando, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la biodisponibilidad y otras propiedades del compuesto específico que se está administrando, la naturaleza de la formulación, y la vía de administración, y en última instancia quedará a juicio del médico o veterinario asistente. En base a los datos de eficacia del modelo animal (ratón) descrito posteriormente, se puede calcular un intervalo estimado de Dosificación Equivalente Humana (DEH) para seres humanos usando la siguiente fórmula:

$$\text{DEH (mg/kg)} = \text{Dosis en animal (mg/kg)} * (\text{Peso animal} / \text{Peso humano})^{0,33}$$

- Usando este cálculo, la dosis estimada de un compuesto de la invención para un tratamiento puede estar en el intervalo de 0,2 a 136 mg/kg de peso corporal de receptor (mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación diaria aceptable puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10000 mg/día, y preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg/día. Por lo tanto, para un humano adulto de 70 kg que se está tratando para una afección mediada por IGF-1R, la cantidad real por día puede ser de aproximadamente 70 a aproximadamente 7000 mg, más habitualmente de aproximadamente 70 a aproximadamente 1000 mg, y particularmente de aproximadamente 70 a aproximadamente 500 mg; y esta cantidad se puede administrar en una dosis única por día o más habitualmente en un determinado número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día de modo que la dosis diaria total sea aproximadamente la misma. La cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) se puede determinar como una proporción de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí mismo. Se prevé que una dosificación similar sería adecuada para el tratamiento de los neoplasmas susceptibles descritos anteriormente.

- Mientras es posible que, para su uso en terapia, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se puede administrar como sustancia química sin procesar, se presenta típicamente como el ingrediente activo de una composición farmacéutica o formulación. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más vehículos, diluyentes, y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo(s), diluyente(s) y/o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención también se proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye la mezcla de un compuesto de la invención con uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad determinada de ingrediente activo por dosis unitaria. Tal unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención (como base libre, solvato (incluyendo hidrato) o sal, y en cualquier forma), dependiendo de la afección que se está

tratando, la vía de administración, la biodisponibilidad del compuesto específico, la especie que se está tratando, y la edad, sexo y estado de salud del paciente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria, una dosis semanal, una dosis mensual, una subdosis, o una fracción adecuada de las mismas, de ingrediente activo. Tales formulaciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo cápsulas, comprimidos, cápsulas rellenas de líquido, comprimidos de disgregación, comprimidos de liberación inmediata, retardada y controlada, tiras orales, soluciones, jarabes, bucal y sublingual), nasal, inhalación, tópica (incluyendo transdérmica), rectal, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo al asociar el ingrediente activo con el vehículo(s), excipiente(s) o diluyente(s). Generalmente, el vehículo, excipiente o diluyente empleado en la formulación farmacéutica es "no tóxico", que significa que se considera seguro para el consumo en la cantidad suministrada en la composición farmacéutica, e "inerte" que significa que no reacciona de forma apreciable con el ingrediente activo o no provoca un efecto no deseado sobre la actividad terapéutica del ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar en forma de unidades discretas tales como cápsulas sólidas o rellenas de líquido; comprimidos de liberación inmediata, retardada o controlada; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua, emulsiones líquidas de agua en aceite o tiras orales, tales como tiras de gel impregnadas.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el ingrediente activo se puede combinar con un vehículo oral farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan mediante la pulverización del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y la mezcla con un vehículo farmacéutico pulverizado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes. Las cápsulas se hacen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y relleno de envolturas formadas por gelatina. Se pueden añadir sustancias de deslizamiento y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de relleno. También se puede añadir un agente desintegrante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante o desintegrante y presionando en comprimidos. La mezcla en polvo se prepara por mezcla del compuesto, adecuadamente pulverizado, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular por humedecimiento con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzando a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación, la mezcla en polvo se puede procesar en una máquina de comprimidos y el resultado es lingotes de forma imperfecta despedazados en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que queden pegados al comprimido formando moldes por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación se comprime la mezcla lubricada en comprimidos. Los compuestos de la invención también se pueden combinar con un vehículo inerte fluido y comprimirse directamente en comprimidos sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Se puede proporcionar un recubrimiento opaco o claro que consiste en un recubrimiento sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y recubrimiento pulido de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir las diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en formas de dosificación unitaria de modo que una cantidad determinada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar por disolución del compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuadamente, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico farmacéuticamente aceptable. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isosteárico etoxilados y polioxietilen sorbitol éteres, conservantes, aditivos de aromas tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones de dosificación unitaria para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo al recubrir o embeber el material particulado en polímeros, cera o similares.

5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro del liposomas, tales como vesículas pequeñas unilamelares, vesículas grandes unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la invención también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, u óxido de polietileno polilisina sustituido con residuos palmitoílo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar en forma de parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede suministrar del parche por iontoforesis como se describe de forma general en Pharmaceutical Research (1986) 3(6):318.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Para los tratamientos de tejidos externos, tales como la piel, las formulaciones se pueden aplicar en forma de una pomada o crema tópica. Cuando se formula en una pomada, el ingrediente activo se puede emplear con una base de parafina o de pomada miscible en agua. De forma alternativa, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en el ojo incluyen gotas oculares en las que el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y lavados bucales.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es sólido incluyen un polvo basto que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en la forma en que se inhala, es decir por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un contenedor de polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es líquido, para la administración en forma de pulverización nasal o en forma de gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o vapores de partícula fina, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medida, inhaladores de dosis medida, inhaladores de polvo seco, nebulizadores o insufladores.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles de inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que proporcionan una formulación de tonicidad farmacéuticamente aceptable con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en envases de dosis unitaria o dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales cerrados herméticamente, y se pueden almacenar en forma liofilizada requiriendo solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

45 Se debería entender que además de los ingredientes particulares mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

50 En los procedimientos de tratamiento y en los usos descritos anteriormente, un compuesto de la invención se puede emplear solo, en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con otros procedimientos o agentes terapéuticos. En particular, en los procedimientos de tratamiento de una afección atenuada o mejorada de otra manera por inhibición de IGF-1R o IR y en los procedimientos de tratamiento de neoplasmas susceptibles, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, biológicos, hormonales, anticuerpos y de cuidados paliativos así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Los agentes de cuidados paliativos incluyen analgésicos y antieméticos. Los antieméticos incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de 5HT<sub>3</sub> tales como ondansetrón, granisetron, dolasetron, palonosetrón y similares; proclorperazina, metaclopramida, difenhidramina, prometazina; dexametasona, lorazepam; haloperidol, dronabinol, olanzapina; y antagonistas de neuroquinina-1 tales como aprepitant, fosaprepitant y casopitant administrados solos o en diversas

combinaciones.

El término "quimioterapéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente químico que tiene un efecto terapéutico sobre el sujeto al que se está administrando. Los agentes "quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, agentes antineoplásicos. Como se usa en el presente documento, los "agentes antineoplásicos" incluyen agentes tanto citotóxicos como citostáticos que incluyen terapias biológicas, inmunológicas y de vacuna. Las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden de esta manera la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) y el uso de al menos un procedimiento de tratamiento distinto. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y terapia quirúrgica. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y radioterapia. En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente de cuidados paliativos (por ejemplo, al menos un agente antiemético). En una realización, las terapias de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente quimioterapéutico distinto. En una realización particular, la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención y al menos un agente antineoplásico.

Como un aspecto adicional, se proporcionan procedimientos de tratamiento y usos como se han descrito anteriormente, que comprenden la administración de un compuesto de la invención junto con al menos un agente quimioterapéutico. En una realización particular, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico. En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente que comprende además al menos un agente quimioterapéutico distinto, más particularmente, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplásico. La presente invención también proporciona procedimientos de tratamiento y usos como se han descrito anteriormente, que comprenden la administración de un compuesto de la invención junto con al menos un agente de cuidados paliativos (por ejemplo, un agente antiemético).

Los compuestos de la invención y al menos un antineoplásico o una terapia de cuidados paliativos adicional se pueden emplear en combinación simultánea o secuencialmente en cualquier combinación terapéuticamente apropiada. La administración de un compuesto de la invención con uno o más agentes antineoplásicos distintos puede ser en una combinación de acuerdo con la presente invención por administración simultánea de (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos o todos los compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas en las que cada una incluye uno o más de los compuestos. Los componentes de la combinación se pueden administrar por separado de una forma secuencial en la que un agente antineoplásico se administra primero y el otro u otros después o viceversa. Tal administración secuencial puede ser cercana en el tiempo o lejana en el tiempo.

Cuando un compuesto de la invención se usa junto con un agente antineoplásico y/o de cuidados paliativos, la dosis de cada compuesto puede diferir de la dosis en la que el compuesto se usa solo. Los expertos en la materia podrán valorar fácilmente las dosis apropiadas. La dosis apropiada del compuesto o compuestos de la invención y del otro u otros agentes terapéuticamente activos y los intervalos de tiempo relativos de administración estarán seleccionados para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado, y están dentro de la experiencia y del criterio del clínico asistente.

Típicamente, cualquier agente quimioterapéutico que tenga actividad frente a un neoplasma susceptible que se está tratando con un compuesto de la invención se puede usar en combinación con los compuestos de la invención, con la condición de que el agente particular sea clínicamente compatible con la terapia que emplea el compuesto de la invención. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes antimetabólicos, inhibidores de la topoisomerasa I y II, hormonas y análogos hormonales; inhibidores de las rutas de transducción de señales que incluyen inhibidores del crecimiento celular o de la función de los factores de crecimiento, inhibidores de la angiogénesis, e inhibidores de serina/treonina u otras quinasas; inhibidores de quinasas dependientes de ciclina; terapias antisentido y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo anticuerpos monoclonales, vacunas u otros agentes biológicos.

Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos de fase no específica y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman uniones covalentes, por alquilación, con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, e hidroxilo. Tal alquilación interrumpe la función de los ácidos nucleicos conduciendo a la muerte celular. Los agentes alquilantes se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen pero no se limitan a: mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamid, temozolamida, melfalan, y clorambucil; oxazafosforinas; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; triazenos tales como dacarbazina; y complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos de fase específica que actúan en la fase S (síntesis del ADN) del ciclo celular por inhibición de la síntesis del ADN o por inhibición de la síntesis de las bases de purina o pirimidina y de ese modo limitando la síntesis del ADN. El resultado final de discontinuar la fase S es la

muerte celular. Los agentes neoplásicos antimetabolitos se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato, y de forma más específica, hidroxiurea, citosina arabinosida, raltrexed, tegafur, fluorouracilo (por ejemplo, 5FU), metotrexato, citarabina, mecaptopurina y tioguanina.

Los agentes antibióticos antitumorales son agentes de fase no específica, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, tal acción interrumpe la función ordinaria de los ácidos nucleicos, conduciendo la muerte celular. Los antibióticos antitumorales se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Los ejemplos de agentes antibióticos antitumorales incluyen, pero no se limitan a, actinomicinas tales como dactinomicina; antraciclinas tales como daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, epirubicina y mitoxantrona; mitomicina C y bleomicinas.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes de fase específica activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o fase de mitosis del ciclo celular. Los agentes antimitóticos se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Los ejemplos de agentes antimitóticos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides, alcaloides de la vinca, inhibidores de quinasas tipo polo (PLK) e inhibidores de CenPE. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se limitan a, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina. Los inhibidores de PLK se discuten posteriormente de forma adicional.

Los inhibidores de Topoisomerasa incluyen inhibidores de Topoisomerasa II e inhibidores de Topoisomerasa I. Los inhibidores de Topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos derivados de la planta de la mandrágora, que afectan típicamente a las células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN, causando la ruptura de la hebra de ADN. Las rupturas de hebras se acumulan y le sigue la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido. La camptotecinas, que incluyen camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a amsacrina, irinotecán, topotecán, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina. Los inhibidores de topoisomerasa se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente.

Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Las hormonas antitumorales y los análogos hormonales se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales que se cree que son útiles en el tratamiento de neoplasmas incluyen, pero no se limitan a antiestrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, fulvestrant, yodoxifeno y droloxifeno; antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciproterona; adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol, y exemestano; progestinas tales como acetato de megestrol; inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa tales como finasterida y dutasterida; y hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH) y análogos de las mismas, tales como agonistas y antagonistas de la Hormona liberadora de la Hormona Luteinizante (LHRH) tales como goserelina leuprolide, leuprorelina y busarelina.

Los inhibidores de las rutas que transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un procedimiento químico que evoca un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento este cambio es la proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Los inhibidores de las rutas que transducción de señales útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3-OH quinasas, señalización de mioinositol, y oncogenes Ras. Los inhibidores de las rutas de transducción de señales se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente.

Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosina específicos en diversas proteínas involucradas en la regulación del crecimiento celular. Tales proteínas tirosina quinasas se pueden clasificar ampliamente como quinasas receptoras o no receptoras.

Los inhibidores de proteína quinasa receptora que se pueden combinar con los compuestos de la invención incluyen los involucrados en la regulación del crecimiento celular, a cuyas tirosina quinasas receptoras a veces se hace referencia como "receptores de los factores de crecimiento". Los ejemplos de inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento, además de los inhibidores de las tirosina quinasas de la familia IGF-1R, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de: receptores de la familia de los factores de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, y ErbB4); receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRs), receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFRs), tirosina quinasa con dominios de homología de tipo inmunoglobulina y de factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), factor estimulante de colonias de macrófagos (c-fms), c-kit, c-met, receptores del factor de

crecimiento de fibroblastos (FGFRs), receptores del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFRs), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (Eph), el protooncogén RET, y Akt quinasas.

Varios inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento se encuentran en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa, oligonucleótidos antisentido y aptámeros. Cualquiera de estos inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento se pueden emplear en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y los procedimientos/ usos descritos en el presente documento. Trastuzumab (Herceptin®) es un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB2 inhibidor de la función del factor de crecimiento. Un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB1 inhibidor de la función de factor de crecimiento es cetuximab (Erbix™, C225). Bevacizumab (Avastin®) es un ejemplo de un anticuerpo monoclonal dirigido frente a VEGFR. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico incluyen, pero no se limitan a, lapatinib (Tykerb™) y erlotinib (TARCEVA®). Imatinib (GLEEVEC®) es un ejemplo de un inhibidor de PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de VEGFR incluyen pazopanib, ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib y sorafenib.

En una realización, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de cualquiera de las diversas afecciones enumeradas anteriormente que comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de EGFR o ErbB2. En una realización particular, los procedimientos comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con lapatinib. En una realización particular, los procedimientos comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con trastuzumab. En una realización particular, los procedimientos comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con erlotinib. En una realización particular, los procedimientos comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con gefitinib.

En otra realización, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de cualquiera de las diversas afecciones enumeradas anteriormente que comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de VEGFR. En una realización particular, los procedimientos comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con pazopanib.

Las tirosina quinasas que no son quinasas receptoras de los factores de crecimiento transmembranales se denominan no receptoras, o tirosina quinasas intracelulares. A veces se hace referencia a los inhibidores de las tirosina quinasas no receptoras como "agentes antimetastásicos" y son útiles en la presente invención. Las dianas o las dianas potenciales de los agentes antimetastásicos, incluyen, pero no se limitan a, c-Src, Lck, Fyn, Yes, Jak, abl quinasa (c-Abl y Bcr-Abl), FAK (quinasa de adhesión focal) y tirosina quinasa de Bruton (BTK). Las quinasas no receptoras y los agentes que inhiben la función de las tirosina quinasas no receptoras se describen en Sinha, S. y Corey, S.J., (1999) *J. Hematother. Stem Cell Res.* 8:465-80; y Bolen, J.B. y Brugge, J.S., (1997) *Annu. Rev. of Immunol.* 15:371-404.

Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen, pero no se limitan a, la subunidad p85 de PI3-K, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los ejemplos de inhibidores de Src incluyen, pero no se limitan a, dasatinib y BMS-354825 (*J. Med. Chem.* (2004) 47:6658-6661).

También se pueden usar inhibidores de serina/treonina quinasas en combinación con los compuestos de la invención en cualquiera de las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Los ejemplos de inhibidores de serina/treonina quinasas que también se pueden usar en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a inhibidores de quinasas tipo polo (familia Plk por ejemplo, Plk1, Plk2, y Plk3), que desempeñan papeles críticos en procedimientos de regulación del ciclo celular que incluyen la entrada y la salida de la mitosis; bloqueantes de la cascada de MAP quinasa, que incluyen inhibidores de quinasas Ras/Raf, quinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógeno (MEKs), y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs); inhibidores de Aurora quinasa (incluyendo inhibidores de Aurora A y Aurora B); bloqueantes de los miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC), incluyendo inhibidores de los subtipos de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta); inhibidores de la familia de la quinasa kappa-B (Ikb) (IKK-alfa, IKK-beta); inhibidores de la familia de quinasas PKB/Akt; e inhibidores de quinasas del receptor de TGF-beta. Ejemplos de inhibidores de Plk se describen en el documento de Publicación de Patente PCT N° WO04/014899 de GlaxoSmithKline. Otros ejemplos de inhibidores de serina/treonina quinasas se conocen en la técnica. En otra realización, se proporcionan procedimientos para el tratamiento de cualquiera de las diversas afecciones enumeradas anteriormente que comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de Plk. En una realización particular, los procedimientos comprenden la administración de un compuesto de la invención en combinación con 5-[6-[(4-Metilpiperazin-1-il)metil]-1H-benzoimidazol-1-il]-3-[(1R)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etoxi]tiofeno-2-carboxamida.

La uroquinasa, a la que también se hace referencia como Activador de Plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA), es una serina proteasa. La activación de la serina proteasa plasmina desencadena una cascada de proteólisis que esta involucrada en la trombosis o en la degradación de la matriz extracelular. La expresión elevada de uroquinasa y varios otros componentes del sistema de activación de plasminógeno se ha correlacionado con tumores malignos que incluyen varios aspectos de la biología del cáncer tales como adhesión y migración celular y también rutas

mitóticas celulares. Los inhibidores de la expresión de la uroquinasa se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente.

5 Los inhibidores del oncogén Ras también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa, y CAAX proteasas así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha mostrado que tales inhibidores bloquean la activación de Ras en células que contienen Ras mutante, actuando de ese modo como agentes antiproliferativos.

10 Otros inhibidores de quinasas involucrados en el eje de señalización de IGF-1R también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Tales inhibidores incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de JNK1/2/3, PI3K, AKT y MEK, e inhibidores de la señalización 14.3.3. Ejemplos de inhibidores de AKT se describen en el documento de Publicación de Patente PCT N° WO 2007/058850, publicado el 24 de mayo de 2007 que corresponde al documento de Solicitud de Patente PCT N° PCT/US2006/043513, presentado el 9 de noviembre de 2006, por GlaxoSmithKline. Un inhibidor de AKT particular desvelado en el mismo es 4-(2-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-il)-1-etil-7-(((3S)-3-piperidinilmetil]oxi)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-2-metil-3-butin-2-ol.

15 Los inhibidores de la señalización del ciclo celular, incluyendo los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina (CDKs) también son útiles en combinación con los compuestos de la invención en las composiciones y los procedimientos descritos anteriormente. Ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 e inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania G. R., y col., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10:215-230.

20 Los inhibidores de la angiogénesis de quinasas receptoras también pueden encontrar un uso en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2 se discutieron anteriormente en relación con los inhibidores de la transducción de señales (ambas son tirosina quinasas receptoras). Otros inhibidores se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina (alfa, beta<sub>3</sub>) que inhiben la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) también se pueden mostrar útiles en combinación con los compuestos de la invención. Un ejemplo de un anticuerpo anti-VEGF es bevacizumab (AVASTIN®).

Los inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidilinositol-3-OH quinasa que incluyen los bloqueantes de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK, y Ku también pueden ser útiles en combinación con la presente invención.

30 También de uso potencial en combinación con los compuestos de la invención son los inhibidores de la señalización de mioinositol tales como los bloqueantes de fosfolipasa C y los análogos de mioinositol.

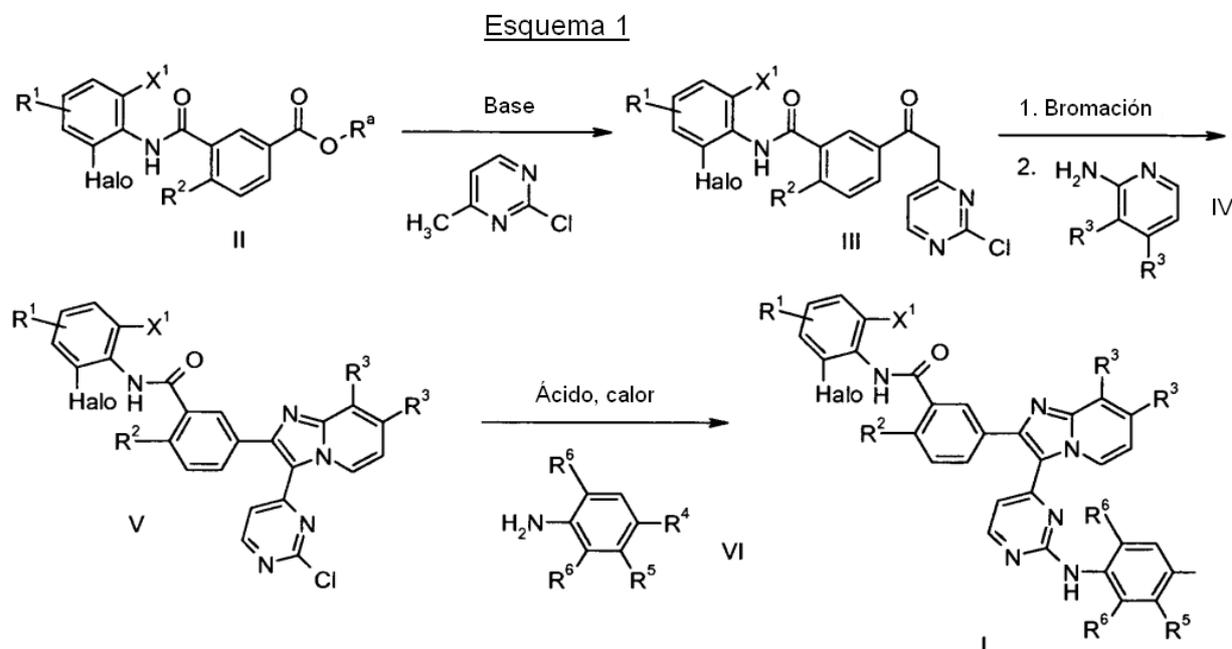
Las terapias antisentido también se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. Los ejemplos de tales terapias antisentido incluyen las dirigidas hacia las dianas descritas anteriormente tales como ISIS 2503 y las aproximaciones de terapia génica tales como las que usan timidina quinasa o citosina desaminasa.

35 Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la invención. Los regímenes inmunoterapéuticos incluyen aproximaciones *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente tales como la transfección con citoquinas (IL-2, IL-4, GMCFS y MCFS), aproximaciones para aumentar la actividad de las células T, aproximaciones con células inmunes transfectadas y aproximaciones con anticuerpos anti-idiotípicos. Otro régimen inmunoterapéutico potencialmente útil es el de anticuerpos monoclonales con receptores de Fc de tipo salvaje que pueden provocar una respuesta inmune en el huésped (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de IGF-1R).

40 Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido Bcl-2) también se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de Bcl-2 se ha relacionado con la quimioresistencia. Los estudios han mostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de Bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y se encuentran en la actualidad en ensayos en Fase II/III, concretamente el oligonucleótido antisentido de bcl-2 G3139 de Genta. Tales estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótido antisentido para Bcl-2 se discuten en Agua, J.S., y col., J. Clin. Oncol. (2000) 18:1812-1823; y Kitada, S., y col., Antisense Res. Dev. (1994) 4:71-79.

50 Los compuestos de la invención se pueden preparar usando los procedimientos descritos a continuación. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que se pueden emplear grupos protectores cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, véase Green, T.W. y Wuts, P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons. La selección de un grupo protector particular y los procedimientos para la inclusión y la retirada de los grupos protectores están dentro de las habilidades de los expertos en la materia. La selección de los procedimientos para la inclusión y la retirada de los grupos protectores así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución serán consistentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante un procedimiento perfilado en el siguiente Esquema 1.



en el que:

- 5  $R^a$  es alquilo o cicloalquilo; y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

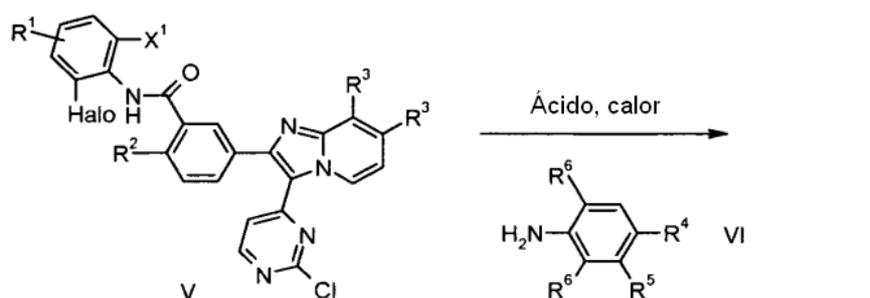
Generalmente, el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) (habiéndose definido anteriormente toda las fórmulas y todas las demás variables) comprende las etapas de:

- 10 a) hacer reaccionar 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada y una aril amida de fórmula (II) para preparar un compuesto de fórmula (III);  
 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un reactivo de bromación seguido de ciclación con una aminopiridina de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V);  
 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una anilina de fórmula (VI) en condiciones ácidas con calentamiento para preparar el compuesto de fórmula (I).

- 15 El procedimiento puede comprender además las etapas opcionales de:

- d) convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o  
 e) convertir el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 De forma más específica, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (V) con una anilina de fórmula (VI) en condiciones ácidas con calentamiento:

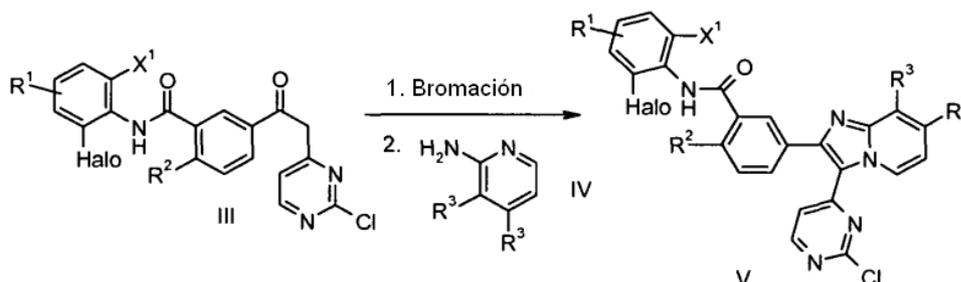


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La reacción se realiza típicamente por mezcla del compuesto de fórmula (V) con una anilina de fórmula (VI) en un

disolvente adecuado en presencia de un ácido adecuado con calentamiento. Los disolventes típicos incluyen, pero no se limitan a, alcohol isopropílico, trifluoroetanol, dioxano, y *N,N*-dimetilformamida. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico, y *p*-toluenosulfonato de piridinio. La reacción se realiza típicamente a temperaturas que varían de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C. La reacción se puede realizar opcionalmente en condiciones de microondas a temperaturas que varían típicamente de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 200 °C. Las anilinas de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

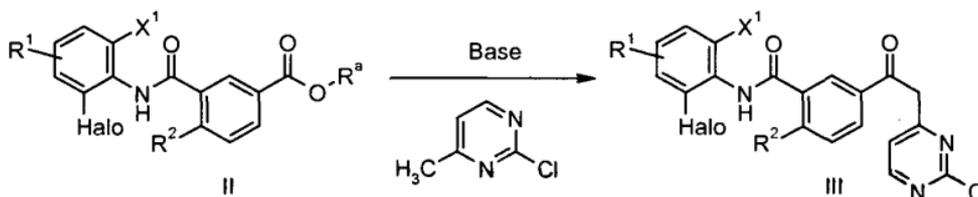
Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III) con un reactivo de bromación seguido de ciclación con una aminopiridina de fórmula (IV):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los agentes de bromación adecuados incluyen, pero no se limitan a, *N*-bromosuccinimida (NBS), bromo, y tribromuro de tetrabutilamonio. Los disolventes adecuados para la etapa de bromación incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano, y dicloroetano. La etapa de bromación se realiza típicamente a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados para la ciclación con la aminopiridina de fórmula (IV) incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano, y *N,N*-dimetilformamida. La etapa de ciclación con aminopiridinas de fórmula (IV) se realiza típicamente con un exceso de la aminopiridina de dos a cuatro veces, a temperaturas que varían de 40 °C a 100 °C. Las aminopiridinas de fórmula (IV) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

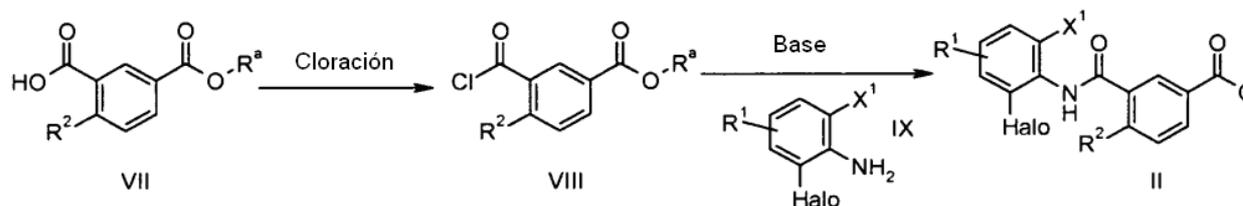
Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar por reacción de 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada y una aril amida de fórmula (II):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

La reacción se puede realizar por reacción de una aril amida de fórmula (II) y 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada a temperaturas que varían típicamente de aproximadamente -78 °C a la temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, y 1,2-dimetoxietano. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio, y bis(trimetilsilil)amida sódica.

Las aril amidas de fórmula (II), se pueden preparar convenientemente de acuerdo con el siguiente Esquema:

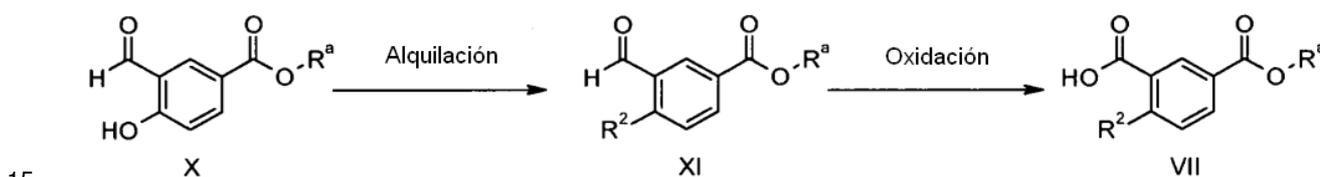


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

De forma más específica, las aril amidas de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un cloruro de ácido de fórmula (VIII) con una anilina de fórmula (IX) en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trialkilaminas y piridinas. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico y tetrahidrofurano. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente. Las anilinas de fórmula (IX) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

El cloruro de ácido de fórmula (VIII) se puede preparar por reacción de un ácido carboxílico de fórmula (VII) con un reactivo de cloración. Los reactivos de cloración adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de oxalilo con *N,N*-dimetilformamida, cloruro de tionilo y *N*-clorosuccinimida. Los disolventes típicos para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, benceno y tolueno. La reacción se realiza típicamente a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 110 °C.

Los ácidos carboxílicos de fórmula (VII) en la que R<sup>2</sup> es H están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente por un experto en la materia. Los ácidos carboxílicos de fórmula (VII) en la que R<sup>2</sup> es O-alkilo se pueden preparar convenientemente de acuerdo con el siguiente Esquema:

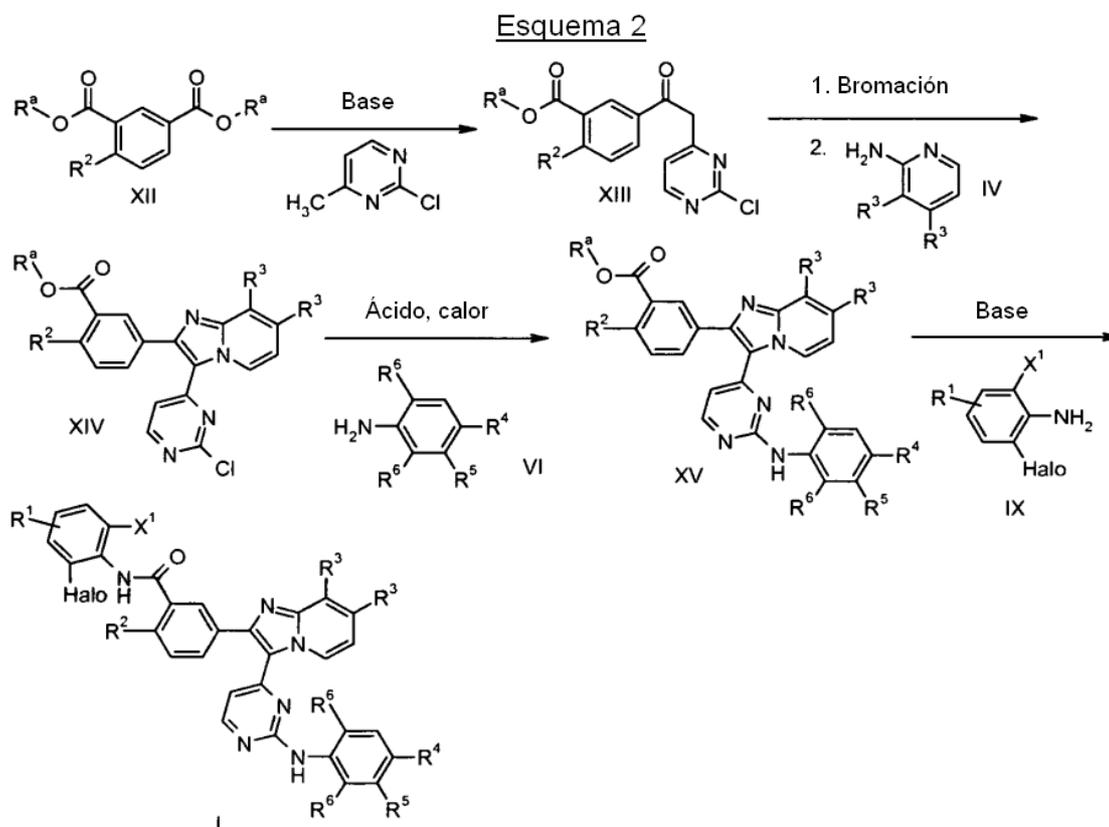


en el que R<sup>2</sup> es O-alkilo y todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Los ácidos carboxílicos de fórmula (VII) en la que R<sup>2</sup> es O-alkilo, se pueden preparar por reacción de un aril éter de fórmula (XI) con un agente oxidante adecuado en condiciones apropiadas. Los agentes oxidantes y las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, clorito sódico y ácido sulfámico en dioxano y agua a temperatura ambiente y óxido de cromo (VI) y ácido sulfúrico en acetona a temperatura ambiente.

Los aril éteres de fórmula (XI) se pueden preparar por reacción de un fenol de fórmula (X) con un agente de alquilación adecuado en presencia de una base. Los agentes de alquilación adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de alkilo, metanosulfonatos de alkilo, trifluorometilsulfonatos de alkilo y bencenosulfonatos de alkilo. Los disolventes típicos incluyen, pero no se limitan a, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona y 2-butanona. La reacción se realiza típicamente a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a aproximadamente 120 °C. Los fenoles de fórmula (X) se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía (por ejemplo, Hofslokken, N. U.; Skattebol, L. Acta Chemica Scandinavica 1999, 53, 258-262).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es H también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el siguiente Esquema 2:



en el que:

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>a</sup> es alquilo o cicloalquilo, y

5 todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Generalmente, el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es H de acuerdo con este proceso, comprende las etapas de:

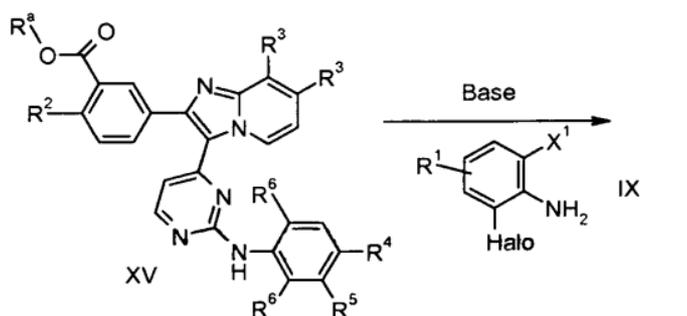
- 10 a) hacer reaccionar 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada y un diéster de fórmula (XII) para preparar un aril éster de fórmula (XIII);
- b) hacer reaccionar el aril éster de fórmula (XIII) con un agente de bromación seguido de ciclación con una aminopiridina de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (XIV);
- c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con una anilina de fórmula (VI) en condiciones ácidas con calentamiento para preparar un compuesto de fórmula (XV);
- 15 d) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con una base adecuada y una anilina de fórmula (IX) para preparar el compuesto de fórmula (I).

El procedimiento puede comprender además las etapas opcionales de:

e) convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

f) convertir el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 De forma más específica, compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una base adecuada y una anilina de fórmula (IX):

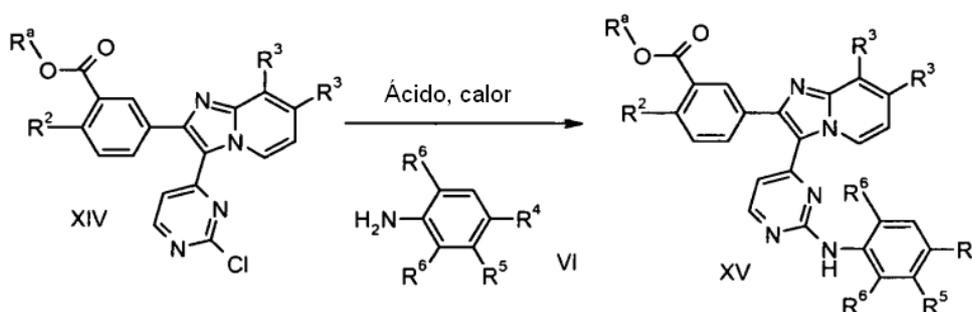


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 5 La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida sódica. Las condiciones típicas involucran el uso de un exceso de base (de 3 a 5 equivalentes) y un exceso de la anilina de fórmula (IX) (de 3 a 5 equivalentes). La reacción se realiza típicamente entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Las anilinas de fórmula (IX) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la materia.

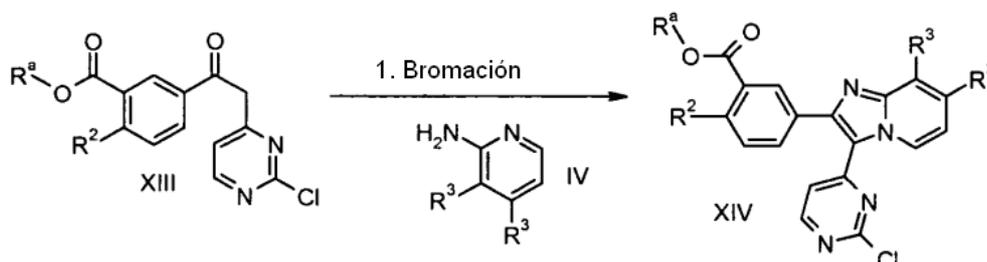
- 10 Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con una anilina de fórmula (VI) en condiciones ácidas con calentamiento:



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 15 La reacción se puede realizar mediante la mezcla de un compuesto de fórmula (XIV) con una anilina de fórmula (VI) en un disolvente adecuado en presencia de un ácido adecuado con calentamiento. Los disolventes típicos incluyen, pero no se limitan a, alcohol isopropílico, trifluoroetanol, dioxano y *N,N*-dimetilformamida. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido *p*-toluenosulfónico y *p*-toluenosulfonato de piridinio. La reacción se realiza típicamente a temperaturas que varían de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C.
- 20 La reacción se puede realizar opcionalmente en condiciones de microondas a temperaturas que varían típicamente de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 200 °C. Las anilinas de fórmula (VI) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

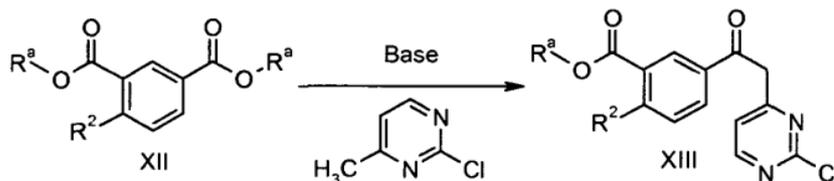
Los compuestos de fórmula (XIV) se pueden preparar por reacción de un éster de fórmula (XIII) con un agente de bromación seguido de tratamiento con una aminopiridina de fórmula (IV):



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente en relación al Esquema 4.

Esta reacción se puede realizar usando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (V).

- 5 Los ésteres de fórmula (XIII) se pueden preparar por reacción de 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada y un diéster de fórmula (XII), usando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula (III):

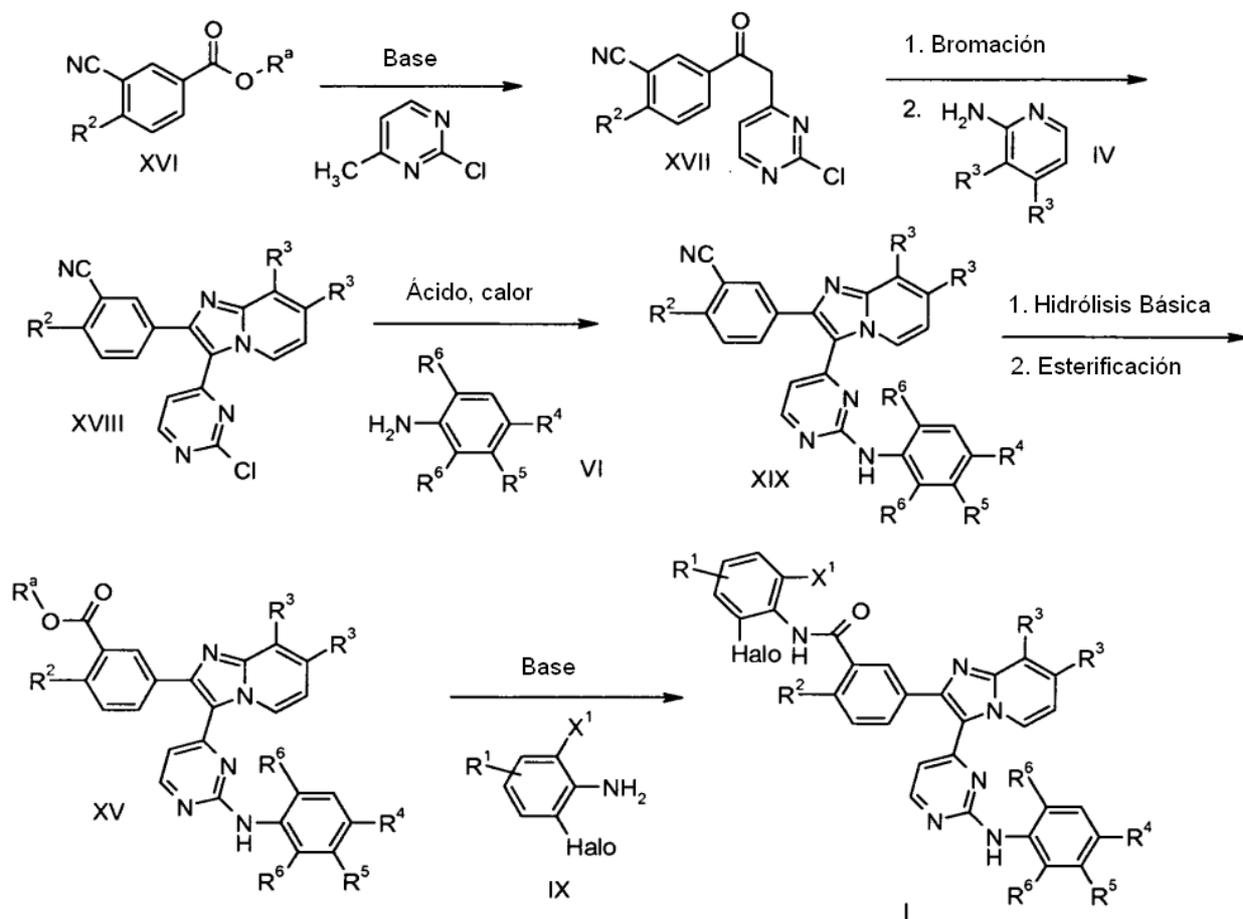


en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

- 10 Los diésteres de fórmula (XII) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

El orden de las etapas de los esquemas de reacción anteriores no es crítico en la práctica de la presente invención y los compuestos de la invención se pueden preparar siguiendo cualquier orden adecuado de las etapas de acuerdo con un químico orgánico experto habitual en la materia. Por ejemplo, compuestos de la invención también se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento perfilado en el siguiente Esquema 3:

Esquema 3



- 15

en las que:  
R<sup>a</sup> es alquilo o cicloalquilo; y

todas las demás variables son como se han definido anteriormente.

Generalmente, el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 3 comprende las etapas de:

- 5 a) hacer reaccionar 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada y un éster de fórmula (XVI) para preparar un compuesto de fórmula (XVII);  
 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un reactivo de bromación seguido de ciclación con una aminopiridina de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (XVIII);  
 c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIII) con una anilina de fórmula (VI) en condiciones ácidas con calentamiento para preparar un compuesto de fórmula (XIX);  
 10 d) hidrólisis del compuesto de fórmula (XIX) seguido de esterificación para proporcionar un compuesto de fórmula (XV);  
 e) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XV) con una base adecuada y una anilina de fórmula (IX) para preparar el compuesto de fórmula (I).

El procedimiento puede comprender además las etapas opcionales de:

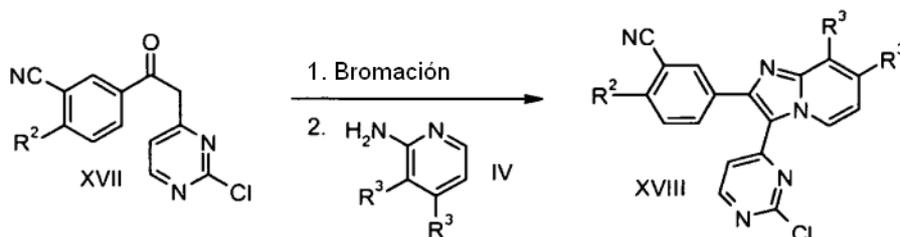
- 15 f) convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o  
 g) convertir el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los procedimientos para la reacción de un compuesto de fórmula (XV) con una anilina de fórmula (IX) se han descrito anteriormente.

- 20 De acuerdo con este procedimiento, los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XIX) con un ácido acuoso seguido de esterificación. La reacción de hidrólisis básica se puede realizar en una mezcla de un disolvente adecuado y agua. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, dioxano, metanol y etanol. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxido sódico e hidróxido potásico. La reacción se realiza típicamente entre 25 y 100 °C. La etapa de esterificación se  
 25 puede realizar en un disolvente adecuado en presencia de un ácido. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol y etanol. Los ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido sulfúrico.

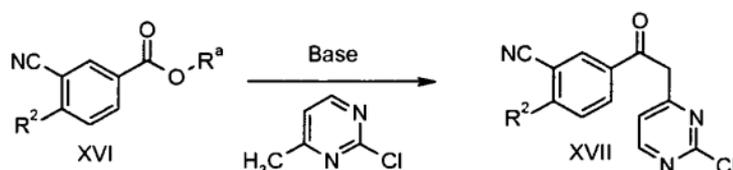
- Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) con una anilina de fórmula (VI) en condiciones ácidas con calentamiento de la misma manera que se ha descrito  
 30 anteriormente en la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con la anilina de fórmula (VI) para preparar un compuesto de fórmula (XV).

- Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula (XVII) con un reactivo de bromación seguido de ciclación con una aminopiridina de fórmula (IV) de la misma manera que se ha descrito  
 35 anteriormente en la reacción de un compuesto de fórmula (III) con la aminopiridina de fórmula (IV) para preparar un compuesto de fórmula (V):



en las que todas las variables son como se han definido anteriormente.

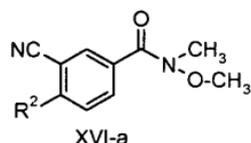
- Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar por reacción de 2-cloro-4-metilpirimidina con una base adecuada y un éster de fórmula (XVI) de la misma manera que se ha descrito anteriormente en la reacción de la aril  
 40 amida de fórmula (II) con 2-cloro-4-metilpirimidina:



en la que todas las variables son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XVI) están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la materia. Como entenderán los expertos en la materia, si se desea se puede realizar este procedimiento reemplazando el éster de fórmula (XVI) (es decir,  $-\text{CO}_2\text{R}^a$ ) por una amida de Weinreb (es decir, un compuesto de fórmula (XVI-a):

5

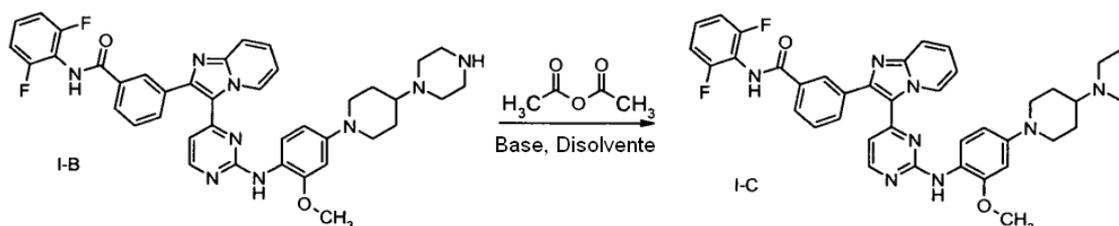


Las condiciones de reacción para esta etapa son análogas a las descritas para los compuestos de fórmula (XVI).

Los expertos en la materia entenderán que la elección de la secuencia de reacción empleada para preparar un compuesto particular de fórmula (I) puede depender del compuesto específico de fórmula (I) que se desea así como de la preferencia y disponibilidad de los materiales de partida.

10

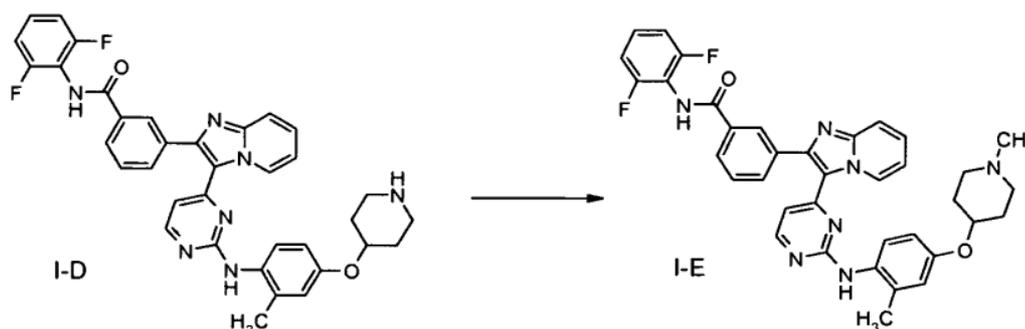
Como será evidente para los expertos en la materia, un compuesto de fórmula (I) se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I) usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-B) se puede convertir en un compuesto de fórmula (I-C) por reacción con anhídrido acético en presencia de una base:



Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano y tolueno. Las bases adecuadas para esta reacción incluyen, pero no se limitan a, trialkilaminas y piridinas.

15

Como otro ejemplo, un compuesto de fórmula I-D se puede convertir en un compuesto de fórmula I-E por alquilación reductora usando técnicas descritas posteriormente en el presente documento así como las conocidas en la técnica:



20

En base a la presente divulgación y los ejemplos contenidos en el presente documento, un experto en la materia puede convertir fácilmente un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo en un compuesto diferente de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

La presente invención también proporciona análogos radiomarcados de los compuestos de fórmula (I) (es decir, un compuesto de fórmula (I) que tiene una radiomarca unida al mismo) y análogos biotinilados de los compuestos de fórmula (I) (es decir, un compuesto de fórmula (I) que tiene biotina unida al mismo) y versiones unidas a un soporte sólido de los mismos, es decir un compuesto de fórmula (I) que tiene una radiomarca o biotina unida a ello. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinilados se pueden preparar usando técnicas convencionales. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) radiomarcados se pueden preparar por reacción del compuesto de fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado para producir compuestos de fórmula (I) radiomarcados. En una realización, los compuestos de fórmula (I) están tritiodos.

25

30

Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados y los compuestos de fórmula (I) biotinilados son útiles en ensayos para la identificación de compuestos que inhiben al menos una tirosina quinasa de la familia IGF-1R (particularmente IGF-1R y/o IR) y/o al menos una quinasa de la familia ErbB, para la identificación de compuestos para el tratamiento de una afección que se puede tratar con un inhibidor de IGF-1R, un inhibidor de IR o un inhibidor de ErbB, por ejemplo, para el tratamiento de neoplasmas susceptibles de tratamiento con un inhibidor de IGF-1R, un inhibidor de IR o un inhibidor de ErbB. La presente invención también proporciona un procedimiento de ensayo para la identificación de tales compuestos, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de unir específicamente un compuesto radiomarcado de la invención o un compuesto biotinilado de la invención a la proteína diana o al homogeneizado celular. De forma más específica, los procedimientos de ensayo adecuados incluirán ensayos de unión competitiva. Los compuestos radiomarcados de la invención y los compuestos biotinilados de la invención y las versiones unidas a soporte sólido de los mismos, también se pueden emplear en ensayos de acuerdo con los procedimientos convencionales en la técnica.

Se pretende que los siguientes ejemplos sirvan sólo de ilustración y no se pretende que limiten el ámbito de la invención de ninguna manera. La invención se define mediante las reivindicaciones que siguen.

## 15 Ejemplos

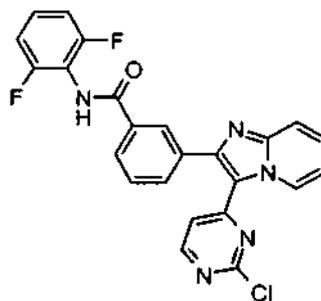
Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, las publicaciones "Journal of the American Chemical Society" o "Journal of Biological Chemistry". Las abreviaturas estándar de letra única o de tres letras se usan generalmente para designar restos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. La referencia a un ejemplo o a una etapa de un ejemplo con respecto a un compuesto particular indica que el compuesto se puede preparar usando el procedimiento descrito en el ejemplo o etapa referenciada. Tal referencia no es una indicación de que el compuesto es del mismo lote de material producido en el ejemplo o la etapa referenciada. Mientras las etapas de un ejemplo particular se pueden describir secuencialmente, esto no es una indicación de que las etapas se realicen una detrás de otra. Las siguientes abreviaturas se pueden usar en los ejemplos y en la presente memoria descriptiva:

atm (atmósfera);  
 g (gramos);  
 mg (miligramos);  
 h (hora(s));  
 min (minutos);  
 l (litros);  
 ml (mililitros);  
 µl (microlitros);  
 M (molar);  
 mM (milimolar);  
 H<sub>2</sub> (hidrógeno);  
 N<sub>2</sub> (nitrógeno);  
 Ac<sub>2</sub>O (anhídrido acético);  
 APC (Alofocianina);  
 ATP (trifosfato de adenosina);  
 BOC (*terc*-butiloxicarbonilo);  
 BOC-On ((2-*terc*-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetoni-trilo);  
 BSA (albúmina de suero bovino);  
 CHAPS (1-propanosulfonato de 3-[3-colamidopropil)-dimetilamonio]);  
 CHCl<sub>3</sub> (cloroformo);  
 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de cesio);  
 DCE (dicloroetano);  
 DCM (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; diclorometano);  
 DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano);  
 DMF (*N,N*-dimetilformamida);  
 DMSO (dimetilsulfóxido);  
 DTT (Ditiotreitol);  
 EDTA (ácido etilendiaminotetraacético);  
 EtOH (etanol);  
 EtOAc (acetato de etilo);  
 nm (nanomolar);  
 µm (micromolar);  
 mol (moles);  
 mmol (milimoles);  
 pf (punto de fusión);  
 kPa (kilopascasles);

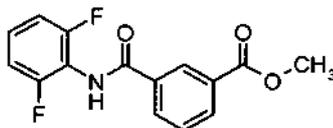
- ta (temperatura ambiente);  
 TLC (cromatografía en capa fina);  
 RP (fase inversa);  
 Eu (Europio);  
 5 GST (Glutación S-transferasa);  
 HCl (ácido clorhídrico);  
 HEPES (ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazina etano sulfónico);  
 hIGF1R o IGF-1R (quinasa del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 humano);  
 hIR (quinasa del receptor de insulina humano);  
 10 HOAc (ácido acético);  
 HNO<sub>3</sub> (ácido nítrico);  
 HPLC (cromatografía líquida de alta presión);  
 HRP (peroxidasa de rábano);  
 iPrOH (isopropanol);  
 15 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato potásico);  
 KHSO<sub>4</sub> (hidrogenosulfato potásico);  
 KOH (hidróxido potásico);  
 LAH (hidruro de litio y aluminio);  
 LCMS (espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida);  
 20 LiHMDS (hexametildisilazida de litio);  
 LiOH (hidróxido de litio);  
 Me (metilo; -CH<sub>3</sub>)  
 MeOH (metanol);  
 MgCl<sub>2</sub> (cloruro de magnesio);  
 25 MgCO<sub>3</sub> (carbonato de magnesio);  
 MgSO<sub>4</sub> (sulfato de magnesio);  
 NaBH<sub>4</sub> (borohidruro sódico);  
 NCBI (Centro Nacional para la Información Biotecnológica);  
 NaCl (cloruro sódico);  
 30 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato sódico);  
 NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato sódico);  
 NaH (hidruro sódico);  
 NaHMDS (hexametildisilazida sódica);  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (sulfato sódico);  
 35 NBS (*N*-bromosuccinimida);  
 NCS (*N*-clorosuccinimida)  
 NH<sub>4</sub>Cl (cloruro de amonio);  
 NH<sub>4</sub>OH (hidróxido de amonio);  
 40 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (Tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0));  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (Tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0));  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (aducto diclorometano dicloro[1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II));  
 PhMe (tolueno);  
 TEA (triethylamina);  
 TFA (ácido trifluoroacético);  
 45 THF (tetrahidrofurano) y  
 Tris-HCl (hidrocloruro de Tris(hidroximetil)aminometano).

### Ejemplo Intermedio 1

3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida



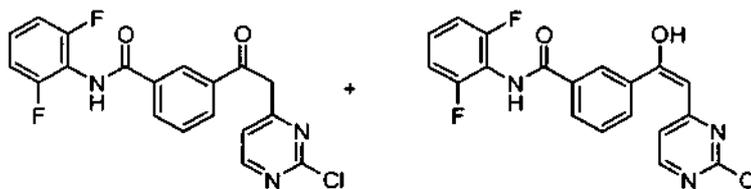
50 Etapa A: 3-[[2,6-difluorofenil]amino]carbonil]benzoato de metilo



Se disolvió ácido 3-[(metiloxi)carbonil]benzoico (11,0 g, 61,1 mmol) en 600 ml de diclorometano con agitación. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (16,3 ml, 183,2 mmol) mediante un embudo de adición en forma de una solución en 100 ml de DCM. Se añadió DMF (3,0 ml) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante una noche a ta y a continuación se concentró al vacío.

El sólido resultante se secó además a presión de alto vacío. El sólido se disolvió en 600 ml de DCM con agitación. Se añadieron a la solución piridina (24,5 ml, 305,3 mmol), (4-dimetilamino)-piridina (3,7 g, 30,5 mmol) y 2,6-difluoroanilina (19,7 ml, 183,2 mmol). La reacción se agitó durante una noche y vertió en HCl 1 N. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones puras (por TLC) se concentraron al vacío para proporcionar 14,87 g (84%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,40 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

*Etapas B: 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida y 3-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxi-etil]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida*



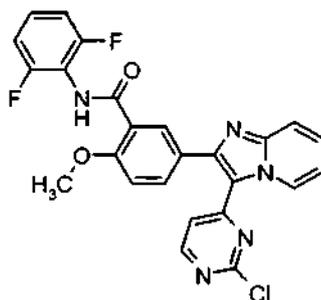
Se disolvió 3-[(2,6-difluorofenil)amino]carbonil}benzoato de metilo (5,24 g, 18,0 mmol) en 50 ml de THF con agitación y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (54 ml, 1,0 M en THF, 54 mmol) mediante una jeringa. Se disolvió 2-cloro-4-metilpirimidina (2,55 g, 19,8 mmol) en 20 ml de THF y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición. El embudo de adición se aclaró con 10 ml de THF. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10% de cloruro de amonio. La mezcla se vertió en agua y EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con EtOAc/hexanos al 50% y se filtró. El sólido se lavó con éter dietílico/hexanos al 50%. El sólido se secó con aire y se recogió para proporcionar 3,60 g (52%) del producto deseado. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones puras (por TLC) se concentraron al vacío para proporcionar una cantidad adicional de 2,13 g (31%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [Cetona] 10,37 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,73 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H); [Enol] 13,56 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H); [Picos no asignados a las formas cetona o enol] 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz), 8,65-8,56 (m), 7,60 (d, *J* = 4,9 Hz), 7,47-7,43 (m), 7,21 (t, *J* = 8,2 Hz).

*Etapas C: 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida*

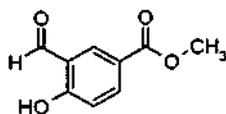
Una mezcla tautomérica de 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida y 3-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxi-etil]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida (5,73 g, 14,8 mmol) se disolvió en 150 ml de DCM con agitación. Se añadió NBS (2,63 g, 14,8 mmol) en una única porción, y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se concentró al vacío. Se añadió dioxano (100 ml) con agitación para disolver el residuo. Se añadió 2-aminopiridina (4,18 g, 44,4 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a ta y se vertió en una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5,26 g (77%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,20 (s, 1H), 9,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 4H).

### Ejemplo Intermedio 2

5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida

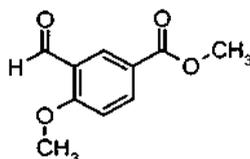


Etapa A: 3-Formil-4-hidroxibenzoato de metilo



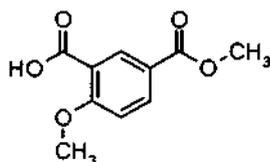
5 Se agitaron 4-hidroxibenzoato de metilo (3,00 g, 19,7 mmol) y cloruro de magnesio (2,81 g, 29,5 mmol) en 100 ml de acetonitrilo. Se añadió TEA (10,3 ml, 73,9 mmol) mediante una jeringa. Se añadió paraformaldehído (12,0 g, 133 mmol) en una única porción y la reacción se calentó a reflujo. La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas y se enfrió a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de aproximadamente 100 ml de HCl 1 N y se vertió en EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones puras (por TLC) se concentraron al vacío para proporcionar 2,06 g (58%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11,54 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

Etapa B: 3-formil-4-(metiloxi)benzoato de metilo



15 Se agitaron 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (2,06 g, 11,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,36 g, 17,1 mmol) en 50 ml de DMF. Se añadió yoduro de metilo (1,42 ml, 22,8 mmol) mediante una jeringa, y la reacción se agitó durante 6 horas a ta. La reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y éter dietílico, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 2,24 g del producto deseado en bruto. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,33 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

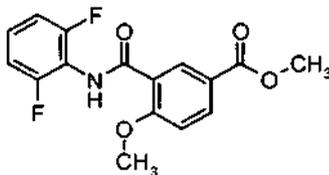
Etapa C: ácido 2-(metiloxi)-5-[(metiloxi)carbonil]benzoico



25 Se disolvió 3-formil-4-(metiloxi)benzoato de metilo en bruto de la etapa previa en 40 ml de dioxano con agitación. Se añadió a la solución con agitación ácido sulfámico (5,87 g, 60,5 mmol) en 20 ml de H<sub>2</sub>O. Se añadió gota a gota clorito sódico (1,68 g, 80% en peso, 18,6 mmol) en 20 ml de H<sub>2</sub>O mediante un embudo de adición. La reacción se agitó durante 40 min y se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El sólido se transfirió un matraz Erlenmeyer con la ayuda de 30-40

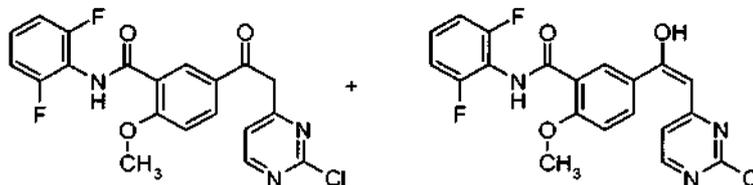
ml de DCM. Se añadieron aproximadamente 50 ml de hexanos. Se pasó una corriente de aire sobre la solución para permitir la evaporación de la mayoría del DCM. Se añadió dietil éter (20-30 ml), y la suspensión se filtró. El sólido se lavó con hexanos, se recogió, y se secó para proporcionar 1,96 g (82% en 2 etapas) del compuesto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 12,92 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

*Etapas D: 3-[[2,6-difluorofenil]amino]carbonil]-4-(metiloxi)benzoato de metilo*



Se suspendió ácido 2-(metiloxi)-5-[(metiloxi)carbonil]benzoico (1,96 g, 9,33 mmol) en 60 ml de DCM con agitación. Se añadió DMF (0,036 ml, 0,46 mmol) mediante una jeringa. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (7,0 ml, 2,0 M en diclorometano, 14 mmol) mediante un embudo de adición. El embudo de adición se aclaró con 10 ml de DCM. La reacción se agitó durante 2 horas y se concentró al vacío. El sólido resultante se secó además a presión de alto vacío. El sólido se disolvió en 60 ml de DCM con agitación. Se añadieron a la solución piridina (3,8 ml, 47 mmol), (4-dimetilamino)piridina (0,0570 g, 0,467 mmol) y 2,6-difluoroanilina (3,0 ml, 28 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y se vertió en HCl 1 N. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó una vez con DCM y una vez con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones puras (por TLC) se concentraron al vacío para proporcionar 1,56 g (52%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,81 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 88 Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

*Etapas E: 5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida y 5-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida*



Se disolvió 3-[[2,6-difluorofenil]amino]carbonil]-4-(metiloxi)benzoato de metilo (1,56 g, 4,86 mmol) en 50 ml de THF con agitación y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (14,6 ml, 1,0 M en THF, 14,6 mmol) mediante una jeringa. Se disolvió 2-cloro-4-metilpirimidina (0,750 g, 5,83 mmol) en 10 ml de THF y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición. El embudo de adición se aclaró con 10 ml de THF. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O y EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones puras (por TLC) se concentraron al vacío para proporcionar 1,26 g (62%) del producto deseado. Los datos de RMN de protón muestran una mezcla de los tautómeros ceto y enol (~ 2:1). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13,58 (s, 1H, enol), 9,83 (s, 1H, ceto), 9,82 (s, 1H, enol), 8,72 (m, 1H, ceto), 8,54 (m, 1H, enol), 8,34 (s, 1H, ceto), 8,22 (m, 1H, ambos), 8,06 (m, 1H, enol), 7,56 (m, 1H, ceto), 7,42-7,31 (m, 2H, ambos + 1H, enol), 7,22-7,14 (m, 2H, ambos), 6,55 (s, 1H, enol), 4,66 (s, 2H, ceto), 4,00 (s, 3H, ceto), 3,97 (s, 3H, enol).

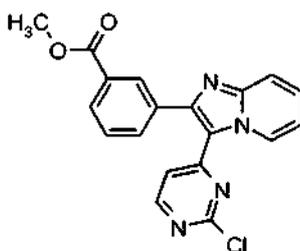
*Etapas F: 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida*

Una mezcla tautomérica de 5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida y 5-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (1,26 g, 3,02 mmol) se disolvió en 60 ml de DCM con agitación. Se añadió NBS (0,538 g, 3,02 mmol) en una única porción. La reacción se agitó durante 20 minutos y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 60 ml de dioxano con agitación, y se añadió 2-aminopiridina (0,853 g, 9,06 mmol) en una única porción. La reacción se calentó a 60 °C con un baño de aceite durante 24 horas y se enfrió a ta. La reacción se agitó a ta durante un período adicional de 40 horas. La reacción se vertió en una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía

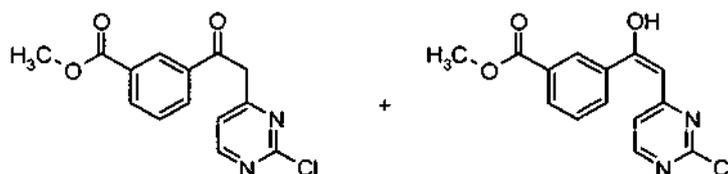
ultrarrápida. Las fracciones impuras se concentraron y se purificaron adicionalmente por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones puras combinadas (por TLC) de ambos procesos se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1,07 g (72%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,80 (s, 1H), 9,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 3H), 3,99 (s, 3H).

### Ejemplo Intermedio 3

3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzoato de metilo



*Etapa A: 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]benzoato de metilo y 3-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]benzoato de metilo*



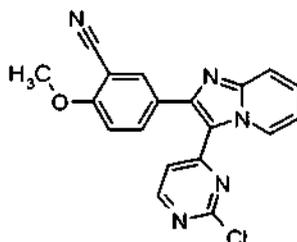
A una solución de 1,3-benzenodiacetato de dimetilo (14,6 g, 75,2 mmol) en THF seco (75 ml) a 0 °C se añadió LiHMDS (1 M en THF, 120 ml, 120 mmol) y la solución se mantuvo en agitación durante 10 min a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-4-metilpirimidina (3,1 g, 24,1 mmol) en 10 ml de THF a la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se volvió de color negro. La solución se mantuvo en agitación durante 30 minutos a 0 °C. A continuación se inactivó la mezcla de reacción a 0 °C con MeOH y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase de H<sub>2</sub>O se extrajo dos veces con EtOAc, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 6,1 g (87%) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 291 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa B: 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzoato de metilo*

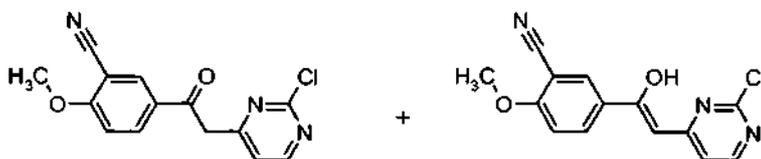
Una mezcla tautomérica de 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]benzoato de metilo y 3-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]benzoato de metilo (2,49 g, 8,58 mmol) se disolvió en DCM anhidro (40,0 ml). Se añadió NBS (1,53 g, 8,59 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 20 minutos los datos de LCMS mostraron la conversión completa del 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]benzoato de metilo, y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para obtener el producto intermedio en forma de un sólido de color amarillo. Este se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El material en bruto se disolvió en dioxano (100 ml) y se añadió 2-aminopiridina (2,42 g, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Se retiró el disolvente y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener 2,30 g (73% de rendimiento en 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 365 [M+H].

**Ejemplo Intermedio 4**

5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzonitrilo



5 *Etapa A: 5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-(metiloxi)benzonitrilo y 5-[(Z)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]-2-(metiloxi)benzonitrilo*



10 A 3-ciano-4-metoxibenzoato de metilo (10,6 g, 55,6 mmol) en THF (600 ml) enfriado a 0 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (110 ml, 1 M en THF, 110 mmol) seguido de 2-cloro-4-metilpirimidina (4,84 g, 37,7 mmol) en THF (100 ml) mediante un embudo de adición. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida seguido de trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título (9,99 g, 34,2 mmol, 92%) en forma de una mezcla de tautómeros. Tautómero cetona: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,00 (s, 3 H), 4,64 (s, 2 H), 7,38 (t, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,26 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,71 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H). Tautómero enol: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 6,58 (s a, 1 H), 7,26 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H), 8,20 - 8,25 (m, 2 H), 8,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 13,52 (s a, 1 H).

15

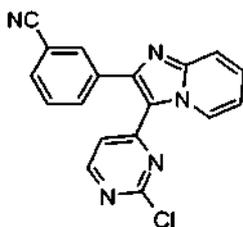
*Etapa B: 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)-benzonitrilo*

20 A una mezcla tautomérica de 5-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-2-(metiloxi)benzonitrilo y 5-[(Z)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]-2-(metiloxi)benzonitrilo (2,87 g, 10,0 mmol) en DCM (250 ml) se añadió NBS (1,78 g, 10,0 mmol) en una porción. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se concentró. El residuo se recogió en dioxano (100 ml) y se añadió 2-aminopiridina (2,89 g, 30,7 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante una noche. La reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2,36 g, 6,50 mmol, 65%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 9,34 - 9,39 (m, 1 H).

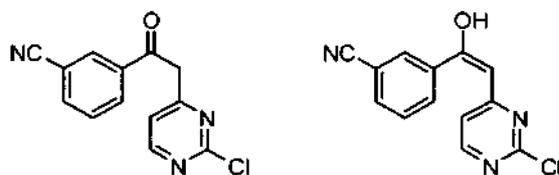
25

**Ejemplo Intermedio 5**

3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzonitrilo



*Etapa A: 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]benzonitrilo y 3-[(E)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]benzonitrilo*



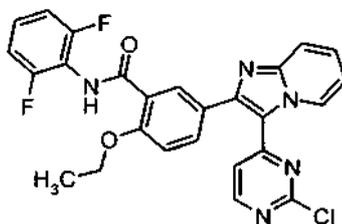
Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 36,0 ml, 36,0 mmol) a 100 ml de THF y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota 2-cloro-4-metilpirimidina (3,07 g, 23,9 mmol) en 20 ml de THF durante 10 minutos. El embudo de adición se aclaró con 10 ml de THF. La reacción se agitó durante 20 minutos, y se añadió gota a gota 3-ciano-*N*-metil-*N*-(metiloxi)benzamida (véase Organic Lett. 2006, 8, 4843-4846) (5,00 g, 26,3 mmol) en 25 ml de THF durante 10 minutos. El embudo de adición se aclaró con 10 ml de THF. La reacción se agitó durante una hora y se dejó calentar a 0 °C. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se vertió en H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto contaminado con 3-ciano-*N*-metil-*N*-(metiloxi)benzamida. La mezcla se trituró con EtOAc al 30% en hexanos, se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc al 30% en hexanos seguido de hexanos. Se recogió el sólido de color amarillo para proporcionar 1,56 g (25%) del compuesto del título en forma de una mezcla aproximadamente 1:1 de los tautómeros cetona y enol. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [Tautómero enol] 13,45 (s, 1H), 6,70 (s, 1H); [Tautómero cetona] 4,72 (s, 2H); [Protones aromáticos] 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H).

#### Etapa B: 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzonitrilo

Una mezcla de tautómeros, 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]benzonitrilo y 3-[(*E*)-2-(2-cloro-4-pirimidinil)-1-hidroxietenil]benzonitrilo, (1,56 g, 6,05 mmol) se disolvió en 100 ml de DCM con agitación y se enfrió a 0 °C. Se añadió NBS (1,08 g, 6,07 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se agitó durante una hora y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dioxano con agitación. Se añadió 2-aminopiridina (1,71 g, 18,2 mmol), y la reacción se calentó a 60 °C. La reacción se agitó durante una noche y se enfrió a ta. La reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM (2 x) y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y hexanos (~1:1), se filtró, y el sólido se lavó con éter dietílico y hexanos (~1:1). Se recogió el sólido para proporcionar 1,50 g (75%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 6,8, 1,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 2H).

#### Ejemplo Intermedio 6

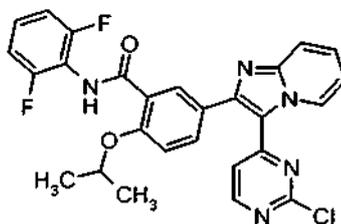
##### 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga a la descrita para 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) con la siguiente excepción a destacar: se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo en el procedimiento perfilado en la etapa B. MS (M+H, ES+) 506.

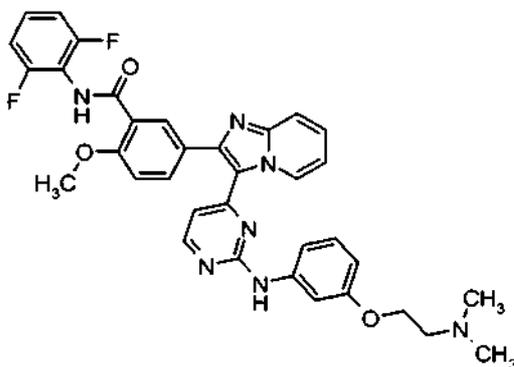
**Ejemplo Intermedio 7**

5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida

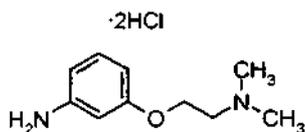


- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga a la descrita para 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) con la siguiente excepción a destacar: se usó yoduro de isopropilo en lugar de yoduro de metilo en el procedimiento perfilado en la etapa B. MS (M+H, ES+) 520.

**Ejemplo 1: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(3-[2-(dimetilamino)etil]oxi)fenil]-amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**



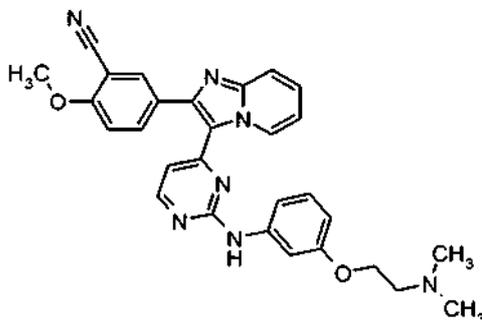
- 10 *Etapa A: dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina*



- 15 A 3-aminofenol (10,9 g, 100 mmol) en DMF (100 ml) enfriado con un baño de hielo/H<sub>2</sub>O se añadió NaH (8,90 g, 222 mmol) en 4 porciones. A continuación se añadió hidrocloreto de cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (15,8 g, 110 mmol) en 3 porciones y la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (600 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (cromatografía ultrarrápida), tratamiento con HCl (50,0 ml, 4 M en dioxano, 200 mmol) y concentración proporcionaron el compuesto del título (14,0 g, 56,0 mmol, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,80 (s, 6 H), 3,46 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 4,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 6,58 - 6,66 (m, 3 H), 7,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,55 (s a, 2H), 10,70 (s a, 1H).

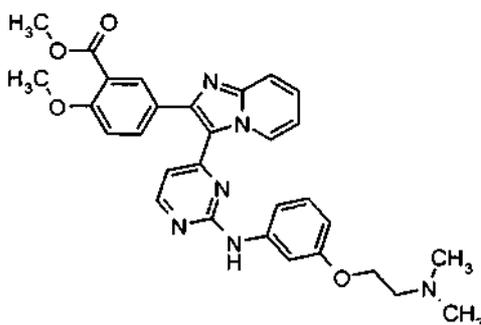
20

**Etapla B:** 5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzonitrilo



5 A 5-(3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzonitrilo (Ejemplo Intermedio 4) (2,02 g, 5,57 mmol) y dihidrocloruro de 3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}anilina (1,67 g, 6,58 mmol) en trifluoroetanol (20 ml) se añadió HCl (0,700 ml, 4 M en dioxano, 2,8 mmol). La reacción se agitó a 84 °C durante 2 días. La reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (2,63 g, 5,18 mmol, 93%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,17 (s, 6 H), 2,57 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,96 (s, 5 H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 7,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 9,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

**Etapla C:** 5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzoato de metilo



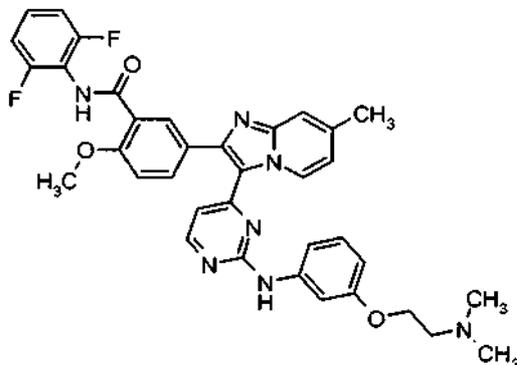
15 Se agitaron a 80 °C 5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzonitrilo (2,63 g, 5,2 mmol) en EtOH y NaOH 6 N (15 ml). Tras comprobar por MS que se había completado, la reacción se vertió en una mezcla de H<sub>2</sub>O/éter dietílico y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 N. La fase acuosa combinada se acidificó con HCl (37% en agua) y se concentró posteriormente. El residuo se recogió en MeOH y se trató con ácido *para*-toluenosulfónico (1,07 g, 6,21 mmol) a 65 °C hasta comprobar por MS que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (2,35 g, 4,36 mmol, 84%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 (s, 6 H), 2,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,96 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 6,55 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 2 H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H).

**Etapla D:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

30 A 5-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzoato de metilo (2,35 g, 4,36 mmol) y 2,6-difluoroanilina (2,35 ml, 21,8 mmol) en THF (30 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (26,0 ml, 1 M en THF, 26,0 mmol) en una porción. Tras comprobar por MS que se había completado, la reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida y trituración con éter dietílico proporcionaron el compuesto del título (2,05 g, 3,23 mmol, 74%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,16 (s, 6 H), 2,56 (s a, 2 H), 3,98 (s a, 5 H), 6,55 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 7,27 (s, 2 H), 7,32 - 7,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,54 (m, 2 H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H),

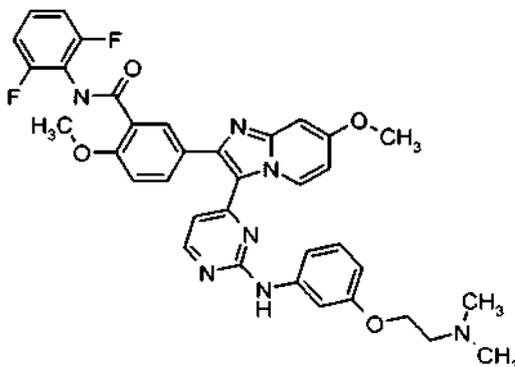
9,49 (s a, 1 H), 9,78 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2 H). MS (M+H, ES+) 636.

**Ejemplo 2: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**



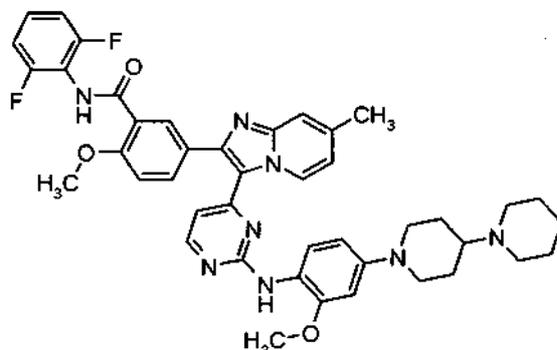
5 El compuesto del título (0,17 g, 0,25 mmol, 72% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la de *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo 1) con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 4, etapa B. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,16 (s, 6 H), 2,41 (s, 3 H), 2,58 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 3,97 (s, 5 H), 6,54 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1 H), 6,64 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 6,89 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 3 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,77 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,31 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 9,40 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H). MS (M+H, APCI+) 650.

**Ejemplo 3: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-[2-[(3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil)amino]-4-pirimidinil]-7-(metiloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**



15 El compuesto del título (0,022 g, 0,033 mmol, 35% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 1 con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 4, etapa B. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,45 - 9,40 (m, 1H), 8,28 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,14-8,09 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 4H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,65 - 6,61 (m, 1H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,16 (s, 6H). MS (ES+, m/z) 666 (M+1).

**Ejemplo 4: 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida**

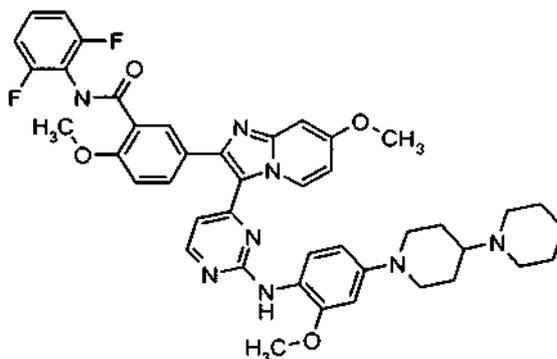


5 El compuesto del título (0,08 g, 0,11 mmol, 26% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 1 con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 4-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 4, etapa B;
- b) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]-oxi]anilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 1, etapa B.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,35 (s, 2 H), 1,45 (s, 4 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 1,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 2,38 (s, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 3,73 (d, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 6,44 - 6,49 (m, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 6,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,24 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 759.

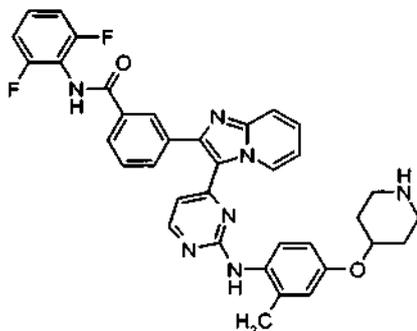
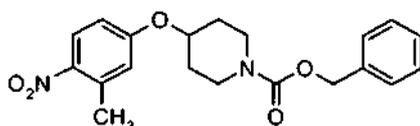
15 **Ejemplo 5: 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-(metiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida**



El compuesto del título (0,13 g, 0,17 mmol, 77% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 1 con las siguientes excepciones a destacar:

- 20 a) se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 4, etapa B;
- b) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]-oxi]anilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 1, etapa B.

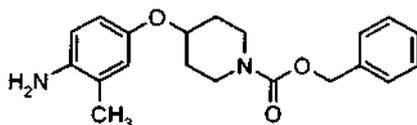
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,76 (s, 1H), 9,29 - 9,22 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 2H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,67 - 6,63 (m, 1H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 6,50 - 6,43 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,57 - 1,30 (m, 8H). MS (ES<sup>+</sup>, m/z) 775 (M+1).

**Ejemplo 6: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-(4-piperidiniloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida***Etapa A: 4-[(3-metil-4-nitrofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo*

5

Se disolvieron 3-metil-4-nitrofenol (1,74 g, 11,4 mmol), trifenilfosfina (5,98 g, 22,8 mmol) y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (3,99 g, 17,0 mmol) en DCM con agitación y se enfriaron a 0 °C. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (3,35 ml, 17,0 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 10 min y se dejó calentar a ta. La reacción se agitó durante una noche y adsorbió sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, y las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío. El material estaba contaminado con 3-metil-4-nitrofenol. El material se disolvió en éter dietílico y se lavó con una solución 2 N de NaOH (3 x), H<sub>2</sub>O, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 3,67 g (87%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,24 (m, 5H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (ddd, *J* = 7,7, 4,2, 4,0 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,31 (s a, 2H), 2,52 (s, 3 H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H).

15

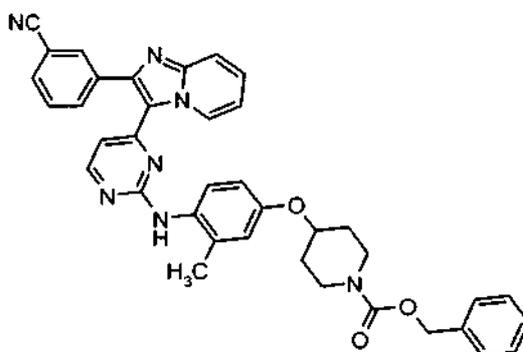
*Etapa B: 4-[(4-amino-3-metilfenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo*

20

25

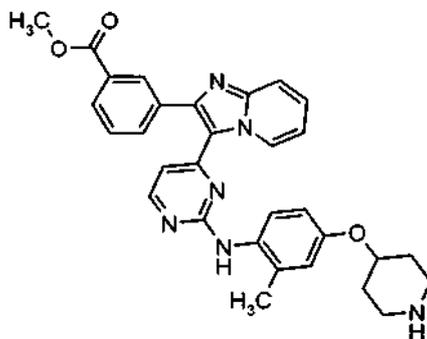
Se disolvió 4-[(3-metil-4-nitrofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (0,798 g, 2,15 mmol) en 20 ml de MeOH con agitación. Se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,256 g, 1,08 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (0,163 g, 4,31 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió una cantidad adicional de borohidruro sódico (~ 20 a 30 mg), y la mezcla se agitó durante 10 min más. La reacción se interrumpió mediante la adición de aproximadamente 15 ml de una solución 2 N de hidróxido sódico. La mezcla se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,568 g (78%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,40-7,23 (m, 5H), 6,61-6,43 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 3,74-3,57 (m, 2H), 3,27-3,12 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 2 H).

*Etapa C: 4-[[4-({4-[2-(3-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-pirimidinil)amino}-3-metilfenil]oxi]-1-piperidina carboxilato de fenilmetilo*



Se disolvieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzonitrilo (Ejemplo Intermedio 5) (0,462 g, 1,39 mmol) y 4-[[4-(4-amino-3-metilfenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (0,567 g, 1,67 mmol) en 16 ml de trifluoroetanol con agitación en un recipiente de presión. Se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,17 ml, 0,68 mmol) mediante una jeringa. El recipiente se cerró herméticamente y se colocó en un baño de aceite a 80 °C. La reacción se agitó a 80 °C durante 40 h y se enfrió a ta. La reacción se vertió en una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,700 g (79%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,25 (s a, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,46-7,21 (m, 7H), 6,93-6,79 (m, 3H), 6,41 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,36-3,21 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H).

*Etapa D: 3-[3-(2-[[2-metil-4-(4-piperidiniloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo*

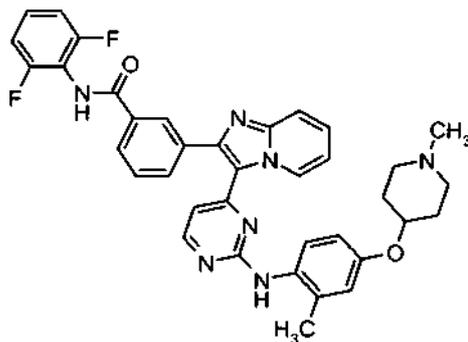


Se disolvió 4-[[4-({4-[2-(3-cianofenil)imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-pirimidinil)amino}-3-metilfenil]oxi]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (0,699 g, 1,10 mmol) en 20 ml de EtOH con agitación. A la solución se añadieron 20 ml de una solución 2 N de NaOH. La reacción se colocó en un baño de aceite a 60 °C, y se añadieron 20 ml de THF. La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadió NaOH sólido (1,6 g, 40 mmol) y la temperatura se aumentó a 80 °C. La agitación se continuó durante 2,5 días, y la reacción se enfrió a ta. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O y éter dietílico, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución 1 N de NaOH. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl concentrado. La fase acuosa se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 25 ml de MeOH con agitación. Se añadió ácido sulfúrico (0,29 ml, 5,4 mmol), y la reacción se calentó a 65 °C. La reacción se agitó durante una noche y se enfrió a ta. La mezcla se vertió en una solución semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,518 g (88%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,24 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,49-2,59 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H).

*Etapa E: N-(2,6-difluorfenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-(4-piperidiniloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

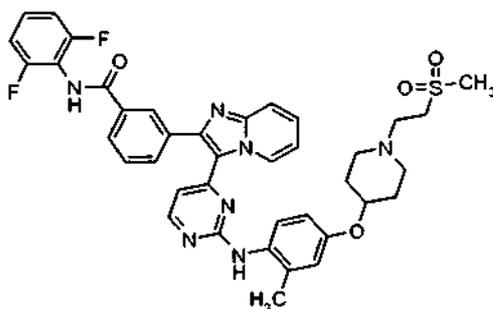
El compuesto del título (0,227 g, 0,35 mmol, 88%) se preparó a partir de 3-[3-(2-[[2-metil-4-(4-piperidiniloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzoato de metilo de forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1, etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,70 - 0,78 (m, 1 H), 0,80 - 0,85 (m, 1 H), 1,14 (s, 2 H), 1,20 (s, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 2,17 (s, 2 H), 2,50 - 2,60 (m, 1 H), 2,92 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 4,30 - 4,38 (m, 1 H), 6,43 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (s, 2 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 9,32 (s a, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

**Ejemplo 7: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-((1-metil-4-piperidinil)oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

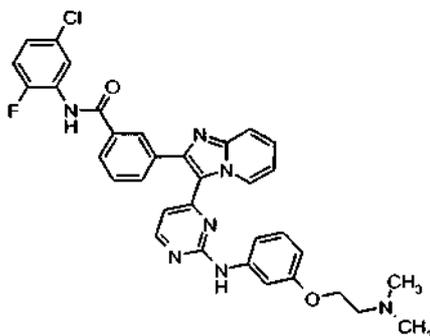


A *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-(4-piperidiniloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida (Ejemplo 6) (0,098 g, 0,16 mmol) en DCM (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadieron ácido acético (0,20 ml, 1 M en DCM, 0,20 mmol) y formaldehído (0,024 ml, 37% en peso en H<sub>2</sub>O, 0,32 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,053 g, 0,25 mmol) en una porción y la reacción se agitó a ta hasta comprobar por MS que se había completado. La purificación por cromatografía ultrarrápida, seguido de cromatografía HPLC preparativa (HPLC prep) proporcionó el compuesto del título (0,044 g, 0,070 mmol, 43%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,67 (m, 2 H), 1,88 - 1,95 (m, 2 H), 2,11 - 2,21 (m, 8 H), 2,55 - 2,65 (m, 2 H), 4,33 (s, 1 H), 6,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,87 (s, 2 H), 7,17 - 7,26 (m, 3 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 8,06 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,32 (s a, 1 H). MS (M+H, ES+) 646.

**Ejemplo 8: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-((1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil)oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**



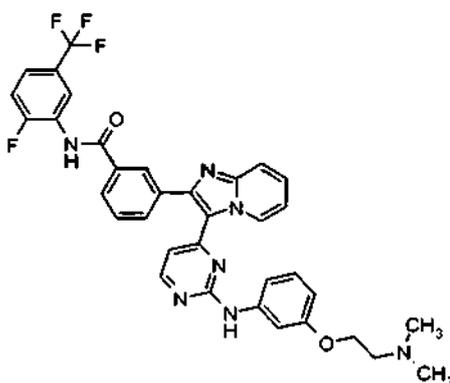
A *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-(4-piperidiniloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida (Ejemplo 6) (0,10 g, 0,16 mmol) en THF (5 ml) se añadió metil vinil sulfona (0,028 ml, 0,32 mmol) en una porción. La reacción se agitó a ta hasta comprobar por MS que se había completado. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,048 g, 0,065 mmol, 40%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,58 - 1,66 (m, 2 H), 1,89 - 1,97 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,22 - 2,33 (m, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 4 H), 3,02 (s, 3 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 4,34 - 4,39 (m, 1 H), 6,45 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 6,76 - 6,85 (m, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 7,22 (dt, *J* = 16,3, 8,2 Hz, 3 H), 7,36 - 7,48 (m, 2 H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,30 - 9,36 (m, 1 H), 10,24 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 738.

**Ejemplo 9: N-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida****Etapa A: 3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo**

5 Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo (Ejemplo Intermedio 3) (1,0 g, 2,74 mmol) y dihidrocloruro de 3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}anilina (Ejemplo 1, etapa A) (0,73 g, 2,88 mmol) en iPrOH (15 ml) se calentó en un microondas a 160 °C durante 20 min en presencia de HCl (ac.) concentrado catalítico. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (1,04 g, 75%). MS (APCI+, m/z) 509 (M+1).

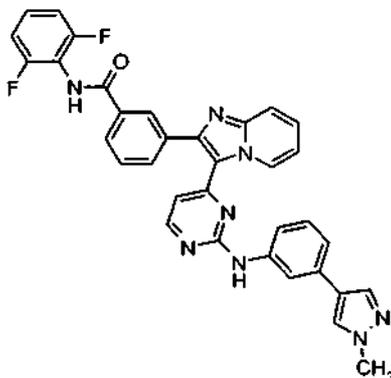
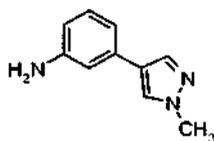
**Etapa B: N-(5-cloro-2-fluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)-amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

15 A una solución 1,0 M de NaHMDS en THF (0,59 ml, 0,59 mmol) se añadió gota a gota a una solución en agitación de 3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo (0,100 g, 0,20 mmol) y 5-cloro-2-fluoroanilina (0,09 g, 0,59 mmol) en THF (2 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente, a continuación se inactivó con metanol y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,115 g, 94%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,52-9,50 (m, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 3H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H). MS (ES+, m/z) 622 (M+1).

**Ejemplo 10: 3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]benzamida**

25 El compuesto del título (0,074 g, 0,11 mmol, 58% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-fluoro-5-(trifluorometil)anilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,54-9,50 (m, 1H), 8,36 - 8,33 (m, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 5H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,55 - 6,52 (m, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H). MS (APCI+, m/z) 656 (M+1).

30

**Ejemplo 11: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida****Etapa A: 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina**

5

Se disolvió 3-bromoanilina (0,50 ml, 4,6 mmol) en 30 ml de PhMe con agitación, y se añadieron 15 ml de EtOH. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,06 g, 28,9 mmol) en 15 ml de H<sub>2</sub>O seguido de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-1*H*-pirazol) (0,955 g, 4,59 mmol). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,265 g, 0,229 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O. La mezcla se filtró a través de celita, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,408 g (51%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 6,41 - 6,36 (m, 1H), 4,99 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H).

10

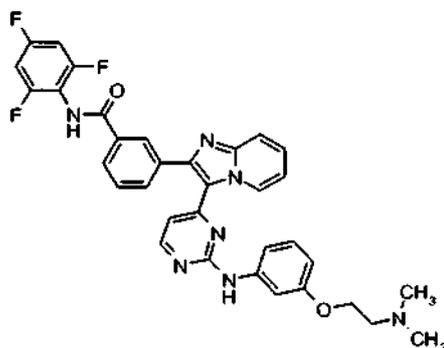
**Etapa B: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

15

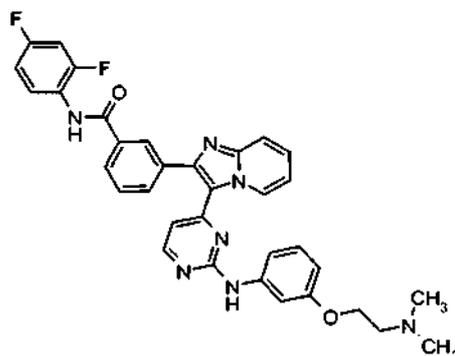
Se disolvieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,100 g, 0,217 mmol) y 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)anilina (0,0563 g, 0,325 mmol) en 4 ml de trifluoroetanol con agitación. Se añadió HCl (0,11 ml, 4 N en dioxano, 0,44 mmol), y el recipiente se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C durante 4,5 días y se enfrió a ta. La reacción se vertió en una solución acuosa semisaturada de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó un sólido que se trituró con éter dietílico para producir 0,0823 g (63%) del compuesto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (s, 1H), 9,73 (s, 1 H), 9,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,37 -8,30 (m, 2H), 8,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 4H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). MS (M+H, ES+) 599.

20

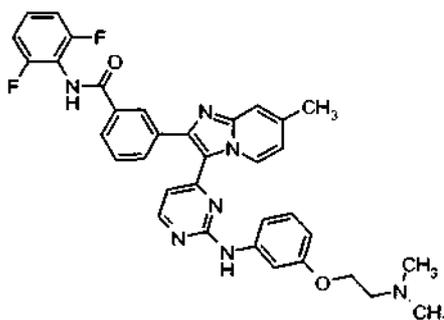
25

**Ejemplo 12: 3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,4,6-trifluorofenil)benzamida**

5 El compuesto del título (0,040 g, 0,064 mmol, 33% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con la siguiente excepción a destacar: se usó 2,4,6-trifluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,56 - 9,51 (m, 1H), 8,38 - 8,36 (m, 2H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 3H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H). MS (APCI+, *m/z*) 624 (M+1).

**10 Ejemplo 13: N-(2,4-difluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

15 El compuesto del título (0,0503 g, 0,0831 mmol, 76% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con la siguiente excepción a destacar: se usó 2,4-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,57 - 9,49 (m, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,83 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,34 (ddd, *J* = 10,6, 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H). MS (M+H, ES+) 606.

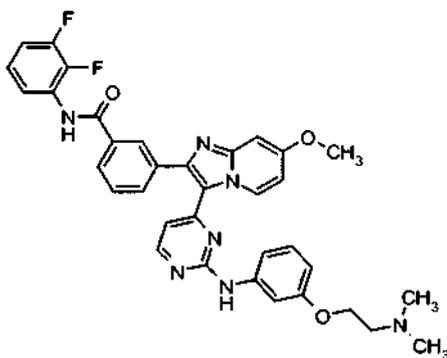
**20 Ejemplo 14: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

El compuesto del título (0,060 g, 0,097 mmol, 60% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- 5 a) se usó 4-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 3, etapa B;  
b) se usó 2,6-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 9, etapa B.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,46 - 9,44 (m, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 2H), 8,05 - 8,03 (m, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,49 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 5H), 6,95 - 6,93 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (s, 6H). MS (ES+, *m/z*) 620 (M+1).

10 **Ejemplo 15: *N*-(2,3-difluorofenil)-3-[3-{2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil}-(metiloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

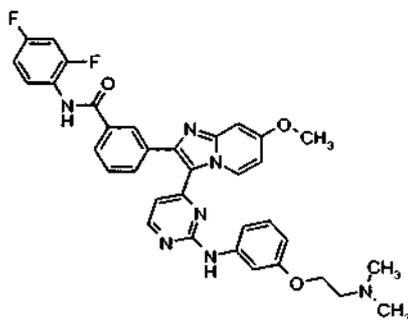


El compuesto del título (0,11 g, 0,17 mmol, 100% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- 15 a) se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 3, etapa B;  
b) se usó 2,3-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 9, etapa B.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,48 - 9,43 (m, 1H), 8,31 - 8,27 (m, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 5H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 2H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H). MS (ES+, *m/z*) 636 (M+1).

**Ejemplo 16: *N*-(2,4-difluorofenil)-2-[3-{2-[[3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil}-7-(metiloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**



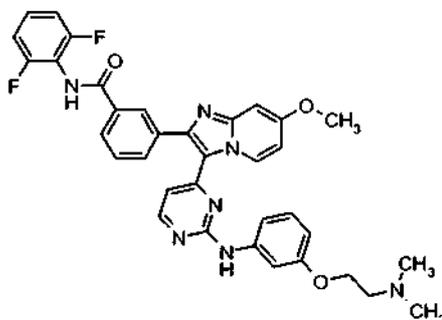
25 El compuesto del título (0,088 g, 0,14 mmol, 88% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 3, etapa B;  
b) se usó 2,4-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 9, etapa B.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,49 - 9,43 (m, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 2H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,20 - 7,07 (m,

3H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 6,56 - 6,52 (m, 2H), 3,95 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,55 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 2,15 (s, 6H). MS (ES+,  $m/z$ ) 636 (M+1).

**Ejemplo 17: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]-7-(metiloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**



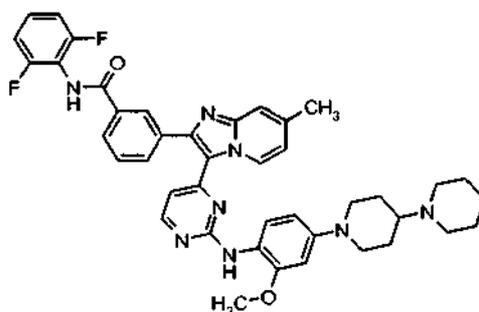
5

El compuesto del título (0,042 g, 0,066 mmol, 42% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- 10 a) se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 3, etapa B;  
 b) se usó 2,6-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 9, etapa B.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,50 - 9,45 (m, 1H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,61 (t ap,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,50 (t ap,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 5H), 6,78 (dd,  $J = 7,7, 2,6$  Hz, 1H), 6,59 - 6,52 (m, 2H), 3,97 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,57 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2H), 2,16 (s, 6H). MS (ES+,  $m/z$ ) 636 (M+1).

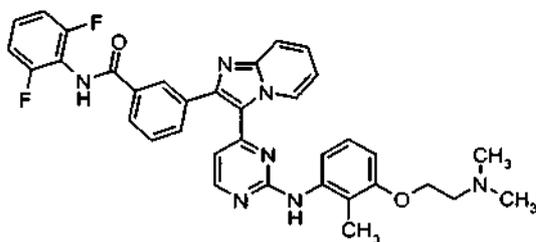
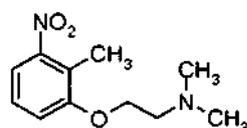
15 **Ejemplo 18: 3-[3-(2-{[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida**



El compuesto del título (0,10 g, 0,14 mmol, 88% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- 20 a) se usó 4-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 3, etapa B;  
 b) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-{[2-(dimetilamino)etil]-oxi}anilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 9, etapa A.  
 c) se usó 2,6-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en la etapa perfilada en el Ejemplo 9, etapa B.

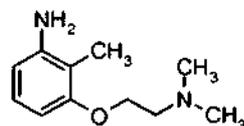
25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,82 - 6,79 (m, 1H), 6,66 - 6,64 (m, 1H), 6,48 - 6,45 (m, 1H), 6,40 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,31 (m, 8H). MS (ES+,  $m/z$ ) 729 (M+1).

**Ejemplo 19: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida****Etapa A: Dimetil{2-[(2-metil-3-nitrofenil)oxi]etil}amina**

5

A una suspensión que contiene 5,0 g (33 mmol) de 2-metil-3-nitrofenol, 9,4 g (65,2 mmol) de hidrocloreto de (2-cloroetil)dimetilamina, 9,0 g (65,3 mmol) de  $K_2CO_3$ , y 100 ml de  $H_2O$  se añadieron 100 ml de butanol y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se filtraron. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice para obtener 7,4 g (100%) de dimetil{2-[(2-metil-3-nitrofenil)oxi]etil}amina en forma de un aceite de color pardo. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,29-7,42 (m, 3H), 4,11 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,66 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 6H). MS (ESI $^+$ )  $m/z$  225 [M+H].

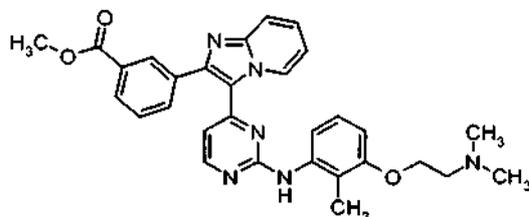
10

**Etapa B: 2-[(3-Amino-2-metilfenil)oxi]etil}dimetilamina**

15

A una suspensión que contiene 7,4 g (33 mmol) de {2-[(2-metil-3-nitrofenil)oxi]etil}amina y 60 ml de EtOH se añadieron 700 mg de Pd al 10% sobre carbono. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de  $H_2$  a 276-345 kPa durante 4 h y a continuación se filtró a través de Celita. Los disolventes se retiraron a presión reducida para obtener 6,3 g (98%) de 2-[(3-amino-2-metilfenil)oxi]etil}dimetilamina en forma de un aceite oscuro. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  6,79 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 6,25 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 6,17 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,76 (s a, 2 H), 3,94 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,61 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 1,89 (s, 3 H).

20

**Etapa C: 3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo**

25

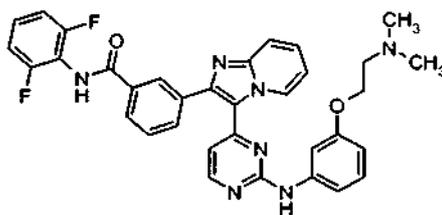
Un vial de microondas se cargó con 3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo (Ejemplo Intermedio 3) (1,75 g, 4,79 mmol), {2-[(3-amino-2-metilfenil)oxi]etil}metilamina (863 mg, 4,79 mmol), iPrOH (10 ml) y 1 gota de HCl, y la mezcla de reacción se agitó en un reactor de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con DCM y se inactivó con  $NaHCO_3$  saturado. Los extractos orgánicos se separaron, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se retiró el disolvente. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener 1,70 g (68% de rendimiento) del compuesto del título. MS (APCI $^+$ )  $m/z$  523 [M+H].

30

**Etapa D: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

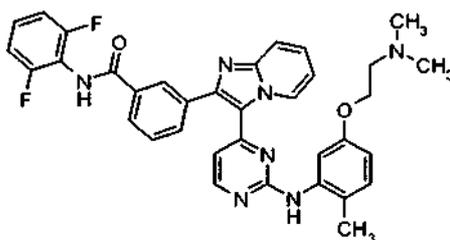
5 A una solución de 3-(3-{2-[(2-dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoato de metilo (60,0 mg, 0,115 mmol) y 2,6-difluoroanilina (0,0350 ml, 0,345 mmol) en THF (5 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (0,46 ml, 0,460 mmol, solución 1,0 M en THF), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a ta. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se diluyó con DCM, y se separó la fase orgánica. Se retiró disolvente y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener 70 mg (98% de rendimiento) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1 H), 9,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, 2 H), 7,12 - 7,28 (m, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 3 H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, 2 H), 6,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,07 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 2,66 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 2,22 (s, 6 H), 2,07 (s, 3 H). MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 620 [M+H].

**Ejemplo 20: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(3-{2-[(2-dimetilamino)etil]oxi}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

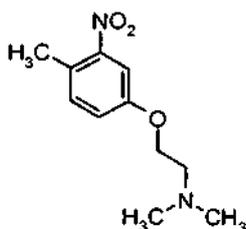


15 En un vial de microondas de 5 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,150 g, 0,325 mmol) e hidrocloreto de 3-{2-(dimetilamino)etil}oxi}anilina (documento de Publicación de Patente PCT N° WO2004/087652) (0,63 g, 0,29 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió HCl concentrado (5 gotas). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. El producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (0,047 g, 26%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,51 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,26 - 8,47 (m, 2 H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,31 - 7,44 (m, 1 H), 7,11 - 7,29 (m, 4 H), 7,08 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 3,94 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 2,55 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 2,14 (s, 6 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 606.

25 **Ejemplo 21: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-{2-[(2-dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**



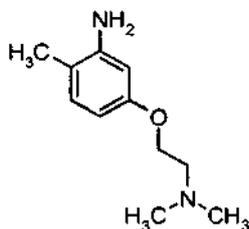
*Etapa A: N,N*-dimetil-2-[(4-metil-3-nitrofenil)oxi]etanamina



30 Se añadieron 4-metil-3-nitrofenol (2,0 g, 13 mmol), hidrocloreto de 1-cloro-2-dimetilaminoetano (3,8 g, 26 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,4 g, 39 mmol) a 2-butanona (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h después de lo cual el análisis por TLC reveló el consumo del fenol de partida. La reacción se enfrió, se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron, y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 89% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,34 (s, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 2,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,09 (t, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,10

(dd,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 1 H), 7,22 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,53 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H).

Etapa B: 5-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilnilina

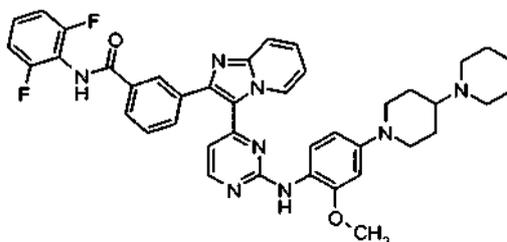


5 Se transfirieron paladio sobre carbono (10% en peso, 300 mg) y *N,N*-dimetil-2-[[4-metil-3-nitrofenil]oxi]etanamina (2,6 g, 12 mmol), disueltos en EtOH (40 ml), a un recipiente Fischer-Porter. El recipiente se evacuó dos veces y se llenó de nuevo con  $N_2$ . Se liberó la presión de  $N_2$  y el recipiente se mantuvo a una presión de  $H_2$  de 414 kPa durante 12 h. Se liberó la presión de  $H_2$ , y la mezcla de la reacción se filtró a través de celita, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 95% de rendimiento). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 2,09 (s, 3 H), 2,32 (s, 6 H), 2,69 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 3,58 (s a, 2 H), 4,01 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 6,27 - 6,31 (m, 2 H), 6,90 - 6,95 (m, 1 H).

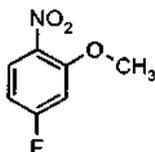
*N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[[5-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il})benzamida

15 El compuesto del título (0,0812 g, 0,131 mmol, 45%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 20 con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilnilina en lugar de hidrocloreto de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 10,22 (s, 1 H), 9,40 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,22 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,82 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,60 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 2 H), 7,17 (dt,  $J = 16,8, 8,4$  Hz, 4 H), 6,92 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 6,70 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 6,49 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 3,96 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 2,54 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,13 (s, 6 H). MS (M+H, ES+) 620.

20 **Ejemplo 22: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida**



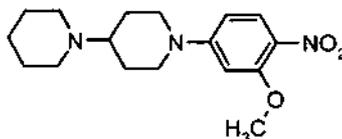
Etapa A: 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter



25 A 2-nitro-5-fluoro-fenol (56,0 g, 357 mmol) y yodometano (24,5 ml, 393 mmol) en DMF (200 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (54,2 g, 393 mmol). Se produjo un burbujeo considerable. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió en  $H_2O$  (800 ml) y la fase de  $H_2O$  se lavó con éter dietílico (3 x 200 ml). Los lavados de éter se combinaron y se lavaron con  $H_2O$  (2 x 400 ml). La fase de éter se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título (56,0 g, 327 mmol, 92%) en forma de un sólido de color amarillo.

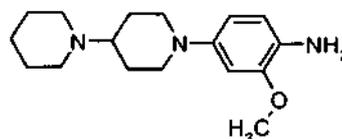
30 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,96-7,90 (m, 1H), 6,79-6,67 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

## Etapa B: 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina



5 A 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter (26,0 g, 152 mmol), 1,4'-bipiperidina (25,5 g, 152 mmol) y  $K_2CO_3$  (22,9 g, 166 mmol) se añadió DMSO (260 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se vertió en  $H_2O$  (1000 ml) y la solución de  $H_2O$  se lavó con EtOAc (2 x 500 ml). Los lavados de EtOAc se combinaron y se lavaron con  $H_2O$  (2 x 500 ml). La fase de éter se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título (47,9 g, 150 mmol, 99%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 9,5 y 2,6 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 5H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 8H), 1,48-1,40 (m, 2H).

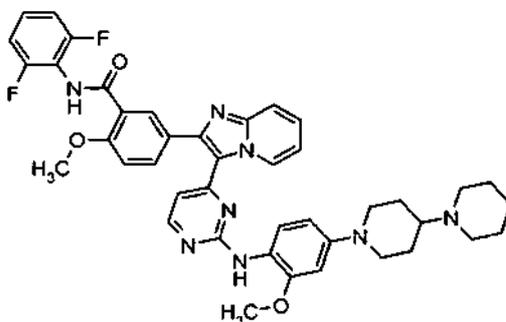
## 10 Etapa C: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina



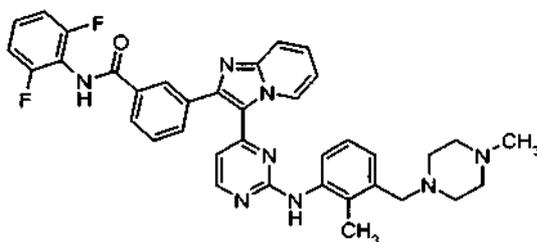
15 A 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina (47,9 g, 150 mmol) y hexahidrato de cloruro de níquel (II) (17,8 g, 75,0 mmol) en MeOH (600 ml) y THF (300 ml) enfriados a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (~30 g, ~750 mmol) a una velocidad tal que controlara la formación de espuma que se produjo. Se añadió NaBH<sub>4</sub> hasta que desapareció el color amarillo de la espuma (TLC confirma el consumo del material de partida). La mezcla se sometió a evaporación rotatoria y se puso en alto vacío durante una noche. Se añadió EtOAc (1000 ml) al sólido y la suspensión se agitó durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celita, aclarando con una cantidad abundante de EtOAc. El filtrado se lavó con NaOH 0,1 N (2 x 1000 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título (38,3 g, 133 mmol, 89%) en forma de un sólido de color rosa. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,45 (m, 4H), 2,61-2,47 (m, 6H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,90-1,63 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 4H), 1,45-1,36 (m, 2H).

## Etapa D: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

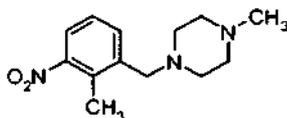
25 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (14,2 g, 30,7 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (8,89 g, 30,7 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (142 ml) en un matraz de presión de vidrio de fondo redondo de 350 ml se añadió HCl concentrado (7,7 ml, 92,1 mmol). El matraz se cerró herméticamente y a continuación se colocó en un baño de aceite a 85 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, se añadió metóxido sódico 0,5 M en MeOH (245 ml, 122,5 mmol). El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en DCM. Se añadió gel de sílice (100 g) y el disolvente se retiró en el rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se repartieron en dos porciones iguales y se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en el rotavapor para obtener 19,0 g de una espuma. La espuma se disuelve en DCM (200 ml) con calentamiento. Se añade dietil éter (500 ml) y precipita un sólido de color amarillo. La solución se mantuvo en reposo durante 1 h. El sólido de color amarillo (17,2 g, 24,1 mmol, 78%) se recogió por filtración al vacío y se lavó con éter dietílico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 3,79 (s, 3H) 3,73 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,49-2,27 (m, 5H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,56-1,36 (m, 8H). MS (ESI) *m/z* = 715 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23: 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida**

5 Se calentaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,14 g, 0,28 mmol), 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) (0,074 g, 0,25 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico (0,12 g, 0,68 mmol) en iPrOH (5 ml) a 180 °C durante 10 min. La reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por  
10 cromatografía ultrarrápida seguido de trituración con éter dietílico proporcionaron el compuesto del título (0,099 g, 0,13 mmol, 53%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 1,46 (s, 4 H), 1,49 - 1,58 (m, 2 H), 1,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,62 (t, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 3,72 (d, *J* = 11,9 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,41 - 6,52 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,13 - 8,21 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,34 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 745.

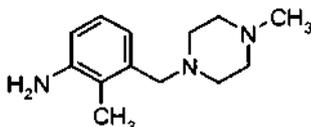
**Ejemplo 24: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

Etapa A: 1-metil-4-[(2-metil-3-nitrofenil)metil]piperazina



20 Se disolvió 2-metil-3-nitrobenzaldehído (*J. Org. Chem.* 1981, 46, 1752-1755) (1,0 g, 6,1 mmol) en DCE y se añadieron N-metilpiperazina y HOAc seguido de triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se agitó a ta durante 1 h y a continuación se interrumpió con una solución al 5% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se extrajo (3 x) con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (1,6 g, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 2,16 - 2,42 (m, 11 H), 2,10 (s, 3 H).

25 Etapa B: 2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]anilina

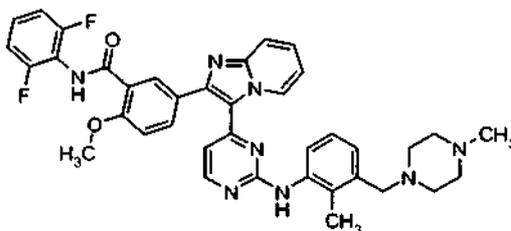


El compuesto del título de la etapa B se preparó a partir de 1-metil-4-[(2-metil-3-nitrofenil)metil]-piperazina de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis de 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2 H), 3,28 (s, 2H), 2,14 - 2,40 (m, 8H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

5 **Etapa C:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-{2-[(5-{[2-(dimetilamino)etil]oxi}-2-metilfenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)]benzamida

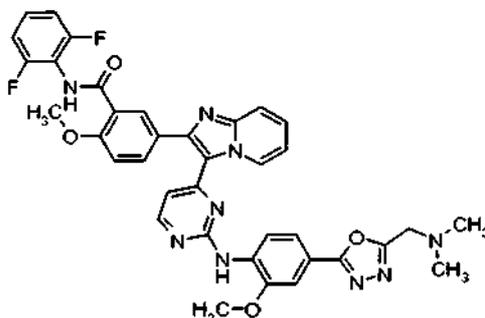
En un vial de 10 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,150 g, 0,325 mmol) y 2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]anilina (0,107 g, 0,487 mmol) en 1,1,1-trifluoroetanol (2 ml) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano (0,162 ml, 0,650 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a ta, se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con DCM (2 x) y EtOAc (1x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (0,086 g, 41%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 9,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,65 (m, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,27 - 7,51 (m, 3 H), 7,02 - 7,27 (m, 4 H), 6,83 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,41 (s, 2 H), 2,12 - 2,41 (m, 11 H), 2,09 (s, 3 H). MS (M+H, ES+) 645.

**Ejemplo 25:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-{2-[(2-metil-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

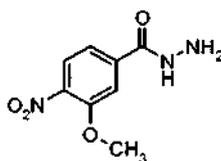


20 El compuesto del título (0,0356 g, 0,052 mmol, 17%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 24, con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,23 - 7,47 (m, 4 H), 7,03 - 7,23 (m, 4 H), 6,71 - 6,89 (m, 1 H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,41 (s, 2 H), 1,99 - 2,42 (m, 14 H). MS (M+H, ES+) 675.

**Ejemplo 26:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-{2-[(4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida



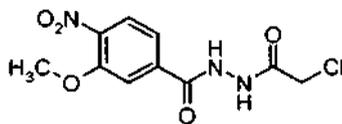
**Etapa A:** 3-(metiloxi)-4-nitrobenzohidrazida



30 A 3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (5,16 g, 24,5 mmol) en EtOH (250 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (5,95 ml, 122 mmol) en una porción. La reacción se calentó a 80 °C durante una noche y se concentró tras

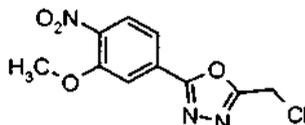
comprobar por TLC que se había completado. El residuo se recogió en EtOAc, se calentó y se filtró en caliente. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (3,65 g, 17,3 mmol, 71%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 4,60 (s a, 2 H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 10,05 (s a, 1 H).

5 *Etapa B: N'-(cloroacetil)-3-(metiloxi)-4-nitrobenzohidrazida*



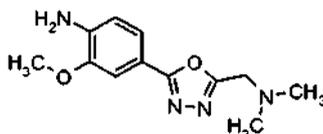
10 A 3-(metiloxi)-4-nitrobenzohidrazida (3,65 g, 17,3 mmol) en EtOAc (150 ml) se añadió cloruro de cloroacetilo (1,50 ml, 18,8 mmol). La reacción se agitó al aire libre durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (3,17 g, 11,0 mmol, 64%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,98 (s, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 7,56 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 10,48 - 10,54 (m, 1 H), 10,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H).

*Etapa C: 2-(clorometil)-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,3,4-oxadiazol*



15 Se calentaron *N*-(cloroacetil)-3-(metiloxi)-4-nitrobenzohidrazida (1,00 g, 3,48 mmol) y reactivo de Burgess (0,994 g, 4,17 mmol) en THF (15 ml) a 120 °C durante 20 minutos en un microondas. Se comprobó por TLC que la reacción se había completado. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,802 g, 2,93 mmol, 85%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,04 (s, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 7,72 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

*Etapa D: 4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-(metiloxi)anilina*



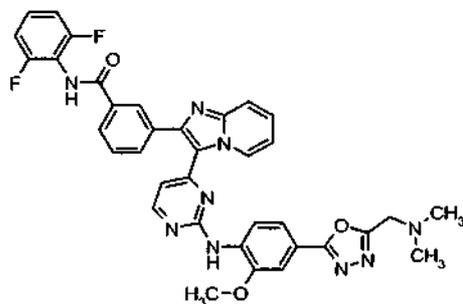
20 A 2-(clorometil)-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,3,4-oxadiazol (0,399 g, 1,48 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió dimetilamina (1,87 ml, 40% en peso en H<sub>2</sub>O, 14,8 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (20 ml) y se añadió Pd sobre carbono en una porción. La mezcla se agitó a ta en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) hasta comprobar por TLC que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de Celita® y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (0,326 g, 1,32 mmol, 89% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,18 - 2,23 (m, 6 H), 3,67 - 3,72 (m, 2 H), 3,76 - 3,82 (m, 3 H), 5,47 - 5,56 (m, 2 H), 6,64 - 6,72 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (dt, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1 H).

30 *Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida*

35 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,12 g, 0,25 mmol) y 4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-(metiloxi)anilina (0,069 g, 0,28 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió HCl (0,050 ml, 4 M en dioxano, 0,20 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante 48 horas. La purificación por cromatografía ultrarrápida seguido de trituración con éter dietílico proporcionó el compuesto del título (0,089 g, 0,12 mmol, 51%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,23 (s, 6 H), 3,76 (s, 2 H), 3,96 (d, *J* = 4,6 Hz, 6 H), 6,76 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,69 (s a, 1 H), 9,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 704.

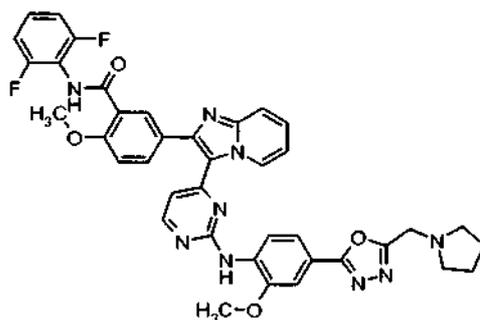
40

**Ejemplo 27: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

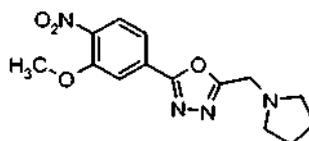


5 El compuesto del título (0,10 g, 0,15 mmol, 58%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 26, con la siguiente excepción a destacar: se usó 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) en lugar del Ejemplo Intermedio 2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,24 (s, 6 H), 3,76 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 6,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,61 (m, 3 H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,29 - 8,36 (m, 2 H), 8,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,68 (s a, 1 H), 9,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 10,17 (s a, 1 H). MS (M+H, ES+) 674.

**Ejemplo 28: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-[2-(2-(metiloxi)-4-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

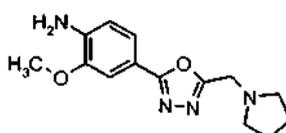


*Etapas A: 2-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol*



15 A 2-(clorometil)-5-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,3,4-oxadiazol (Ejemplo 26, etapa C) (1,01 g, 3,75 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió pirrolidina (0,800 ml, 9,58 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. Tras comprobar por TLC que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se trató con BOC anhídrido (0,371 g, 1,69 mmol) y se enfrió a 0 °C. La mezcla se trató con TEA (0,279 ml, 2,00 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa A (1,13 g, 3,70 mmol, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,64 - 1,72 (m, 4 H), 2,56 (s a, 4 H), 3,92 - 3,96 (m, 2 H), 3,98 - 4,02 (m, 3 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,79 (s a, 1 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H).

*Etapas B: 2-(metiloxi)-4-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]anilina*

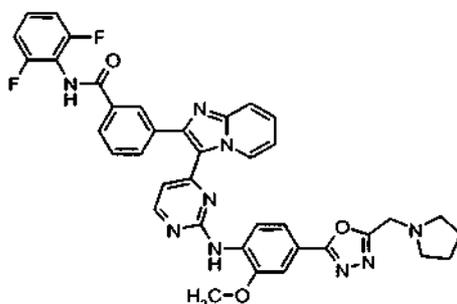


Una mezcla de 2-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol (1,13 g, 3,70 mmol) y platino sobre carbono (sulfurado) en EtOAc (25 ml) se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celita® y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa B (0,26 g, 0,93 mmol, 25%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,62 - 1,71 (m, 4 H), 2,48 - 2,57 (m, 4 H), 3,76 - 3,85 (m, 5 H), 5,51 (s a, 2 H), 6,64 - 6,71 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,29 (dt, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1 H).

**Etapa C:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-{3-[2-({2-(metiloxi)-4-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}benzamida

El compuesto del título (0,06 g, 0,08 mmol, 30%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 26, con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(metiloxi)-4-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]anilina en lugar de 4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-(metiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,68 (s a, 4 H), 2,55 (s a, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 3,96 (d, *J* = 5,3 Hz, 6 H), 6,76 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 9,75 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 730.

**Ejemplo 29:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-({2-(metiloxi)-4-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]}fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}benzamida

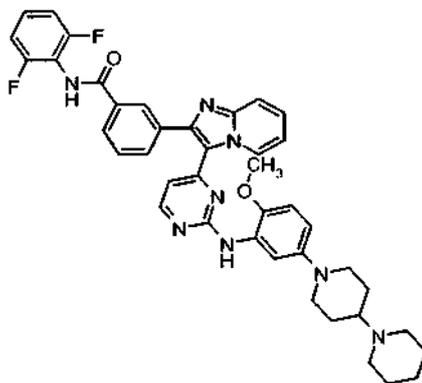


El compuesto del título (0,04 g, 0,06 mmol, 23%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 26, con las siguientes excepciones a destacar:

- 20 a) se usó 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) en lugar del Ejemplo Intermedio 2;  
 b) se usó 2-(metiloxi)-4-[5-(1-pirrolidinilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]anilina en lugar de 4-{5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-2-(metiloxi)anilina.

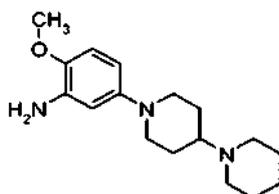
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,68 (s a, 4 H), 2,55 (s a, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 3,96 (d, *J* = 5,3 Hz, 6 H), 6,76 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,45 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 9,75 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 700.

**Ejemplo 30:** 3-[3-(2-([5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



30

## Etapa A: 5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina



5 A 4-bromo-2-nitroanisol (2,02 g, 8,72 mmol) y 1,4'-bipiperidina (3,49 g, 20,7 mmol) en dioxano (80 ml) se añadieron secuencialmente carbonato de cesio (6,74 g, 20,7 mmol), acetato de paladio (II) (0,196 g, 0,870 mmol) y di-terc-butilfosfina-bifenilo (0,527 g, 1,77 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas, se filtró a través de Celita®, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se añadió Pd sobre carbono en una porción. La mezcla se agitó a ta en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) hasta que se comprobó por TLC que la reacción se había completado. La reacción se filtró a través de Celita® y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (0,667 g, 2,31 mmol, 26% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 - 1,40 (m, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 6 H), 1,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,41 - 2,47 (m, 6 H), 3,43 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,52 (s, 2 H), 6,06 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,28 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H).

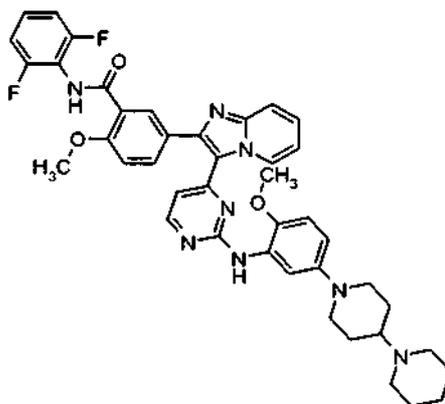
## Etapa B: 3-[3-(2-[[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

15 El compuesto del título (0,05 g, 0,06 mmol, 25%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 26, con las siguientes excepciones a destacar:

a) se usó 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) en lugar del Ejemplo Intermedio 2;

20 b) se usó 5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina en lugar de 4-[5-[(dimetilamino)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(metiloxi)anilina.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,28 - 1,37 (m, 2 H), 1,37 - 1,49 (m, 5 H), 1,58 - 1,69 (m, 2 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 2,37 (s, 6 H), 3,39 - 3,50 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,88 - 6,95 (m, 1 H), 6,99 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,30 - 9,36 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 715.

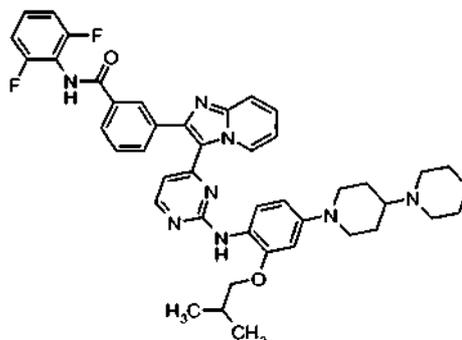
**Ejemplo 31: 5-[3-(2-[[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida**

30 Etapa A: 5-[3-(2-[[5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida

35 El compuesto del título (0,079 g, 0,10 mmol, 43%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 23 con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina en lugar de 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (s, 2 H), 1,42 (s, 6 H), 1,64 (s, 2 H), 2,19 (s, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 3,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,57 - 6,65 (m, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 2 H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H),

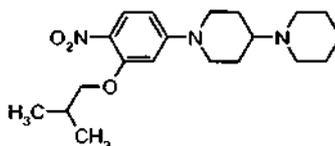
7,62 (s, 1 H), 7,69 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 8,29 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 9,29 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 9,74 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 745.

**Ejemplo 32: 3-{3-[2-({4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(2-metilpropil)oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**



5

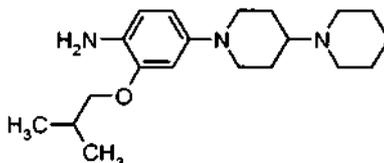
*Etapa A: 1'-{3-[(2-metilpropil)oxi]-4-nitrofenil}-1,4'-bipiperidina*



El compuesto del título de la etapa A (4 g, 11 mmol, 68%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22, etapas A-B, con la siguiente excepción a destacar: se usó bromuro de isobutilo en lugar de yodometano en la etapa descrita en el Ejemplo 22, Etapa A.

10

*Etapa B: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(2-metilpropil)oxi]anilina*



Una mezcla de 1'-{3-[(2-metilpropil)oxi]-4-nitrofenil}-1,4'-bipiperidina (4,00 g, 11,1 mmol) y níquel Raney (0,500 g) en EtOAc se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celita®, se concentró y se recristalizó en EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 4,20 mmol, 39%). MS (M+H) 332.

15

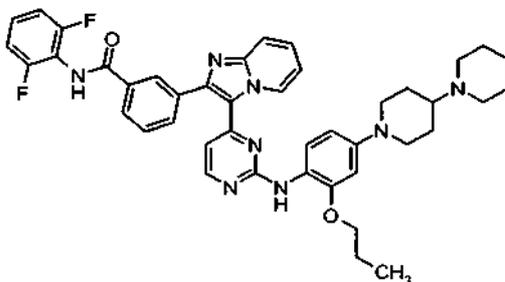
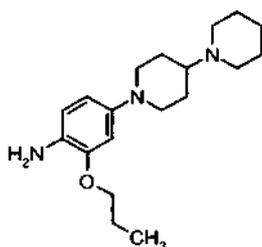
*Etapa C: 3-{3-[2-({4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(2-metilpropil)oxi]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-(2,6-difluorofenil)benzamida*

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,12 g, 0,25 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(2-metilpropil)oxi]anilina (0,081 g, 0,24 mmol) en iPrOH anhidro (3 ml) se añadió HCl (2 gotas, 37% en peso en H<sub>2</sub>O). La reacción se calentó a 170 °C durante 33 min en un microondas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> semisaturado, se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida seguido de HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0,07 g, 0,09 mmol, 36%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,78 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6 H), 1,33 - 1,42 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 1,54 (d,  $J = 11,7$  Hz, 3 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 2,31 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 3,75 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3 H), 6,41 - 6,50 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 6,87 - 6,98 (m, 1 H), 7,20 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,29 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,59 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,71 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,31 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H), 10,23 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 757.

20

25

30

**Ejemplo 33: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida****Etapa A: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)anilina**

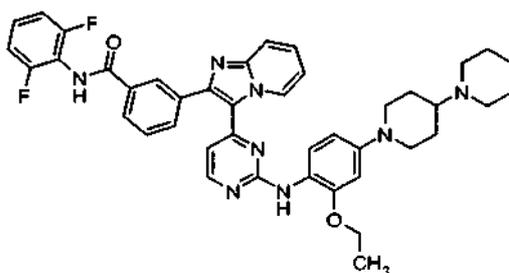
5

El compuesto del título de la etapa A (3,1 g, 9,8 mmol, 96% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 32, etapas A-B, con la siguiente excepción a destacar: se usó bromuro de n-propilo en lugar de bromuro de isobutilo en el Ejemplo 32, etapa A. MS (M+H) 318.

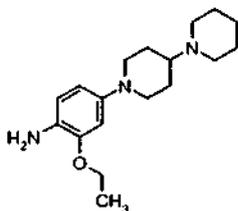
**Etapa B: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

En un vial de microondas de 5 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,200 g, 0,433 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)anilina (0,137 g, 0,433 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió HCl concentrado (3 gotas). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 165 °C durante 30 min. La reacción se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, se adsorbió sobre gel de sílice, y se sometió a cromatografía ultrarrápida. A continuación el producto se trituro con éter dietílico para obtener el compuesto del título (0,184 g, 58%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 9,18 - 9,41 (m, 1 H), 8,24 - 8,47 (m, 2 H), 8,18 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 - 7,48 (m, 3 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,83 - 7,01 (m, 1 H), 6,63 (s a, 1 H), 6,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,69 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,60 (t, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 2,36-2,52 (m, 4 H), 2,22 - 2,36 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 1,14 - 1,66 (m, 10 H), 0,66 - 0,88 (m, 3 H). MS (M+H) 743.

20

**Ejemplo 34: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(etiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

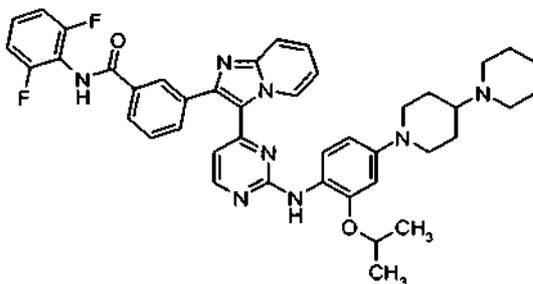
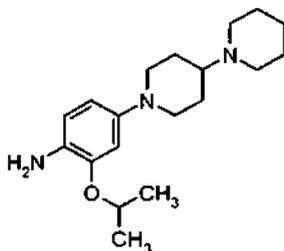
25

*Etapa A: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(etiloxi)anilina*

5 El compuesto del título de la etapa A (3,2 g, 10,6 mmol, 92% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis de 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(2-metilpropil)oxi]anilina (Ejemplo 32, etapas A-B) con la siguiente excepción a destacar: se usó yoduro de etilo en lugar de bromuro de isobutilo en el Ejemplo 32, etapa A. MS (M+H) 304.

*Etapa B: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(etiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)benzamida*

10 El compuesto del título (0,184 g, 0,252 mmol, 58%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 33, etapa B, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(etiloxi)anilina en lugar de 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,24 (s, 1 H), 9,29 - 9,47 (m, 1 H), 8,35 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 3 H), 7,13 - 7,30 (m, 2 H), 6,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,35 - 6,55 (m, 2 H), 4,05 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,71 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,44 (s a, 4 H), 2,21 - 2,37 (m, 1 H), 1,69 - 1,85 (m, 2 H), 1,30 - 1,64 (m, 8 H), 1,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H). MS (M+H) 729.

**Ejemplo 35: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**20 *Etapa A: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(1-metiletil)oxi]anilina*

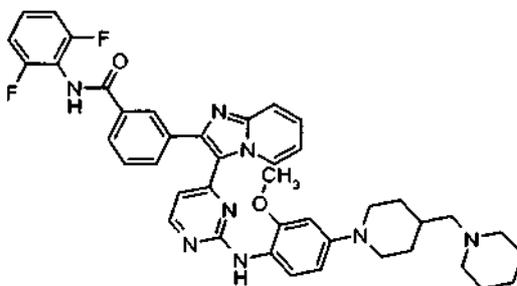
El compuesto del título de la etapa A (1,8 g, 5,7 mmol, 56% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 32, etapas A-B con la siguiente excepción a destacar: se usó bromuro de isopropilo en lugar de bromuro de isobutilo en el Ejemplo 32, etapa A. MS (M+H) 318.

25 *Etapa B: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(1-metiletil)oxi]fenil]amino]-4-pirimidinil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)benzamida*

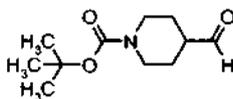
El compuesto del título (0,134 g, 0,180 mmol, 42%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 33, etapa B con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-[(1-metiletil)oxi]anilina en lugar de 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23

(s, 1H), 9,24 - 9,48 (m, 1 H), 8,16 - 8,43 (m, 3 H), 8,04 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,59 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,31 - 7,53 (m, 3 H), 7,20 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 6,96 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 6,65 (s a, 1 H), 6,36 - 6,55 (m, 2 H), 4,41 - 4,80 (m, 1 H), 3,69 (d,  $J = 11,9$  Hz, 2 H), 2,61 (t,  $J = 11,7$  Hz, 2 H), 2,45 (s a, 4 H), 2,22 - 2,38 (m, 1 H), 1,77 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2 H), 1,29 - 1,64 (m, 8 H), 1,18 (d,  $J = 5,9$  Hz, 6 H). MS (M+H) 743.

5 **Ejemplo 36: N-(2,6-difluorofenil)-3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

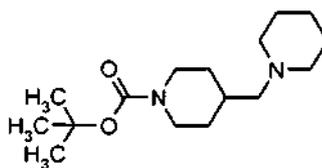


Etapa A: 4-formil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



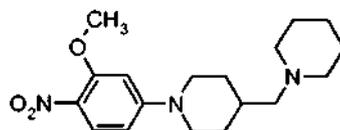
- 10 Se enfrió cloruro de oxalilo (18,5 ml, 2 M en DCM, 37,0 mmol) en DCM (230 ml) con un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota DMSO (5,15 ml, 72,6 mmol) mediante un embudo de adición y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota N-Boc-4-piperidinametanol en DCM (20 ml) mediante un embudo de adición y la reacción se agitó durante 15 min. A continuación se añadió gota a gota TEA (17,0 ml, 122 mmol) mediante un embudo de adición y la reacción se calentó a ta. La reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,36 g, 25,1 mmol, 100%, aproximadamente un 96% puro, usado sin purificación adicional). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 - 1,34 (m, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 3,78 (d,  $J = 13,2$  Hz, 2 H), 9,56 (s, 1 H).
- 15

Etapa B: 4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



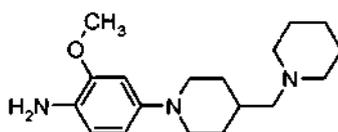
- 20 A 4-formil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,02 g, 4,78 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadieron secuencialmente HOAc (6,00 ml, 1 M en DCM, 6,00 mmol), piperidina (1,0 ml, 10,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,60 g, 7,55 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 horas y a continuación se añadieron HOAc (1,00 ml, 1 M en DCM, 1,00 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico. Cuando se comprobó por TLC que se había completado, la reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> saturado (150 ml) y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 4,43 mmol, 93%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,80 - 0,91 (m, 2 H), 1,29 - 1,35 (m, 11 H), 1,38 - 1,46 (m, 4 H), 1,59 (d,  $J = 10,6$  Hz, 3 H), 2,00 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 2,21 (s a, 4 H), 2,62 (s a, 2 H), 3,85 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2 H).
- 25

Etapa C: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-piperidinilmetil)piperidina



Se enfrió 4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,25 g, 4,43 mmol) en DCM (40 ml) con un baño de hielo/H<sub>2</sub>O. Se añadió gota a gota TFA (8,80 ml, 115 mmol) a través de una pipeta. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se interrumpió con NaOH 1 N (115 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La fase acuosa combinada se trató con NaOH 1 N, se extrajo con DCE/*iso*-propanol (4:1), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El material en bruto se añadió a 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter (Ejemplo 22, etapa A) (0,833 g, 4,87 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,992 g, 7,17 mmol) en DMSO (15 ml) y se agitó a ta durante una noche. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (tres veces), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,890 g, 2,66 mmol, 60% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,04 - 1,14 (m, 2 H), 1,30 - 1,41 (m, 2 H), 1,42 - 1,50 (m, 4 H), 1,72 - 1,83 (m, 3 H), 2,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,27 (s a, 4 H), 2,93 (td, *J* = 12,7, 2,2 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 4,00 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 6,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

*Etapa D: 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]anilina*



El compuesto del título (0,806 g, 2,65 mmol, 99%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 28, etapa B, con las siguientes excepciones a destacar:

a) se usó 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-piperidinil-metil)piperidina en lugar de 2-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-5-(1-pirrolidinil-metil)-1,3,4-oxadiazol;

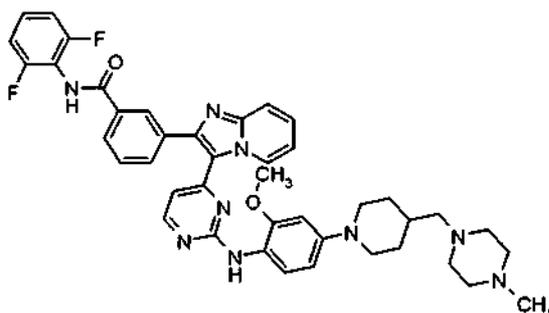
b) se usó Pd sobre carbono en lugar de platino sobre carbono (sulfurado) como catalizador de hidrogenación.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,34 - 1,45 (m, 4 H), 1,53 - 1,63 (m, 5 H), 1,85 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 2,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,33 (s a, 4 H), 2,58 (td, *J* = 12,0, 2,4 Hz, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 3 H), 3,50 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 6,43 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

*Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida*

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,11 g, 0,25 mmol) y 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]anilina (0,076 g, 0,25 mmol) en trifluoroetanol (1,5 ml) se añadió HCl (0,13 ml, 4 M en dioxano, 0,50 mmol). La reacción se calentó a 170 °C durante 80 min en un microondas. Cuando se comprobó por MS que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se inactivó con metóxido sódico (0,5 M en MeOH) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, seguido de HPLC preparativa, y recristalización en DCM/hexanos proporcionó el compuesto del título (0,082 g, 0,11 mmol, 46%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 - 1,26 (m, 2 H), 1,36 (s a, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 4 H), 1,63 (s a, 1 H), 1,77 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 2,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,27 (s, 4 H), 2,63 (t, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,67 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 6,40 - 6,51 (m, 2 H), 6,65 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,40 (s a, 1 H), 10,24 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 729.

**Ejemplo 37: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

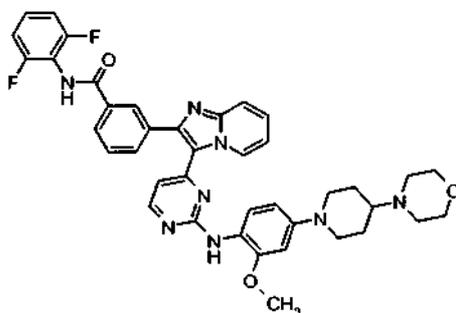


El compuesto del título (0,045 g, 0,060 mmol, 24% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36 con las siguientes excepciones a destacar:

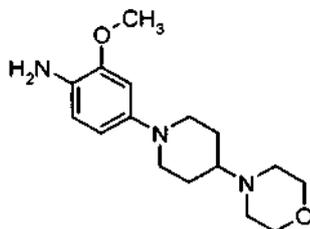
- 5 a) se usó *N*-metilpiperazina en lugar de piperidina en etapa B;  
 b) se usó EtOH en lugar de EtOAc en etapa D;  
 c) se usó 2-(metiloxi)-4-[4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]anilina en etapa E.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 - 1,27 (m, 3 H), 1,63 (d, *J* = 15,7 Hz, 2 H), 1,76 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,10 - 2,18 (m, 4 H), 2,27 - 2,39 (m, 6 H), 2,63 (t, *J* = 11,9 Hz, 3 H), 3,67 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,42 - 6,52 (m, 2 H), 6,65 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,45 (dd, *J* = 15,4, 7,0 Hz, 2 H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H).

**Ejemplo 38: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**



15 *Etapa A: 2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]anilina*

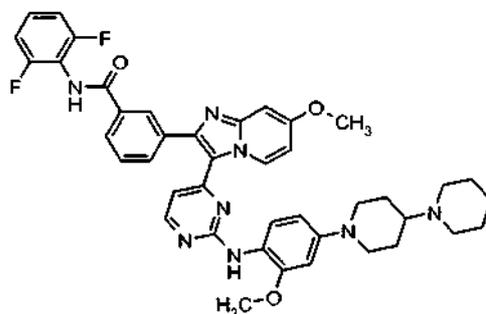


20 El compuesto del título (1,74 g, 5,97 mmol, 77% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 22, etapas A-C con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(4-piperidinil)morfolina en lugar de 1,4'-bipiperidina en el Ejemplo 22, etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,49-6,46 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 8,6 y 2,2 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,41 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,52-2,45 (m, bajo el pico de DMSO, 6H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,52-1,42 (m, 2H).

*Etapa B: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida*

25 Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (139 mg, 0,30 mmol), 2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]anilina (79 mg, 0,27 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (137 mg, 0,71 mmol) en *i*PrOH se calentó en un microondas a 180 °C durante 13,5 min. La mezcla se disolvió en DCM y se concentró sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener 129 mg (60%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,56-3,54 (M, 4H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, bajo el pico de DMSO, 4H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 717 [M+H]<sup>+</sup>.

30

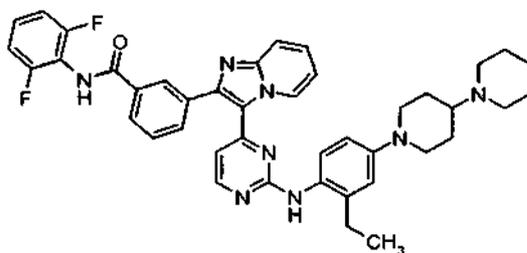
**Ejemplo 39: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxifenil)amino]-4-pirimidinil]-7-metiloxi)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

5 El compuesto del título (0,57 g, 0,76 mmol, 62% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 22 con las siguientes excepciones a destacar:

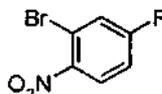
- a) se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 1, etapa C;
- b) se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH a 180 °C en condiciones de microondas en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C en el Ejemplo 22, etapa D.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 9,31 - 9,21 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 7,57 (t ap, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,65 - 6,59 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 3H), 2,34 - 2,26 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,56 - 1,30 (m, 8H). MS (ES+, *m/z*) 745 (M+1).

15 **Ejemplo 40: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-etilfenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

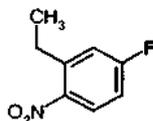


Etapa A: 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenceno



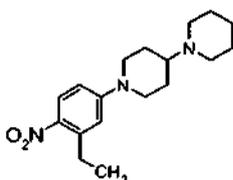
20 A una solución de 4-fluoroanilina (20 g, 180 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota *N*-bromosuccinimida (34 g, 180 mmol, en 60 ml de diclorometano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se lavó con sulfato sódico saturado, bicarbonato sódico saturado, y salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto del título (34 g, 154,5 mmol, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,12-7,21 (m, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,60, *J* = 2,40, 1H), (dd, *J* = 9,60, *J* = 6,40, 1H).

25 Etapa B: 2-etil-4-fluoro-1-nitrobenceno



Una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzato (21,8 g, 100 mmol), ácido etil borónico (7,5 g, 100 ml),  $K_2CO_3$  (40 g, 300 ml), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) (6 g) en dioxano (250 ml) y  $H_2O$  (80 ml) se lavó abundantemente con  $N_2$  y se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc y  $H_2O$  y se filtró a través de Celita®. La fase orgánica se separó, se concentró y la purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (4,1 g, 24,2 mmol, 24%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,30 (t,  $J = 7,78$ , 3H), 2,92 (c,  $J = 7,78$ , 2H), 7,01-7,11(m, 2H), 7,98 (dd,  $J = 8,53$  Hz,  $J = 5,53$  Hz, 1H).

Etapa C: 1'-(3-etil-4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidina

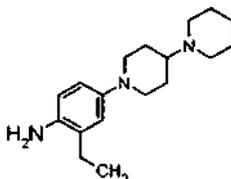


El compuesto del título de la etapa C (2,4 g, 7,56 mmol, 100%) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 22, etapa B, con las siguientes excepciones a destacar:

- se usó 2-etil-4-fluoro-1-nitrobenzato en lugar de 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter;
- la reacción se realizó a 40 °C en lugar de a ta.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,25 (t,  $J = 7,78$  Hz, 3H), 1,40-1,51, (m, 2H), 1,50-1,61 (m, 6H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 5H), 2,81-3,01 (m, 4H), 3,91-4,01 (m, 2H), 6,61-6,72 (m, 2H), 8,01 (d,  $J = 8,01$ , 1H).

Etapa D: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-etilanilina

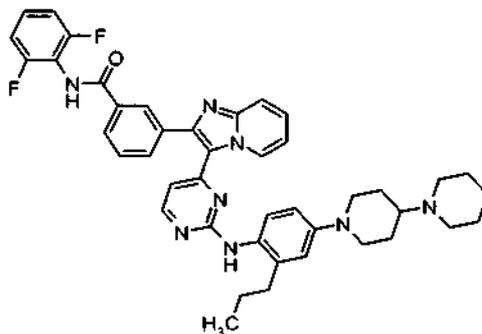


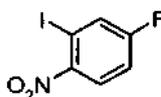
El compuesto del título de la etapa D (2,1 g, 7,3 mmol, 100%) se preparó a partir de 1'-(3-etil-4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 32, etapa B. MS (M+H) 288.

Etapa E: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-etilfenil]amino]-3-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

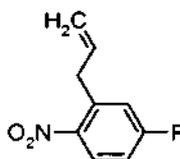
El compuesto del título (0,108 g, 0,151 mmol, 35%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 33, etapa B con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-etilanilina en lugar de 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(propiloxi)anilina. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 10,21 (s, 1 H), 9,16 - 9,43 (m, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,12 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,67 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,59 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,27 - 7,49 (m, 2 H), 7,18 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,10 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 6,71 - 6,93 (m, 3 H), 6,38 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 3,71 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 2,35 - 2,71 (m, 7 H), 1,69 - 1,88 (m, 2 H), 1,26 - 1,64 (m, 8 H), 1,04 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H). MS (M+H) 713.

**Ejemplo 41:** 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-propilfenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

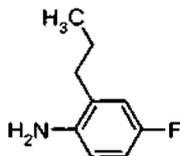


*Etapa A: 4-fluoro-2-yodo-1-nitrobenzeno*

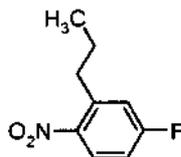
5 A una solución de 5-fluoro-2-nitroanilina (70,0 g, 448 mmol) en HCl (350 ml, 37% en agua) a 0 °C se añadió gota a gota nitrito sódico (32,2 g, 469 mmol, en 100 ml de agua). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se añadió gota a gota yoduro potásico (82,0 g, 490 mmol, en 100 ml H<sub>2</sub>O). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (98,6 g, 368 mmol, 83%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,15-7,23 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 3,50 Hz, *J* = 7,60 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,8 Hz, 1H).

*Etapa B: 4-fluoro-1-nitro-2-(2-propen-1-il)benzeno*

10 A 4-fluoro-2-yodo-1-nitrobenzeno (40,0 g, 150 mmol) en THF (200 ml) a -40 °C se añadió gota a gota cloruro de fenilmagnesio (80,0 ml, 2 M en THF, 161 mmol). La reacción se agitó durante 30 min seguido de la adición gota a gota de CuCN·2LiCl (26,0 g, 150 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante un período adicional de 30 min y a continuación se añadió bromuro de alilo (20,0 g, 161 mmol). La reacción se agitó a -40 °C durante 2 h y a continuación a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa B (11,0 g, 60,7 mmol, 42%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,70 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,08-5,71 (m, 2H), 6,87-6,02 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 2H), 7,95-8,05 (m, 1H).

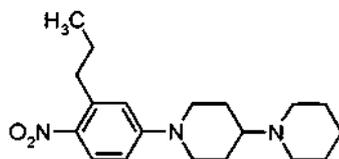
*Etapa C: 4-fluoro-2-propilanilina*

20 A 4-fluoro-1-nitro-2-(2-propen-1-il)benzeno (9,0 g, 50 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (2 g). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (345 kPa) a ta durante una noche. La solución se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa C (7,4 g, 48,3 mmol, 97%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,55-6,65 (m, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H).

*Etapa D: 4-fluoro-1-nitro-2-propilbenzeno*

30 A 4-fluoro-2-propilanilina (7,4 g, 48,3 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (42,0 g, 240 mmol) en 3 porciones a -10 °C. La reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con sulfito sódico saturado, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso y salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa D (4,50 g, 24,6 mmol, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,01 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,9 (t, *J* = 7,28, 2H), 7,01-7,12 (m, 2H), 7,95 (dd, *J* = 5,6 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1 H).

## Etapa E: 1'-(4-nitro-3-propilfenil)-1,4'-bipiperidina

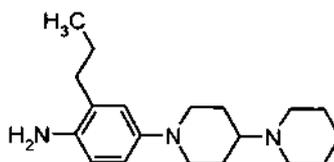


El compuesto del título de la etapa E (4,20 g, 12,7 mmol, 84%) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 22, etapa B con las siguientes excepciones a destacar:

- 5 a) se usó 4-fluoro-1-nitro-2-propilbenceno en lugar de 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter;  
b) la reacción se realizó a 40 °C en lugar de a ta.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,51-1,71 (m, 8H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,40-2,61 (m, 5H), 2,81-3,00 (m, 4H), 4,00-4,10 (m, 2H), 6,6 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,9 Hz, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H).

## 10 Etapa F: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-propilanilina

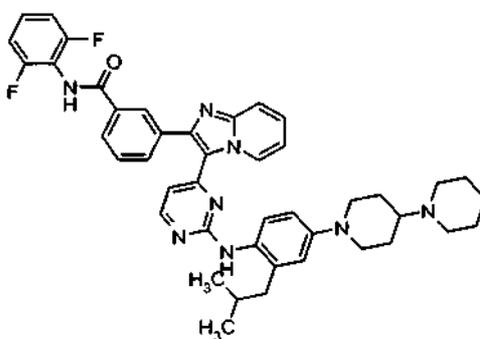


El compuesto del título de la etapa F (3,10 g, 10,3 mmol, 82%) se preparó a partir de 1'-(4-nitro-3-propilfenil)-1,4'-bipiperidina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 32, etapa B. MS (M+H) 302.

## 15 Etapa G: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-propilfenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

El compuesto del título (0,087 g, 0,12 mmol, 49%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-propilanilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 8 H), 1,76 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 2,39 - 2,44 (m, 4 H), 2,47 - 2,51 (m, 2 H), 2,61 (t, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,69 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 6,38 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,74-6,85 (m, 3 H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,39 (dd, *J* = 19,7, 8,2 Hz, 2 H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,28 (s a, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 9,27 (s a, 1 H), 10,21 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 727.

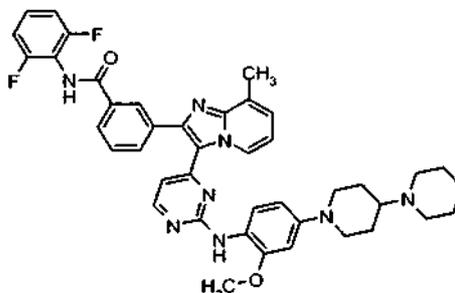
## 25 Ejemplo 42: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(2-metilpropil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida



El compuesto del título (0,092 g, 0,12 mmol, 50% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 41 con la siguiente excepción a destacar: se usó 3-bromo-2-metil-1-propeno en lugar de bromuro de alilo en el procedimiento perfilado en la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 (2 s, 6 H), 0,77 - 0,84 (m, 1 H), 1,29 - 1,38 (m, 2 H), 1,41 - 1,48 (m, 4 H), 1,49 - 1,54 (m, 1 H), 1,71 - 1,82 (m, 3 H), 2,31 (t, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 2,37 - 2,43 (m, 6 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 3,69 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 6,38 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,76 (s,

3 H), 7,12 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,59 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,67 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 9,27 (s a, 1 H), 10,21 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 742.

5 **Ejemplo 43: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

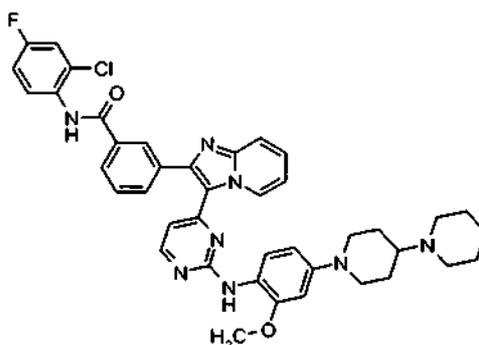


El compuesto del título (0,11 g, 0,14 mmol, 61% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- 10 a) se usó 3-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 3, etapa B.  
 b) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina en el Ejemplo 9, etapa A;  
 c) se usó 2,6-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en el Ejemplo 9, etapa B.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,29 - 9,23 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,61 (t ap,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,46 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 6,42 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,46 - 2,42 (m, 3H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,59 - 1,34 (m, 8H). MS (ES+, *m/z*) 729 (M+1).

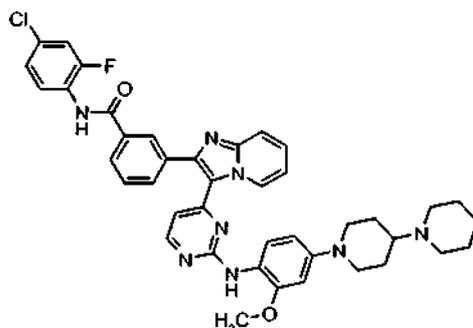
20 **Ejemplo 44: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2-cloro-4-fluorofenil)benzamida**



El compuesto del título (0,082 g, 0,11 mmol, 82% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- 25 a) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina en el Ejemplo 9, etapa A;  
 b) se usó 2-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en el Ejemplo 9, etapa B.

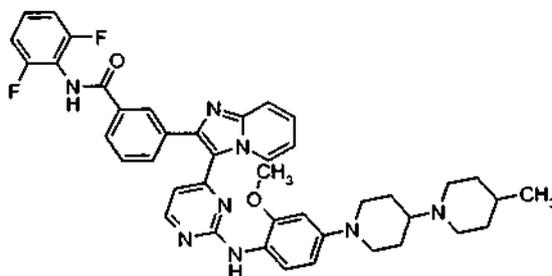
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 9,43 - 9,35 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 1H), 8,19 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 3H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 5H), 1,41 - 1,32 (m, 2H). MS (APCI+, *m/z*) 731 (M+1).

**Ejemplo 45: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(4-cloro-2-fluorofenil)benzamida**

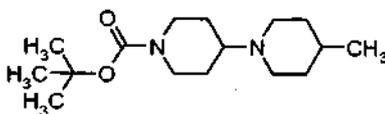
5 El compuesto del título (0,081 g, 0,11 mmol, 34% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

- (a) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina en el Ejemplo 9, etapa A;  
 (b) se usó 4-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en el Ejemplo 9, etapa B.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,29 (s, 1H), 9,43 - 9,34 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (m, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,68 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,48 - 6,43 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,60 - 1,42 (m, 5H), 1,41 - 1,34 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 731 (M+1).

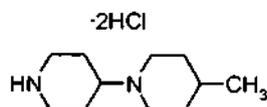
**Ejemplo 46: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

*Etapa A: 4-metil-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo*



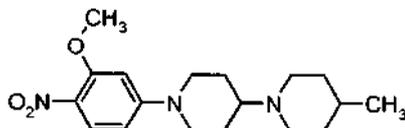
20 A una solución agitada, 1 h, a 0 °C de 4-metilpiperidina (15,0 g, 151 mmol), 1-boc-4-piperidona (30,1 g, 151 mmol) y HOAc (18,2 g, 303 mmol) en THF (100 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (64,2 g, 303 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La reacción se neutralizó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se ajustó el pH a 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La mezcla se diluyó con DCM y se separó. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (33,0 g, 117 mmol, 77%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,71-0,90 (m, 3H), 1,11-1,20 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 9H), 1,50-1,65 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,01-2,30 (m, 2H), 2,71-2,5  
 25 3,10 (m, 4H), 3,60-3,91 (m, 5H).

*Etapa B: dihidrocloruro de 4-metil-1,4'-bipiperidina*



Se calentó a reflujo 4-metil-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (33,0 g, 117 mmol) en HCl (60,0 ml, 4 M en MeOH, 240 mmol) a 60 °C durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se recogió en MeOH (100 ml), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (10,8 g, 42,5 mmol, 36%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 0,85 (d, *J* = 6,22 Hz, 3H), 1,22-1,41 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 4H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,91-3,11 (m, 4H), 3,40-3,61 (m, 5H).

Etapa C: 4-metil-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina

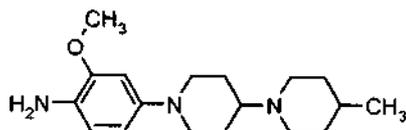


El compuesto del título de la etapa C (6,02 g, 18,1 mmol, 77%) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 22, etapa B, con las siguientes excepciones a destacar:

- 10 a) se usó 4-metil-1,4'-bipiperidina en lugar de 1,4'-bipiperidina;  
b) la reacción se realizó a 40 °C en lugar de a ta.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,91 (d, *J* = 9,3 Hz, 3H), 1,11-1,40 (m, 3H), 1,51-1,72 (m, 4H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,81-3,02 (m, 4H), 3,81-4,02 (m, 5H), 6,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

- 15 Etapa D: 4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina

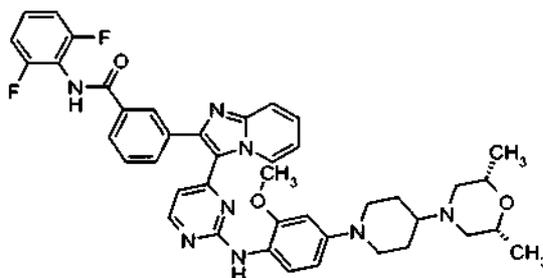


El compuesto del título de la etapa D (1,55 g, 5,1 mmol, 28%) se preparó a partir de 4-metil-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 32, etapa B. MS (M+H) 304.

- 20 Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-(2-[[4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)-fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

El compuesto del título (0,129 g, 0,18 mmol, 70%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,03 (m, 2 H), 1,25 (s a, 1 H), 1,45 - 1,57 (m, 4 H), 1,75 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 2,06 (t, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 2,25 - 2,37 (m, 1 H), 2,61 (t, *J* = 11,8 Hz, 2 H), 2,79 (d, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 3,70 (d, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 6,40 - 6,47 (m, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 3 H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, APCI+) 729.

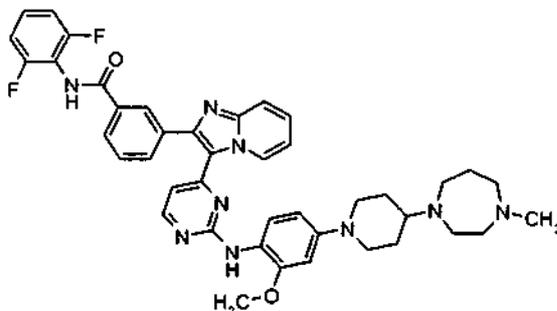
- 30 **Ejemplo 47:** N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(4-metil-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



- 35 El compuesto del título (0,11 g, 0,15 mmol, 59% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 46 con la siguiente excepción a destacar: se usó cis-2,6-dimetilmorfolina en lugar de 4-metilpiperidina en el procedimiento perfilado en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,97 - 1,03 (2 s, 6 H), 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,71 - 1,83 (m, 4 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,63 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,72 (d, *J* = 11,0 Hz, 2

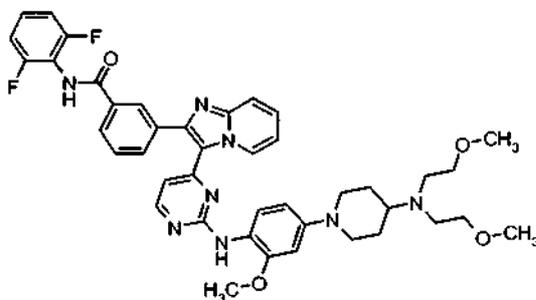
H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,69 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,41 - 6,46 (m, 2 H), 6,63 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,94 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 3 H), 7,57 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,02 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, APCI+) 745.

5 **Ejemplo 48:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(4-metilhexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il] benzamida



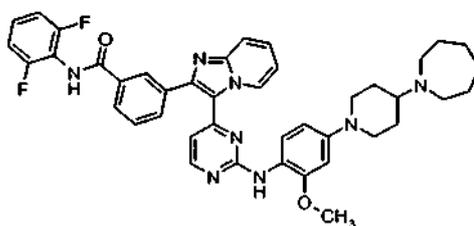
10 El compuesto del título (0,088 g, 0,12 mmol, 47% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 46 con la siguiente excepción a destacar: se usó 1-metilhexahidro-1*H*-1,4-diazepina en lugar de 4-metil-piperidina en el procedimiento perfilado en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,44 - 1,55 (m, 2 H), 1,61 - 1,68 (m, 2 H), 1,72 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,40 - 2,43 (m, 3 H), 2,48 - 2,55 (m, 3 H), 2,57 - 2,66 (m, 4 H), 2,69 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 3,70 (d,  $J = 14,5$  Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,43 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,94 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,57 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 8,02 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 744.

15 **Ejemplo 49:** 3-[3-(2-[[4-(4-{bis[2-(metiloxi)etil]amino]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



20 El compuesto del título (0,11 g, 0,15 mmol, 59% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 46 con la siguiente excepción a destacar: se usó bis[2-(metiloxi)etil]amina en lugar de 4-metilpiperidina en el procedimiento perfilado en la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,45 - 1,56 (m, 2 H), 1,73 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2 H), 2,57 - 2,68 (m, 5 H), 3,22 (s, 6 H), 3,28 - 3,34 (m, 6 H), 3,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,43 - 6,50 (m, 2 H), 6,66 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 6,97 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,20 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,61 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,81 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,40 (s a, 1 H), 10,24 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 764.

25 **Ejemplo 50:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

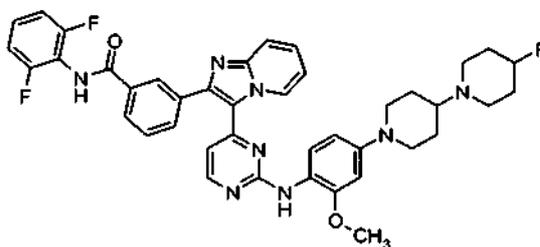


El compuesto del título (0,203 g, 0,278 mmol, 64% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 46 con las siguientes excepciones a destacar:

- 5 a) se usó hexahidro-1*H*-azepina en lugar de 4-metilpiperidina en el procedimiento perfilado en el Ejemplo 46, etapa A;  
 b) se usaron HCl concentrado e isopropanol en lugar de HCl 4 N en dioxano y trifluoroetanol en el Ejemplo 46, etapa E.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,21 (s, 1 H), 9,17 - 9,49 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 - 7,51 (m, 3 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,95 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,64 (s a, 1 H), 6,36 - 6,53 (m, 2 H), 3,58 - 3,90 (m, 7 H), 2,51 - 2,75 (m, 6 H), 1,64 - 1,82 (m, 1 H), 1,50 (s a, 10 H). MS (M+H) 729.

**Ejemplo 51:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(4-fluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

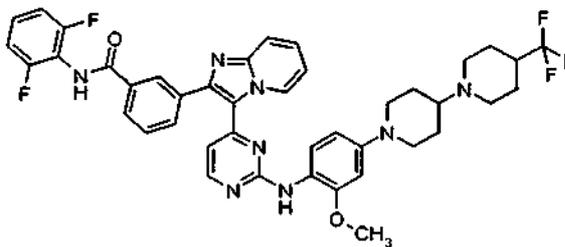


15 El compuesto del título (0,200 g, 0,273 mmol, 63% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 46 con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 4-fluoropiperidina en lugar de 4-metilpiperidina en el procedimiento perfilado en el Ejemplo 46, etapa A;  
 b) se usaron HCl concentrado e iPrOH en lugar de HCl 4 N en dioxano y trifluoroetanol en el Ejemplo 46, etapa E.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,30 - 9,49 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,52 (m, 3 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,88 - 7,05 (m, 1 H), 6,66 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,36 - 6,57 (m, 2 H), 4,49 - 4,77 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,69 - 3,77 (m, 2 H), 3,24 - 3,37 (m, 2 H), 2,58 - 2,73 (m, 4 H), 2,33 - 2,45 (m, 3 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,46 - 1,61 (m, 2 H). MS (M+H) 733.

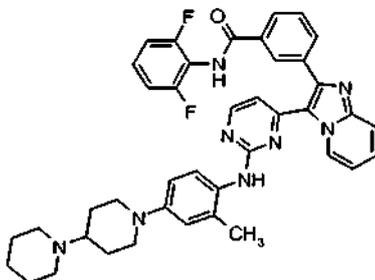
25 **Ejemplo 52:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(trifluorometil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



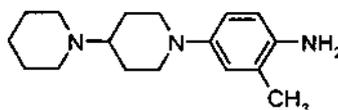
El compuesto del título (0,240 g, 0,307 mmol, 71%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 46 con las siguientes excepciones a destacar:

- 30 a) se usó 4-(trifluorometil)piperidina en lugar de 4-metilpiperidina en el procedimiento perfilado en el Ejemplo 46, etapa A;  
 b) se usaron HCl concentrado e iPrOH en lugar de HCl 4 N en dioxano y trifluoroetanol en el Ejemplo 46, etapa E.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,21 (s, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,49 (m, 3 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 6,31 - 6,51 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,71 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,91 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 2,31 - 2,42 (m, 1 H), 2,02 - 2,25 (m, 3 H), 1,74 (d, *J* = 11,2 Hz, 4 H), 1,22 - 1,63 (m, 4 H). MS (M+H) 783.

**Ejemplo 53: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

Etapa A: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-metilaniлина



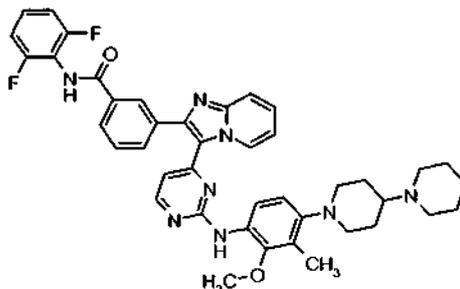
5

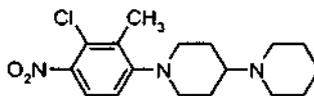
El compuesto del título de la etapa A (2,5 g, 9,1 mmol, 59%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 32, etapas A-B, con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-fluoro-2-nitrotolueno en lugar de 5-fluoro-2-nitrofenil 2-metilpropil éter en el Ejemplo 32, etapa A. MS (M+H) 274.

Etapa B: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-metilfenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (120 mg, 0,25 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metil)anilina (68 mg, 0,25 mmol) en iPrOH (2 ml) en un vial de microondas se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (110 mg, 0,60 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 175 °C durante 800 segundos. Después de enfriar a ta, el disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en DCM. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en el rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en el rotavapor para obtener el producto contaminado con una impureza. El material se disolvió en DCM, y se añadió éter hasta el momento en que la solución se volvió turbia. Después de dos días, los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con éter dietílico. Los cristales de color amarillo se separaron de un polvo de color beige usando unas pinzas. El producto deseado se obtuvo en forma de unos cristales de color amarillo (23 mg, 0,033 mmol, 13% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,9, 7,7 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,85 (s a, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,62 (dd, *J* = 12,1, 10,6 Hz, 2H), 2,52-2,27 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 1,60-1,34 (m, 8H). MS (ESI) *m/z* = 699 [M+1].

25

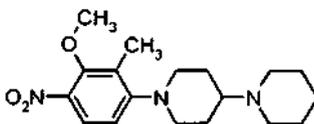
**Ejemplo 54: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**

*Etapa A: 1'-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidina*

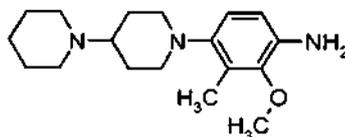
El compuesto del título de la etapa A (0,86 g, 5,50 mmol, 91%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22, etapa B con las siguientes excepciones a destacar:

- 5 a) se usó 2-cloro-4-fluoro-3-metil-1-nitrobenzono [Robson, M. J.; Brit. UK Pat. Appl. (1983), GB 2120655 A 19831207] en lugar de 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter;  
b) la reacción se realizó entre 40 °C y 50 °C en lugar de a ta.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41-1,51 (m, 2H), 1,55-1,65 (m, 4H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 4H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 6,9 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,7 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

10 *Etapa B: 1'-(2-metil-3-(metiloxi)-4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidina*

- 15 A 1'-(3-cloro-2-metil-4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidina (0,50 g, 1,5 mmol) en DMF (15 ml) se añadió metóxido sódico (0,97 g, 1,8 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O, se extrajo con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (0,53 g, 1,6 mmol, 100% en bruto). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41-1,50 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 4H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,65-2,75 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

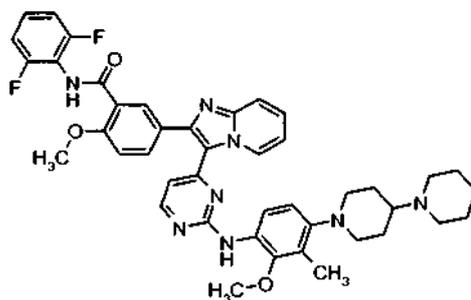
*Etapa C: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)anilina*

- 20 El compuesto del título de la etapa C (1,87 g, 6,16 mmol, 64%) se preparó a partir de 1'-(2-metil-3-(metiloxi)-4-nitrofenil)-1,4'-bipiperidina de manera análoga a la que se ha descrito para del Ejemplo 32, etapa B. MS (M+H) 304.

*Etapa D: 3-[3-(2-([4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida*

- 25 El compuesto del título (0,11 g, 0,15 mmol, 58%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)-anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 - 1,41 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, 4 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,75 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 2,22 - 2,33 (m, 1 H), 2,42 - 2,48 (m, 3 H), 2,53 (t, *J* = 11,6 Hz, 3 H), 3,03 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 6,49 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 2 H), 7,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,33 - 9,44 (m, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 729.
- 30

**Ejemplo 55:** 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida

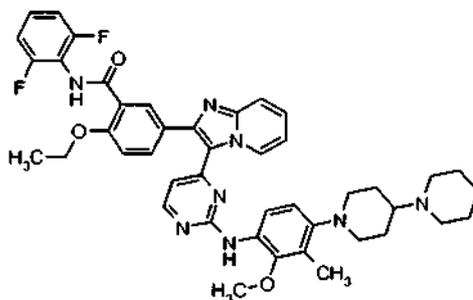


5 El compuesto del título (0,106 g, 0,15 mmol, 58%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida;
- b) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)-anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 - 1,40 (m, 2 H), 1,41 - 1,50 (m, 4 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,76 (d, *J* = 14,5 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,38 - 2,50 (m, 3 H), 2,54 (t, *J* = 12,6 Hz, 3 H), 3,03 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,56 (s, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,32 - 9,41 (m, 1 H), 9,75 (s, 1 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 759.

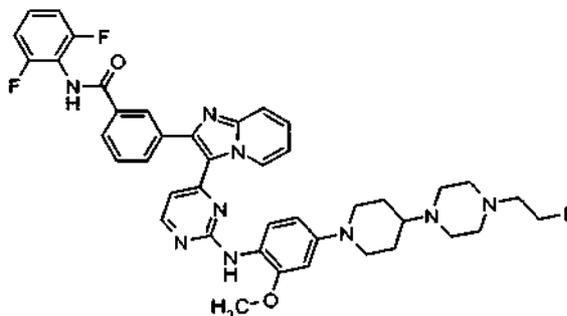
15 **Ejemplo 56:** 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida



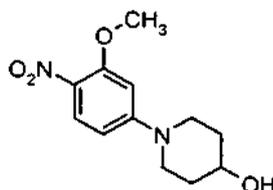
El compuesto del título (0,041 g, 0,05 mmol, 21%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con las siguientes excepciones a destacar:

- 20 a) se usó el Ejemplo Intermedio 6 en lugar de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida;
- b) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-metil-2-(metiloxi)-anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 - 1,48 (m, 7 H), 1,51 - 1,63 (m, 4 H), 1,70 - 1,82 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,50 - 2,60 (m, 3 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,24 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,42 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 9,72 (s, 1 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 773.

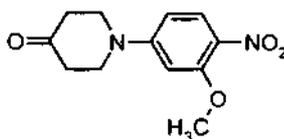
**Ejemplo 57: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida****Ruta 1:**

5 *Etapa A: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol*



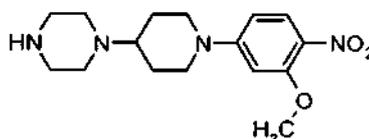
El compuesto del título (11,0 g, 43,6 mmol, 99%) de la etapa A se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22, etapa B, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-piperidinol en lugar de 1,4'-bipiperidina.  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,69 (m, 3H), 3,18-3,12 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H).

*Etapa B: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona*



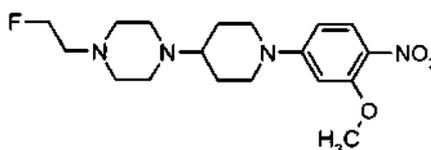
Se disolvió cloruro de oxalilo (11,9 ml, 23,78 mmol) en DCM (200 ml) y se enfrió a - 78 °C. Se añadió gota a gota DMSO (3,4 ml, 47,58 mmol) en DCM (15 ml) a la solución mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la reacción se mantuvo en agitación durante 10 min. Se añadió gota a gota 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol (4,04 g, 15,86 mmol) en DMSO (6 ml) y DCM (15 ml) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, la reacción se mantuvo en agitación durante 15 minutos. A continuación se añadió gota a gota TEA (11,0 ml, 79,3 mmol) mediante un embudo de adición. Después de que se completara la adición, se retiró el baño y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se agitó hasta que se consumió el alcohol como se comprobó por TLC. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc. La suspensión se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O, seguido de salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (3,91 g, 15,59 mmol, 97%) en forma de un sólido de color amarillo intenso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,47 - 2,51 (m, 4 H) 3,82 (t, *J* = 6,2 Hz, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 6,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H) 6,61 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

25 *Etapa C: 1-[1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]piperazina*



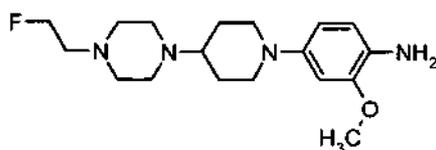
A una solución de 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinona (lotes combinados) (17,35 g, 69,3 mmol) en tolueno (600 ml) se añadieron secuencialmente TEA (25 ml, 179,4 mmol), 1-Boc-piperazina (25,36 g, 136,2 mmol) y HOAc (6,0 ml, 105,9 mmol). La solución se agitó a ta durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (12,2 g, 57,6 mmol) en una porción y se agitó durante 30 min. Se añadió una segunda porción de triacetoxiborohidruro sódico (12,2 g, 57,6 mmol) y se continuó la agitación durante 30 min. Se añadió una tercera porción de triacetoxiborohidruro sódico (12,2 g, 57,6 mmol). La reacción se agitó (3 horas) hasta que se consumió la cetona como se comprobó por TLC. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (600 ml) y se agitó durante 2 días. La solución se separó y se extrajo con DCM (x 3), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en DCM (600 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (110 ml); la reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con NaOH 6 N (320 ml) gota a gota. La solución se separó y se extrajo con DCM (x 3), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa C (18,03 g, 56,10 mmol, 81%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (cd, *J* = 12,0, 3,7 Hz, 2 H) 1,77 - 1,84 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 5 H) 2,67 - 2,73 (m, 4 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,32 (s a, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,03 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H) 6,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H) 6,56 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H).

*Etapa D: 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina*



A una solución de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (18,03 g, 56,10 mmol) y 2,23 g, 6,96 mmol de lotes separados) en THF se añadió 1-yodo-2-fluoroetano (7,38 ml, 90,79 mmol). La reacción se agitó a 85 °C durante una noche. La solución se transfirió a un tubo cerrado herméticamente. Después de la adición de 1-yodo-2-fluoroetano (7,38 ml, 90,79 mmol), la reacción se agitó a 85 °C durante un periodo adicional de 5 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (x 3), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa D (15,94 g, 43,50 mmol, 69%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (cd, *J* = 11,9, 3,7 Hz, 2 H) 1,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H) 2,32 - 2,42 (m, *J* = 7,0, 3,7 Hz, 9 H) 2,52 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H) 2,86 - 2,95 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,99 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H) 4,46 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H) 6,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 6,54 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H).

*Etapa E: 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina*



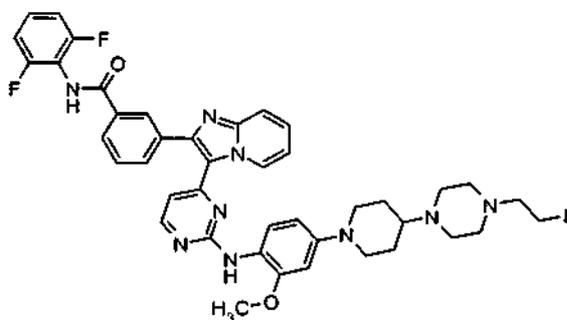
Una solución de 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (15,94 g, 43,50 mmol) en THF (200 ml) y MeOH (300 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (II) (5,18 g, 21,80 mmol) en una porción. La solución se agitó durante 30 min seguido de la adición en porciones de NaBH<sub>4</sub> (3,29 g, 87,00 mmol). Antes de calentar la reacción a ta, se añadieron cantidades adicionales de hexahidrato de cloruro de níquel (II) (5,18 g, 21,80 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (3,29 g, 87,00 mmol) a la reacción. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en DCM, se filtró a través de Celita®, y se lavó con EtOAc. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa E (13,46 g, 40,10 mmol, 92%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,46 (cd, *J* = 11,9, 3,6 Hz, 2 H) 1,76 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H) 2,12 - 2,20 (m, 1 H) 2,35 - 2,45 (m, 10 H) 2,53 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,6 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H) 3,37 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,14 (s a, 2 H) 4,47 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,9 Hz, *J* = 4,94 Hz, 2 H) 6,24 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1 H) 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H) 6,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

*Etapa F: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida*

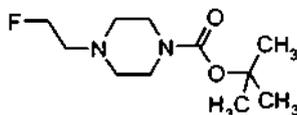
A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (13,5 g, 29,2 mmol) y 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (9,80 g, 29,2 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (140 ml) en un matraz de presión de vidrio de fondo redondo de 350 ml se añadió HCl conc. (7,3 ml, 87,6 mmol). El matraz se cerró herméticamente y a continuación se colocó en un baño de aceite a 85 °C durante 4 días. Después de enfriar a ta, se añadió metóxido sódico 0,5 M en MeOH (234 ml, 117 mmol). El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se recogió en DCM. Se añadió sílice (100 g) y el disolvente se retiró en el rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el

disolvente se retiró en el rotavapor para obtener 9,8 g de una espuma de color amarillo. Este material se combinó con otros cuatro lotes preparados de forma similar. El material impuro combinado (53 g) se suspendió en EtOH (~400 ml) y se calentó a 75 °C con un ligero vacío en un evaporador rotatorio. El sólido se continuó disolviendo hasta que estuvo casi completamente en disolución, momento en el que comenzaron a aparecer unos cristales de color amarillo en la solución. La solución se dejó enfriar a ta y a continuación se colocó en un baño de hielo. Después de una hora de reposo en el baño de hielo, se recogió el sólido de color amarillo sobre un filtro fino, aclarando con EtOH enfriado en hielo (200 ml). A continuación se calentó el sólido a 75 °C en alto vacío durante 4 h y a ta durante una noche para proporcionar el compuesto del título (33,2 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,48 (cd, *J* = 11,7, 3,5 Hz, 2 H) 1,81 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H) 2,22 - 2,31 (m, 1 H) 2,34 - 2,48 (m, 8 H) 2,54 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,8 Hz, *J* = 4,8 Hz, 2 H) 2,59 - 2,67 (m, 2 H) 3,69 (d, *J* = 12,45 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,47 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 48,0 Hz, *J* = 4,8 Hz, 2 H) 6,41 - 6,47 (m, 2 H) 6,64 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 7,17 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,58 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 7,51 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 9,36 (s a, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

**Ejemplo 57, Ruta 2: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

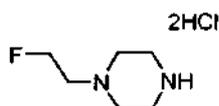


*Etapas A: 4-(2-fluoroetil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

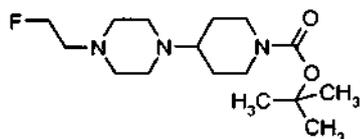


En un tubo cerrado herméticamente, se disolvió 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,0 g, 54,0 mmol) en 100 ml de THF. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,2 g, 81,0 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (11,3 g, 64,8 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM. El filtrado se concentró al vacío teniendo cuidado de no calentar el baño de H<sub>2</sub>O por encima de 30 °C. El producto en bruto resultante, 4-(2-fluoroetil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,48 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H) 3,24 - 3,28 (m, 4 H) 2,57 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,7, *J* = 4,9 Hz, 2 H) 2,31 - 2,36 (m, 4 H) 1,34 (s, 9 H).

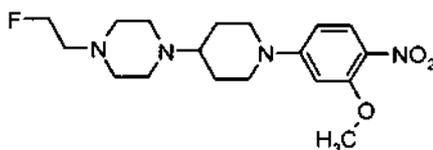
*Etapas B: dihidrocloruro de 1-(2-fluoroetil)piperazina*



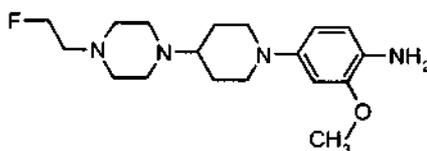
A la solución de 4-(2-fluoroetil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (de un lote diferente al descrito previamente) (160 g, 0,68 mol) en MeOH (500 ml) se añadió HCl/MeOH (5 M, 1000 ml), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h antes de evaporar la mayor parte del disolvente. El residuo se filtró y se lavó con MeOH para obtener el compuesto del título de la Etapa B (122 g, 87% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 3,60-3,78 (m, 10H), 4,80 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,92 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H).

*Etapa C: 4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

5 Se disolvieron 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (38,9 g, 195 mmol) y dihidrocloruro de 1-(2-fluoroetil)piperazina (20 g, 97 mmol) en 485 ml de 1,2-DCE. Se añadió TEA (81,5 ml, 585 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió HOAc (8,4 ml, 146 mmol) y la reacción se agitó durante un período adicional de 30 min seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (49,6 g, 234 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta que cesó el burbujeo en la mezcla de reacción. A continuación se extrajo la fase acuosa con DCM (1 x) y EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (28,95 g, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,39 - 4,57 (m, 2 H), 3,90 (d, *J* = 12,46 Hz, 2 H), 2,61 - 2,73 (m, 2 H), 2,47 - 2,61 (m, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 8 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 1,69 (d, *J* = 12,46 Hz, 2 H), 1,37 (s, 9 H), 1,14 - 1,26 (m, 2 H).

*Etapa D: 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina*

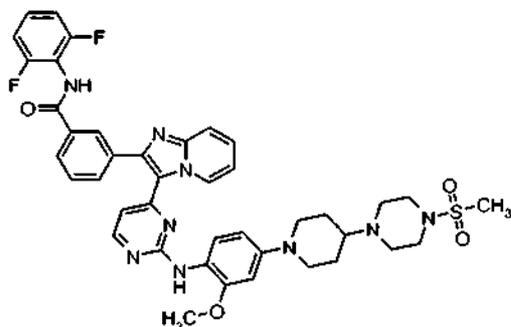
15 Se disolvió 4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (28,95 g, 91,78 mmol) en 76 ml de MeOH y se añadieron 76 ml de HCl al 37%. La reacción se agitó durante 3 h y a continuación se concentró al vacío y para obtener trihidrocloruro de 1-(2-fluoroetil)-4-(4-piperidinil)piperazina (~29 g) que a continuación se disolvió en DMSO (200 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (63 g, 459 mmol) seguido de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (15,7 g, 91,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante una noche. La mezcla se vertió a continuación en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. Los sólidos resultantes se trituraron con éter dietílico para obtener el compuesto del título de la etapa D (27,13 g, 81%). MS (M+H, ES+) 367.

*Etapa E: 4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina*

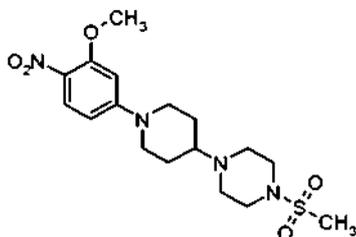
25 Se recogió 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (27,13 g, 74,04 mmol) en EtOAc (1000 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono en forma de una suspensión en EtOAc. La reacción se puso en un globo de gas hidrógeno y se mantuvo en agitación a ta durante 3 días. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa E sin purificación adicional (24,25 g, 97%). MS (M+H, ES+) 337.

*Etapa F: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

Esta etapa se realizó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 57, Ruta 1, Etapa F.

**Ejemplo 58: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

*Etapa A: 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)piperazina*

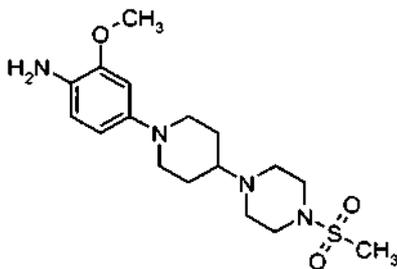


5

A una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (Ejemplo 57, etapa C) (5,0 g, 11,6 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 17,5 mmol) y DCM (200 ml) se añadió TEA (8,1 ml, 58,2 mmol). La reacción se agitó a ta y se monitorizó por TLC. Después del consumo total del material de partida, la solución de color amarillo claro se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto del título de la etapa A en forma de un sólido de color amarillo (3,54 g, 76%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,10 - 3,03 (m, 4H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,61 - 2,52 (m, 5H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 2H).

10

*Etapa B: 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina*



Se añadió cuidadosamente NaBH<sub>4</sub> (1,18 g, 31,1 mmol) en porciones (reacción exotérmica) a una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)-piperazina (3,54 g, 8,9 mmol), hexahidrato de cloruro de níquel (II) (1,06 g, 4,4 mmol), MeOH (100 ml) y THF (50 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a ta. El análisis por TLC indicó el consumo total del material de partida. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y la cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa B (2,93 g, 90%) en forma de un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,49 - 6,46 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 4H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H).

20

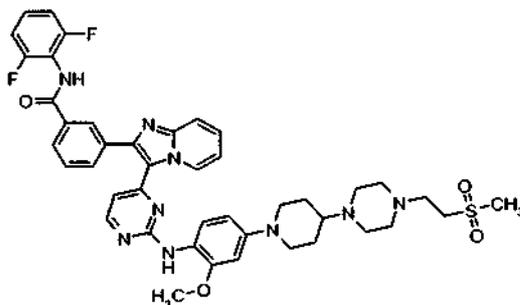
*Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida*

Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (1,00 g, 2,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,80 g, 2,2 mmol), ácido p-toluenosulfónico (0,99 g, 5,2 mmol) e iPrOH (20 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante

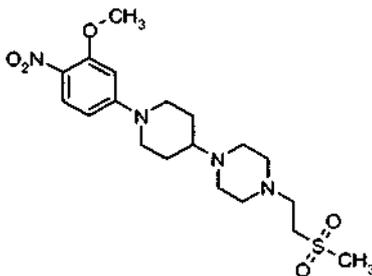
25

20 min. El análisis por LCMS indicó la reacción había transcurrido hasta completarse y la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (1,11 g, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,60 (t ap, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,57 (m, 4H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 794 (M+1).

**Ejemplo 59: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

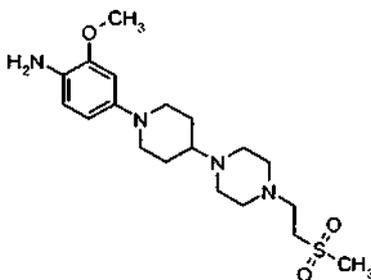


*Etapas A: 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]-piperazina*



A una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (Ejemplo 57, etapa C) (10,0 g, 23,27 mmol) y 1,4-dioxano (400 ml) se añadió MeOH (~100 ml) para aumentar la solubilidad. Se añadieron metil vinil sulfona (6,1 ml, 69,8 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 g, 69,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante una noche (~16 h). El análisis por LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en DCM (300 ml) y se filtró para retirar las sales. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (9,9 g, >95%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+, *m/z*) 427 (M+1).

*Etapas B: 2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)anilina*



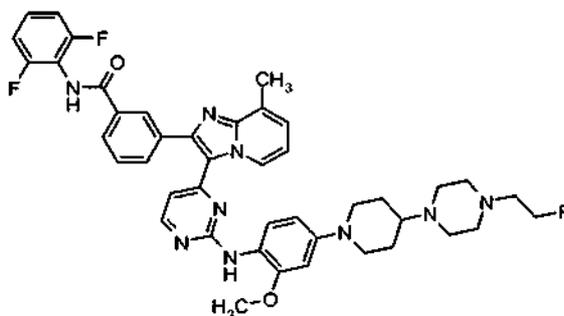
Se añadió cuidadosamente NaBH<sub>4</sub> (2,64 g, 69,8 mmol) en porciones a una suspensión de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (9,9 g, 23,3 mmol), hexahidrato de cloruro de níquel (II) (1,66 g, 7 mmol), MeOH (120 ml) y THF (60 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche (~16 h). La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y la cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa B (6,24 g, 68%) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,49 - 6,44 (m, 2H), 6,26 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H),

3,25 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,65 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,82- 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 2H).

*Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

5 Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,70 g, 1,52 mmol), 2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)anilina (0,60 g, 1,52 mmol), ácido *p*-toluenosulfónico (0,69 g, 3,64 mmol) e *i*PrOH (15 ml) se calentaron en un microondas a 175 °C durante 25 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción había transcurrido hasta completarse y la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,80 g, 64%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,60 (t ap,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,67 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,50 - 6,44 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,25 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 5H), 2,45 - 2,24 (m, 5H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 822 (M+1).

15 **Ejemplo 60: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

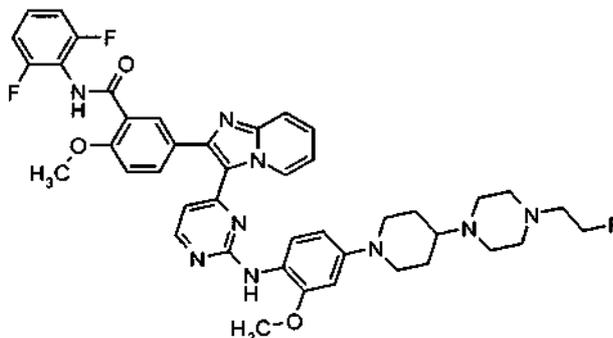


El compuesto del título (0,10 g, 0,13 mmol, 31% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 57 con las siguientes excepciones a destacar:

20 a) se usó 3-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en el procedimiento descrito en Ejemplo Intermedio 1, etapa C;  
b) se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 180 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C en el procedimiento descrito en el Ejemplo 57, etapa F.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,27 - 9,18 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 1H), 8,14 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,58 (t ap,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,64 - 6,62 (m, 1H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 6,40 - 6,38 (m, 1H), 4,53 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,41 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,65 (m, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 3H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 776 (M+1).

30 **Ejemplo 61: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**



El compuesto del título (0,73 g, 0,92 mmol, 64%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo [1,2-

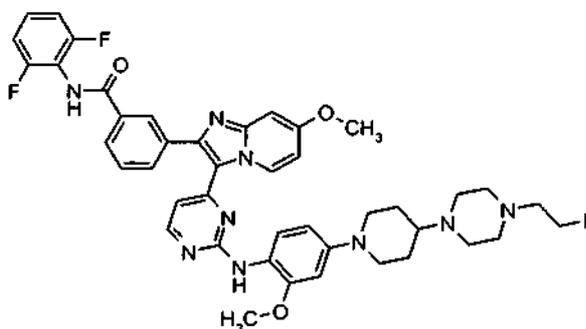
a]piridin-2-il]benzamida (Ejemplo 57, etapa F) con las siguientes excepciones a destacar:

a) se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 175 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C;

5 b) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,39 - 9,31 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 2H), 4,56 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 3H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 792 (M+1).

**Ejemplo 62:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-(metiloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



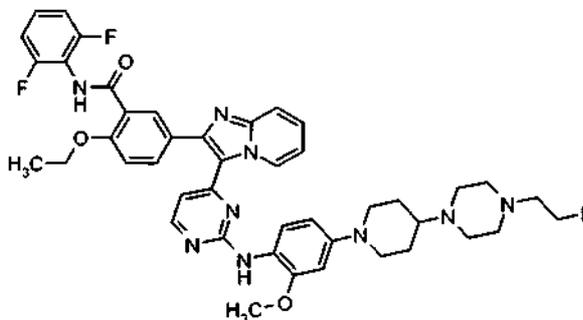
15 El compuesto del título (0,028 g, 0,035 mmol, 44% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 57 con las siguientes excepciones a destacar:

a) se usó 4-(metiloxi)-2-piridinamina (J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 2012-2021) en lugar de 2-aminopiridina en la etapa perfilada en el Ejemplo Intermedio 1, etapa C;

b) se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 180 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C en el procedimiento descrito en el Ejemplo 57, etapa F.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,33 - 9,24 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 2H), 6,50 - 6,47 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 3H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 792 (M+1).

25 **Ejemplo 63:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[4-[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



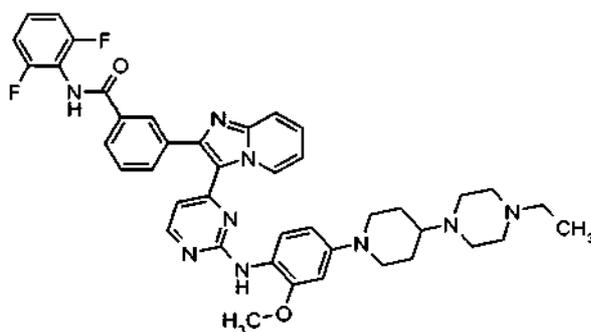
El compuesto del título (0,098 g, 0,12 mmol, 49%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 57, etapa F con las siguientes excepciones a destacar:

30 a) se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 175 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C;

b) se usó el Ejemplo Intermedio 6 en lugar del Ejemplo Intermedio 1.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 9,41 - 9,30 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,26 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 3H), 2,45 - 2,24 (m, 6H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (ES+, *m/z*) 806 (M+1).

**Ejemplo 64:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(4-etil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

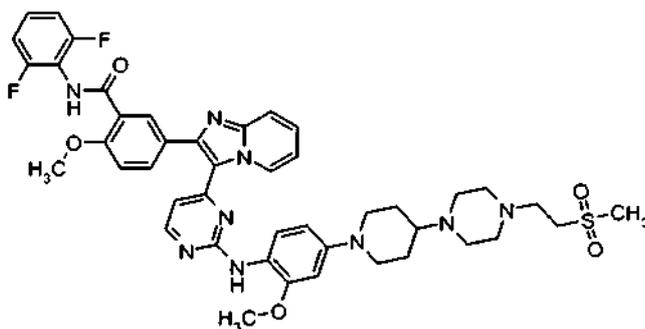


El compuesto del título (0,17 g, 0,23 mmol, 71% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 57 con las siguientes excepciones a destacar:

- se usó yoduro de etilo en lugar de 1-yodo-2-fluoroetano en el Ejemplo 57, etapa D;
- se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 180 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C en el procedimiento descrito en el Ejemplo 57, etapa F.

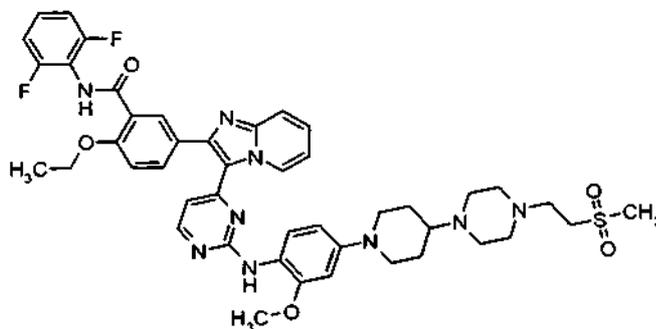
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,43 - 9,35 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 3H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 1H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 6,51 - 6,42 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 7H), 1,87 - 1,78 (m, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 2H), 0,98 - 0,94 (m, 3H). MS (ES+, *m/z*) 744 (M+1).

**Ejemplo 65:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



El compuesto del título (0,098 g, 0,12 mmol, 45%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 59, etapa C, con la siguiente excepción a destacar: se usó el Ejemplo Intermedio 2 en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,40 - 9,32 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 6,69 - 6,64 (m, 1H), 6,57 - 6,44 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,71 - 2,60 (m, 5H), 2,46 - 2,35 (m, 4H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 3H), 1,26 - 1,18 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 852 (M+1).

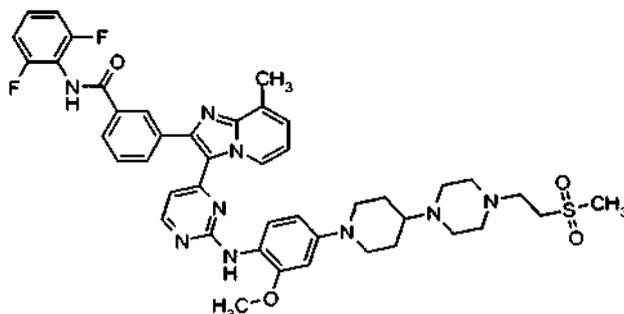
**Ejemplo 66:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)-etil]-1-piperazinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



5 El compuesto del título (0,14 g, 0,16 mmol, 63%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 59, etapa C con la siguiente excepción a destacar: se usó el Ejemplo Intermedio 6 en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 9,40-9,31 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 6,55 - 6,42 (m, 2H), 4,26 (c, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 4H), 2,45 - 2,26 (m, 8H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). MS (ES+, *m/z*) 866 (M+1).

10

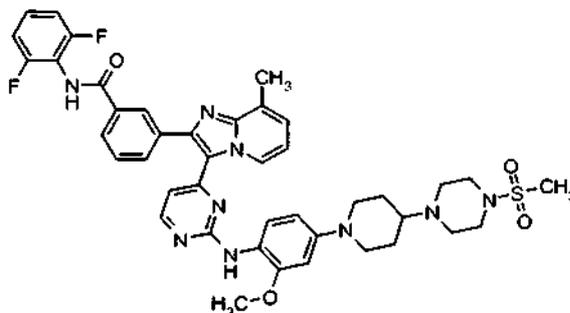
**Ejemplo 67:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[8-metil-3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)-1-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



15 El compuesto del título (0,14 g, 0,17 mmol, 40% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 59 con la siguiente excepción a destacar: se usó 3-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en el procedimiento descrito en Ejemplo Intermedio 1, etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,33 - 9,20 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,45 - 2,24 (m, 6H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 836 (M+1).

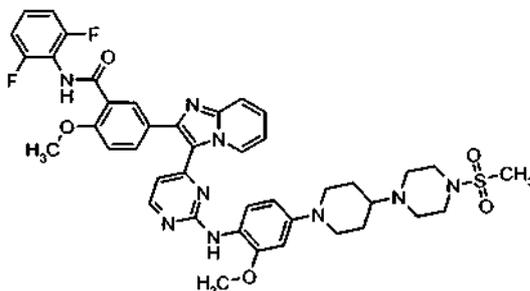
20

**Ejemplo 68:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(8-metil-3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidin)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



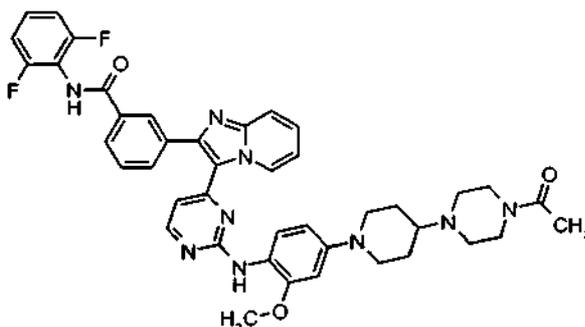
5 El compuesto del título (0,25 g, 0,31 mmol, 75% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 58 con la siguiente excepción a destacar: se usó 3-metil-2-piridinamina en lugar de 2-aminopiridina en el procedimiento descrito en Ejemplo Intermedio 1, etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,32 - 9,22 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 - 8,28 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,56 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 808 (M+1).

**Ejemplo 69:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

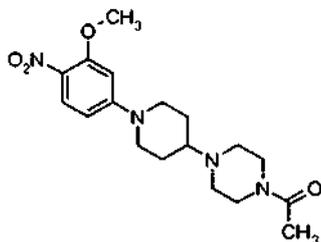


15 El compuesto del título (0,26 g, 0,32 mmol, 63%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 58, etapa C con la siguiente excepción a destacar: se usó el Ejemplo Intermedio 2 en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,40 - 9,32 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,55 - 6,44 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 4H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H). MS (ES+, *m/z*) 412,5 [(M+2)/2].

**Ejemplo 70:** 3-[3-(2-[4-[4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida

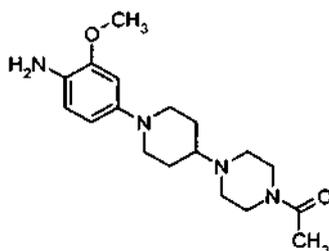


Etapa A: 1-acetil-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina



A una solución de 1-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (Ejemplo 57, etapa C) (0,500 g, 1,56 mmol) en DCM (20 ml) se añadió  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0,22 ml, 2,34 mmol). A continuación se añadió gota a gota TEA (0,33 ml, 2,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (0,52 g, 93%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,85 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,57 (dd,  $J = 9,5, 2,5$  Hz, 1H), 6,48 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,48 - 1,38 (m, 2H).

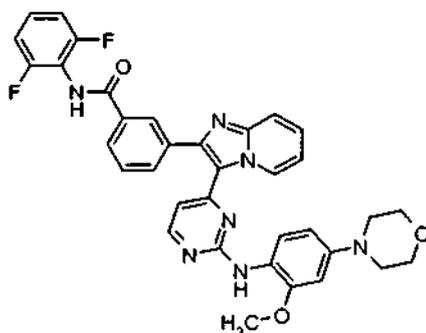
Etapa B: 4-[4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina



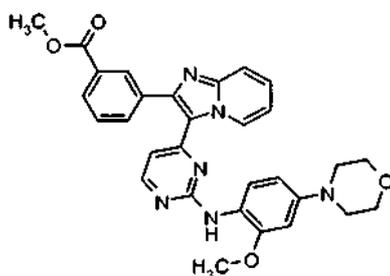
Se añadió cuidadosamente  $\text{NaBH}_4$  (0,190 g, 5,06 mmol) en porciones (reacción exotérmica) a una suspensión de 1-acetil-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (0,52 g, 1,45 mmol), hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,170 g, 0,72 mmol), MeOH (8 ml) y THF (4 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche (~16 h). El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en DCM y se filtró a través de celita. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa B (0,36 g, 76%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,50 - 6,45 (m, 2H), 6,30 - 6,25 (m, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,45 - 3,36 (m, 6H), 2,45 - 2,38 (m, 3H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,58 - 1,44 (m, 2H).

Etapa C: 3-[3-(2-((4-[4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]-amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo Intermedio 1 (0,15 g, 0,32 mmol), 4-[4-(4-acetil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (0,11 g, 0,32 mmol), ácido p-toluenosulfónico (0,15 g, 0,78 mmol) e iPrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 180 °C durante 15 min. El análisis por LCMS indicó que la reacción había transcurrido hasta completarse y la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,11 g, 45%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 9,45 - 9,34 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 8,19 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,60 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,49 - 6,45 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,71 - 2,60 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 2H). MS (ES+, m/z) 758 (M+1).

**Ejemplo 71: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

*Etapa A: 3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo*



5

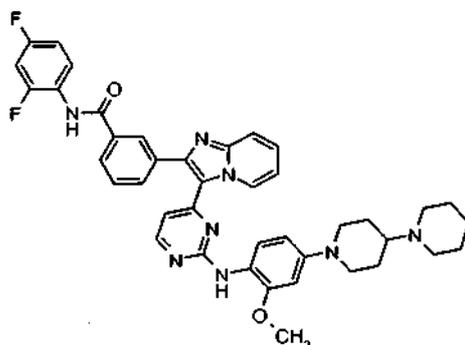
Una mezcla del Ejemplo Intermedio 3 (150 mg, 0,41 mmol), 2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)anilina (112 mg, 0,49 mmol) y HCl 4 N en dioxano (0,05 ml, 0,20 mmol) en 4 ml de trifluoroetanol se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 24 h no se observó conversión al producto deseado. La reacción se transfirió a un vial de microondas y se calentó a 180 °C durante 8 min dos veces. La reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener 132 mg (60%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,87 (d, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 4H), 3,14-3,12 (m, 4H).

10

*Etapa B: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

A una solución de 3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-morfolinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo (65 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de THF se añadieron 2,6-difluoroanilina (0,065 ml, 0,60 mmol) y una solución 1 M de NaHMDS en THF (0,72 ml, 0,72 mmol). Cuando el análisis por LC/MS mostró que la reacción se había completado, se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener 57 mg (75%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,72 (m, 4H), 3,10-3,09 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* = 634 [M+H]<sup>+</sup>.

25

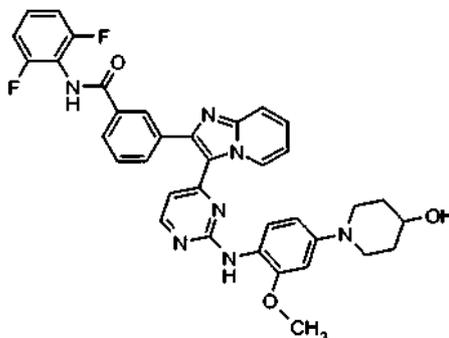
**Ejemplo 72: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-metiloxi]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,4-difluorofenil)benzamida**

5 El compuesto del título (0,036 g, 0,050 mmol, 56% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 con las siguientes excepciones a destacar:

a) se usó 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) en lugar de dihidrocloruro de 3-[[2-(dimetilamino)etil]oxi]anilina en el Ejemplo 9, etapa A;

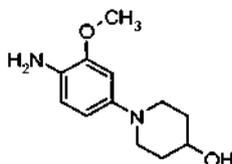
b) se usó 2,4-difluoroanilina en lugar de 5-cloro-2-fluoroanilina en el Ejemplo 9, etapa B.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 5H), 2,66-2,60 (m, 2H), 2,49-2,45 (m, 6H), 2,31 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* = 715 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 73: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

15

*Etapa A: 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinol*



20

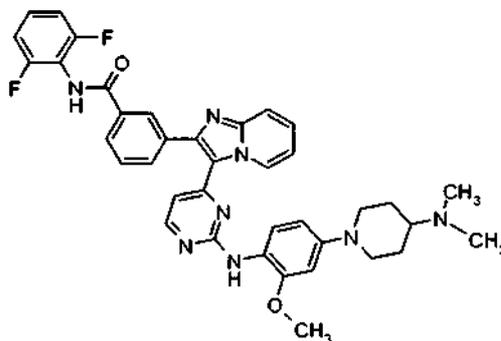
El compuesto del título de la etapa A (2,44 g, 11,0 mmol, 63% en 2 etapas) se preparó por reducción de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol (Ejemplo 57, etapa A) de forma análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 57, etapa E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,49-6,45 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,63-2,56 (M, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,51-1,42 (m, 2H).

*Etapa B: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

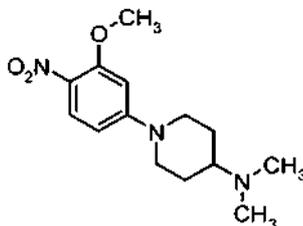
25

Una mezcla del Ejemplo Intermedio 3 (730 mg, 2,0 mmol), 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinol (400 mg, 1,8 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (761 mg, 4,0 mmol) en 3 ml de iPrOH se calentó en un microondas a 180 °C durante 12 min. Esto se continuó hasta que hubo conversión en el producto de éster tanto de metilo como de isopropilo. La reacción se recogió en DCM y se concentró sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para librarse rápidamente de los productos secundarios del ácido p-toluenosulfónico. El material en bruto y la 2,6-difluoroanilina se acoplaron mediante un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 9, etapa B para obtener 261 mg (37% en 2 etapas) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,47-6,43 (m, 2H), 4,64 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 648 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 74:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

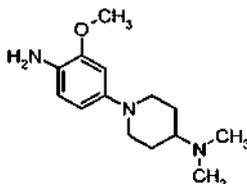


15 *Etapa A: N,N*-dimetil-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinamina



A una solución de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (Ejemplo 57, etapa B; 1,41 g, 5,6 mmol) en 50 ml de 1,2-dicloroetano se añadió una solución de dimetilamina (2 M en THF, 5,6 ml, 11,2 mmol), HOAc (1,3 ml, 22,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,78 g, 8,4 mmol). Cuando el análisis por TLC indicó que la reacción se había completado, la solución se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM. La fase acuosa se ajustó a pH > 7 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> saturado. Esta se extrajo dos veces con DCM y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para obtener 1,37 g (88%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 9,4 y 2,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,79 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H).

25 *Etapa B: 1*-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-*N,N*-dimetil-4-piperidinamina



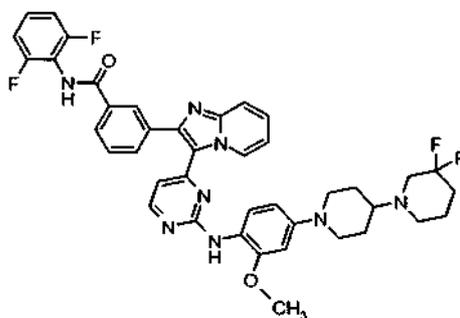
A una solución de hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,58 g, 2,5 mmol) y *N,N*-dimetil-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinamina (1,37 g, 4,90 mmol) en MeOH (25 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (280 mg, 7,4 mmol) lentamente para evitar la formación de espuma. Cuando el análisis por TLC indicó el consumo del material de partida, la solución se concentró hasta un residuo de color púrpura. El residuo de color púrpura se recogió en EtOAc y se filtró a través de una capa de celita. El filtrado de color amarillo se concentró sobre gel de sílice y se purificó por

cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,88 g, 74%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  6,48-6,45 (m, 2H), 6,26 (dd,  $J = 8,2$  y  $2,2$  Hz, 1H), 4,17 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,38 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, bajo el pico de DMSO, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,78 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H).

5 **Etapa C:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

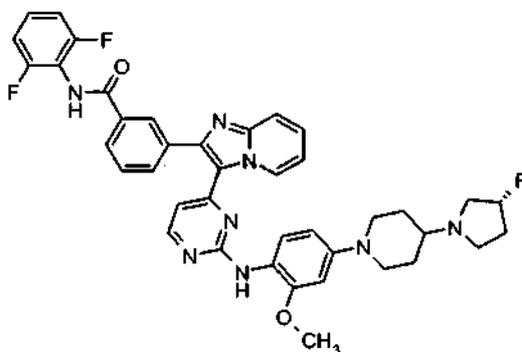
Se calentaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (140 mg, 0,30 mmol), 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-*N,N*-dimetil-4-piperidinamina (67 mg, 0,27 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,71 mmol) en *i*PrOH en un microondas a 180 °C durante 13,5 min. La mezcla se disolvió en DCM y se concentró sobre gel de sílice. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener el compuesto del título (142 mg, 70%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,20 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,97 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,49-6,45 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (d,  $J = 12,4$  Hz, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,18 (s, 7H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z = 675$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 75:** 3-[3-(2-[[4-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



El compuesto del título (0,106 g, 0,141 mmol, 52% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó 3,3-difluoropiperidina en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,18 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,47-6,43 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 4H), 2,47 (m, bajo el pico de DMSO, 3H), 1,87-1,75 (m, 4H), 1,60-1,49 (m, 4H). MS (ESI)  $m/z = 751$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

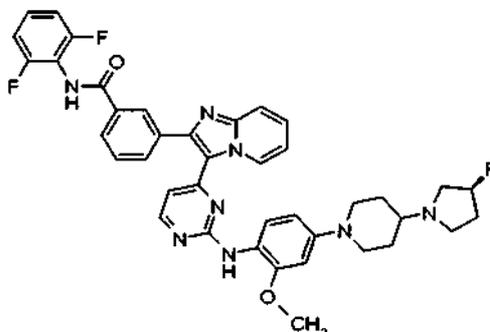
**Ejemplo 76:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(3*R*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



El compuesto del título (0,123 g, 0,171 mmol, 63% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó (3*R*)-3-fluoropirrolidina en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,19 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 5,24-5,10 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,90-2,59 (m, 5H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H),

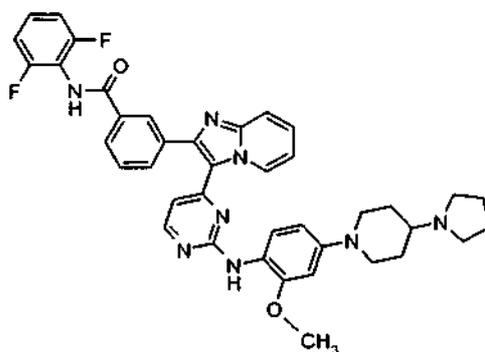
1,90-1,80 (m, 3H), 1,53-1,45 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z = 719 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 77:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-[4-[(3*S*)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



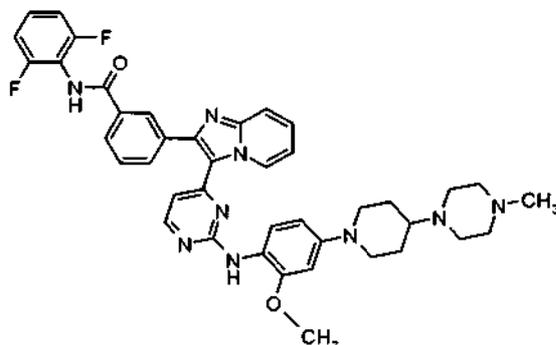
- 5 El compuesto del título (0,109 g, 0,152 mmol, 56% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó (3*S*)-3-fluoropirrolidina en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,22 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,19 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,66 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,48-6,43 (m, 2H), 5,24-5,10 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,90-2,59 (m, 5H), 2,36-2,34 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,53-1,45 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z = 719 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 78:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{(2-(metiloxi)-4-[4-(1-pirrolidinil)-1-piperidinil]-fenil)amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



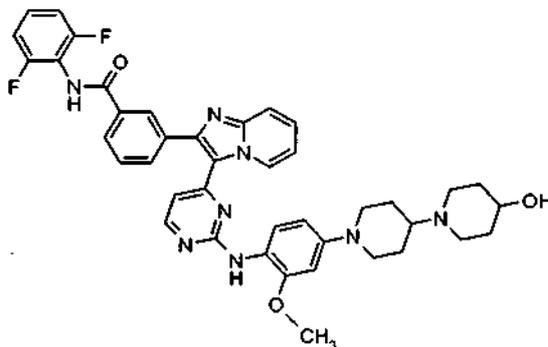
- 15 El compuesto del título (0,128 g, 0,183 mmol, 68% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó pirrolidina en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,21 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,58 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,18 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,95 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,46-6,43 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,46 (m, bajo el pico de DMSO, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,53-1,44 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z = 701 [M+H]^+$ .

**Ejemplo 79: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**



5 El compuesto del título (0,144 g, 0,197 mmol, 73% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó *N*-metilpiperazina en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 5,2 y 1,6 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,47-6,44 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, bajo el pico de DMSO, 5H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,83-1,80 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 730 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[4-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)-fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

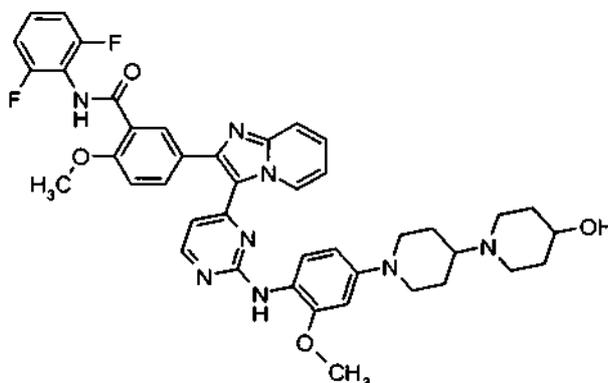


15 El compuesto del título (0,142 g, 0,194 mmol, 72% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 4-piperidinol en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A;
- b) se usaron H<sub>2</sub> (1 atm) y platino sobre carbono en EtOAc/MeOH en lugar de hexahidrato de cloruro de níquel (II) y NaBH<sub>4</sub> en MeOH en el procedimiento de nitroreducción descrito en el Ejemplo 74, etapa B.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45-6,42 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 731 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 81:** *N*-(2,6-difluorofenil)5-[3-(2-[[4-(4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]-amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

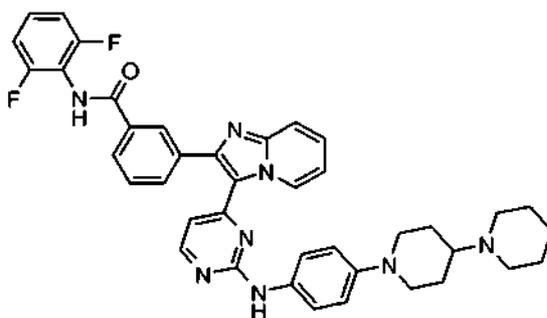


El compuesto del título (0,144 g, 0,189 mmol, 70% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con las siguientes excepciones a destacar:

- se usó 4-piperidinol en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A;
- se usaron H<sub>2</sub> (1 atm) y platino sobre carbono en EtOAc/MeOH en lugar de hexahidrato de cloruro de níquel (II) y NaBH<sub>4</sub> en MeOH en el procedimiento de nitroreducción descrito en el Ejemplo 74, etapa B;
- se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en el Ejemplo 74, etapa C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 4,46 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,37-3,36 (m, 2H), 2,74-2,71 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* = 761 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 82:** 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida

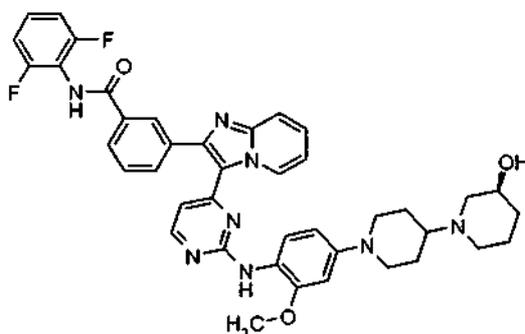


El compuesto del título (0,119 g, 0,174 mmol, 64% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22 con las siguientes excepciones a destacar:

- se usó 1-fluoro-4-nitrobenzato en lugar de 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter en el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, etapa B;
- se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 180 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C en el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, etapa D.

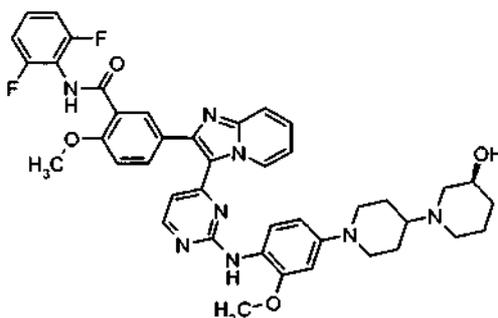
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,46 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, bajo el pico de DMSO, 7H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 6H), 1,36-1,34 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 685 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 83:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[(3*S*)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



5 El compuesto del título (0,046 g, 0,063 mmol, 29% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó (3*S*)-3-piperidinol en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,44 - 9,37 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (t ap, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 3H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 6,52 - 6,42 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m a, 1H), 2,90 - 2,83 (m a, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 3H), 2,44 - 2,30 (m a, 2H), 2,10 - 1,96 (m a, 2H), 1,95 - 1,85 (m a, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,44 (m a, 3H), 1,43 - 1,28 (m a, 2H). MS (APCI+, *m/z*) 731 (M+1).

**Ejemplo 84:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-[(3*S*)-3-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il]-2-(metiloxi)-fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida



15 El compuesto del título (0,030 g, 0,039 mmol, 19% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con las siguientes excepciones a destacar:

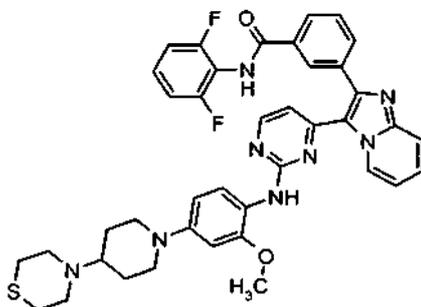
a) se usó (3*S*)-3-piperidinol en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A.

b) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en el procedimiento descrito en el Ejemplo 74, etapa C.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,40 - 9,32 (m, 1H), 8,45 - 8,41 (m, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 2H), 4,55 - 4,52 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,81 - 3,70 (m, 5H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 3H), 2,43 - 2,31 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 2H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 1H). MS (APCI+, *m/z*) 761 (M+1).

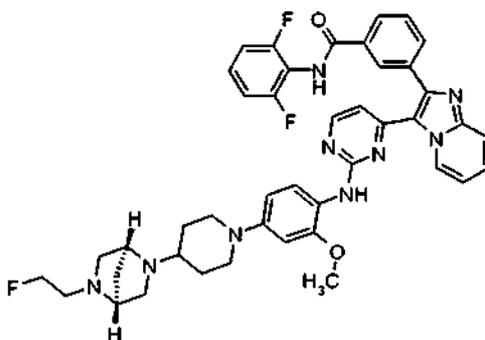
25

**Ejemplo 85:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-((2-metiloxi)-4-[4-(4-tiomorfolinil)-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

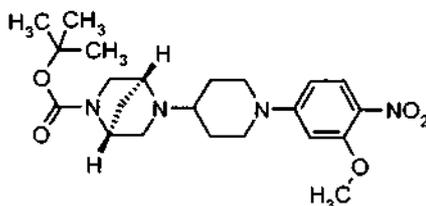


El compuesto del título (0,150 g, 0,200 mmol, 31% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74 con la siguiente excepción a destacar: se usó tiomorfolina en lugar de dimetilamina en el Ejemplo 74, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,13 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 2H), 6,90 (dd, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,60-2,47(m, 5H), 2,40-2,32 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H).

**Ejemplo 86:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-([4-[4-((1*S*,4*S*)-5-(2-fluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)-fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

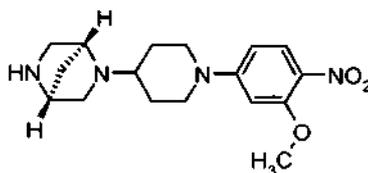


Etapa A: (1*S*,4*S*)-5-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



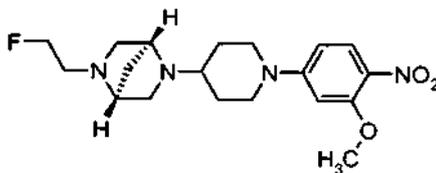
A 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (Ejemplo 57, etapa B) (0,63 g, 2,5 mmol), (1*S*,4*S*)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 5,0 mmol), HOAc (0,23 g, 3,8 mmol) y TEA (0,25 g, 2,5 mmol) en DCM (20 ml) se añade triacetoxiborohidruro sódico (0,81 g, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se vertió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se lava con DCM. Los extractos orgánicos se combinan, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se someten a evaporación rotatoria. Se añaden DCM y sílice y el disolvente se retira en un rotavapor. Después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene el compuesto del título de la etapa A (1,0 g, 2,4 mmol, 96%) en forma de una espuma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,40 (m, 4H), 3,16-3,01 (m, 4H), 2,64-2,37 (m, 2H), 1,93-1,68 (m, 4H) 1,61-1,49 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Etapa B: (1S,4S)-2-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-2,5-diazabicyclo-[2,2,1]heptano*



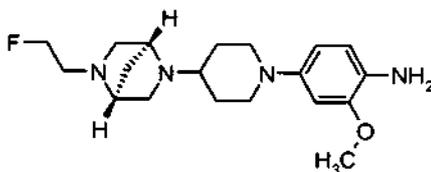
5 A (1S,4S)-5-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g, 2,3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml). Después de que el análisis por TLC mostró que la reacción se había completado, el volumen se redujo en un rotavapor hasta un peso de 4 g. La solución se diluye con DCM y se vierte en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las fases se separan y la fase acuosa se lava con DCM. Los extractos orgánicos se combinan, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se someten a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa B (400 mg, 1,2 mmol, 50%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,60 (s a, 2H) 3,20 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H) 3,12-2,95 (m, 4H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H) 1,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,59-1,46 (m, 2H). La fase acuosa se extrae de nuevo con EtOAc y a continuación con DCM:iPrOH 85:15 para obtener más cantidad del compuesto del título de la etapa B (400 mg, 1,2 mmol, 50%).

*Etapa C: (1S,4S)-2-(2-fluoroetil)-5-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano*



15 A (1S,4S)-2-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-2,5-diazabicyclo-[2,2,1]heptano (0,40 g, 1,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,38 g, 2,8 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1-yodo-2-fluoroetano (0,26 g, 1,5 mmol), y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió más 1-yodo-2-fluoroetano (50 mg, 0,29 mmol), y la solución se agitó un periodo de tiempo adicional de 4 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se recogió en DCM. Se añadió sílice, y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto del título de la etapa C en forma de un aceite de color amarillo (230 mg, 0,61 mmol, 49% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,58-4,39 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,51 (s a, 1H), 3,34 (s a, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,96-2,53 (m, 7H), 1,96-1,65 (m, 4H), 1,59-1,46 (m, 2H).

*Etapa D: 4-{4-[(1S,4S)-5-(2-fluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina*



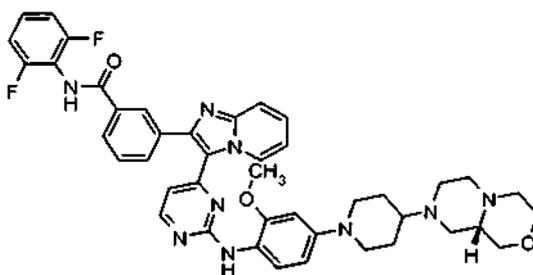
25 A (1S,4S)-2-(2-fluoroetil)-5-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano (0,22 g, 0,58 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió Pd (10%) sobre carbono (50 mg). La reacción se evacuó y a continuación se rellenoó con gas H<sub>2</sub> de un globo. La reacción se agitó en la atmósfera del globo de H<sub>2</sub> durante 4 días. La reacción se evacuó y la atmósfera se reemplazó con N<sub>2</sub>. La solución se filtró para retirar el Pd/C y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa D en forma de un aceite de color púrpura (200 mg, 0,57 mmol, 98% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,62-4,39 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,35 (s a, 1H), 2,98-2,56 (m, 8H), 2,46-2,39 (m, 1H), 1,97-1,53 (m, 6H).

*Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{4-[(1S,4S)-5-(2-fluoroetil)-2,5-diazabicyclo-[2,2,1]hept-2-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

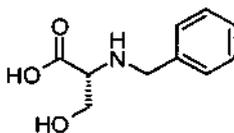
35 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (260 mg, 0,57 mmol) y 4-{4-[(1S,4S)-5-(2-fluoroetil)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (200 mg, 0,57 mmol) en trifluoroetanol (2 ml) se añadió HCl concentrado (0,14 ml, 1,7 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 85 °C durante dos días. Después de enfriar a ta se añadió a la reacción metóxido sódico 0,5 N en MeOH (4 ml). El disolvente se retiró al vacío. Se añadieron DCM y gel de sílice, y el disolvente se

retiró al vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en el rotavapor para obtener un producto. El material se disolvió en DCM y a continuación se añadió éter dietílico hasta el momento en que la solución se volvió turbia. La solución se puso en la nevera. El compuesto del título se obtuvo en forma de unos cristales de color amarillo que se recogieron por filtración al vacío, lavándose con éter. (120 mg, 0,15 mmol, 27% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (s, 1H), 9,31 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,9, 7,7 Hz, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 7,12 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 2H), 6,89 (dd, *J* = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J* = 47,6, 4,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,82-2,54 (m, 6H), 2,51 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,42-2,30 (m, bajo el pico de DMSO, 2H), 1,78 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,69 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,38-1,25 (m, 2H).

**Ejemplo 87: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-1-piperidinil](metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

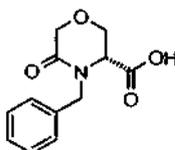


*Etapa A: N*-(fenilmetil)-*D*-serina



Se enfrió hidrocloreto de éster de metilo de *D*-serina (10,0 g, 64,3 mmol) en MeOH (29 ml) en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota TEA (9,00 ml, 64,6 mmol) mediante una jeringa y la reacción se calentó a ta. Cuando la solución fue homogénea, se enfrió de nuevo con un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota benzaldehído (6,46 ml, 63,6 mmol) mediante una jeringa y la reacción se agitó durante 30 min. A continuación se añadió NaBH<sub>4</sub> (7,84 g, 64,3 mmol) en porciones durante 40 min y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. En un matraz separado, enfriado en un baño de hielo, que contiene MeOH (12 ml) y H<sub>2</sub>O (17 ml) se añadió NaOH (7,84 g, 195 mmol) en H<sub>2</sub>O (16 ml). A esta solución se añadió la solución de NaBH<sub>4</sub> seguido de H<sub>2</sub>O (17 ml). La reacción se calentó a ta y el pH se ajustó a 9,5 usando HCl 6 N. La mezcla de reacción se lavó dos veces con EtOAc y el pH se ajustó a 6,5 con HCl 6 N. La suspensión resultante se enfrió en nevera durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O (20 ml), dos veces con heptano (20 ml) y se secó durante una noche a 45 °C en un horno de vacío para obtener el compuesto del título de la etapa A (4,91 g, 25,2 mmol, 39%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,08 - 3,17 (m, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 3,94 (c, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 4 H), 7,37 - 7,40 (m, 3 H), 7,44 - 8,45 (s a, 1H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> °C = -5,3, l = 100 mm, c = 1,0 en HCl 6 N.

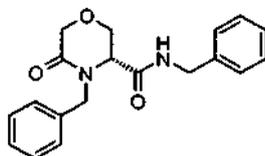
*Etapa B: ácido (3R)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico*



Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,6 g, 76,4 mmol) en H<sub>2</sub>O (30 ml) enfriado previamente a 0 °C a *N*-(fenilmetil)-*D*-serina (4,91 g, 25,2 mmol) en THF (30 ml) enfriada a -10 °C, temperatura interna. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (3,30 ml, 41,4 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de agitar durante 2 h, se añadió gota a gota NaOH (10 ml, 50% p/p en agua), enfriado previamente a 0 °C, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y posteriormente se calentó a ta. La mezcla de reacción se lavó dos veces con heptano (20 ml) y la fase acuosa se enfrió a -5 °C. Se añadió HCl concentrado hasta pH < 2, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La mezcla se puso en un congelador durante una noche y el sólido se filtró, se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O fría (20 ml) y se secó a 50 °C en un horno de vacío para

obtener el compuesto del título de la etapa B (3,67 g, 15,6 mmol, 62%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,78 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,92 (m, 2 H), 4,05 - 4,15 (m, 3 H), 5,21 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 5 H), 13,20 (s a, 1 H). [α]<sub>D</sub><sup>20 °C</sup> = -108,6, l = 100 mm, c = 1,0 en NaOH 1 N.

*Etapa C: (3R)-5-oxo-N,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida*

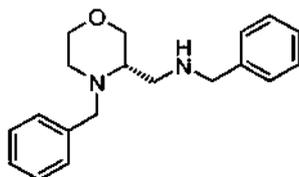


5

Se enfriaron ácido (3*R*)-5-oxo-4-(fenilmetil)-3-morfolinacarboxílico (3,67 g, 15,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,53 g, 18,7 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. Se añadieron secuencialmente *N*-metilmorfolina (8,50 ml, 77,3 mmol), bencilamina (1,87 ml, 17,2 mmol) e hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (3,26 g, 17,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche, se lavó con H<sub>2</sub>O (50 ml), HCl 6 N (30 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para proporcionar el compuesto del título de la etapa C (5,09 g, 15,6 mmol, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,59 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 3,82 (t, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 3,86 - 3,97 (m, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 4,23 - 4,34 (m, 2 H), 5,30 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 5 H), 7,24 - 7,32 (m, 5 H), 8,60 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H).

10

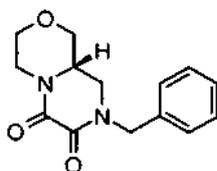
*Etapa D: 1-fenil-N-[(3S)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina*



Se enfrió (3*R*)-5-oxo-*N*,4-bis(fenilmetil)-3-morfolinacarboxamida (5,09 g, 15,6 mmol) en tolueno (50 ml) a 0 °C. Se añadió Red-Al® (35,0 ml, 7 ml por g de carboxamida) mediante un embudo de adición. El baño de hielo se retiró después de añadir 2 o 3 ml de Red-Al®. La reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió lentamente con NaOH 1 N (50 ml) seguido de éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N (50 ml), la fase acuosa combinada se extrajo de nuevo con tolueno (50 ml) y éter dietílico (50 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (4,35 g, 14,7 mmol, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,97 (s a, 1 H), 2,06 (ddd, *J* = 12,0, 9,2, 3,4 Hz, 1 H), 2,33 - 2,41 (m, 1 H), 2,43 - 2,48 (m, 1 H), 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 3,13 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,42 (dd, *J* = 11,2, 8,2 Hz, 1 H), 3,53 (dt, *J* = 11,1, 3,5 Hz, 1 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 3,70 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Hz, 1 H), 3,93 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 10 H).

20

*Etapa E: (9aS)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona*



25

Se enfriaron 1-fenil-*N*-[(3*S*)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]metanamina (4,35 g, 14,7 mmol) y diisopropiletilamina (3,30 ml, 19,1 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota cloroacetato de etilo (1,80 ml, 16,2 mmol) mediante una jeringa. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> semisaturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se convirtió en un azeótropo con EtOH para proporcionar oxo((fenilmetil))[(3*S*)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]amino)acetato de etilo (5,83 g, 14,7 mmol, usado sin purificación adicional). El oxo((fenilmetil))[(3*S*)-4-(fenilmetil)-3-morfolinil]metil]amino)acetato de etilo (5,83 g, 14,7 mmol) se hidrogenó (1 atm) con Pd sobre carbono (1,18 g, 20% p/p con la morfolina de partida) durante 13 días. La reacción se filtró a través de Celita® y se lavó meticulosamente con MeOH. La solución se concentró y posteriormente se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título de la etapa E (2,06 g, 7,9 mmol, 54% en dos etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,00 (ddd, *J* = 13,9, 12,3, 4,2 Hz, 1 H), 3,14 - 3,23 (m, 3 H), 3,49 (td, *J* = 12,1, 2,9 Hz, 1 H), 3,72 - 3,82 (m, *J* = 10,0, 10,0, 6,3, 4,0 Hz, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1 H), 4,02 (dd, *J* = 11,7, 4,4 Hz, 1 H), 4,28 (dd, *J* = 13,9, 2,2 Hz, 1 H), 4,61 - 4,67 (m, 1 H), 4,70 - 4,75 (m, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 5 H). Análisis por HPLC quiral (Chiralpak AS-H, 4,6 x 150 mm, metanol (0,1% de isopropilamina), 1,0 ml/min, UV 254 nm, 25 °C) ee = 99%, tiempo de

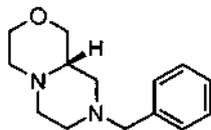
30

35

40

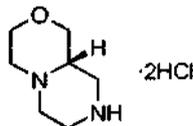
retención, S = 2,99 min.  $[\alpha]_D^{20} = -9,0$  : l = 100 mm, c = 0,975 en  $\text{CHCl}_3$ .

*Etapa F: (9aS)-8-(fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina*



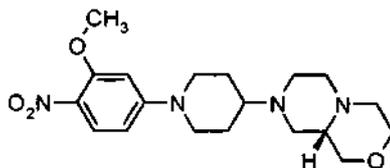
5 A (9aS)-8-(fenilmetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina-6,7-diona (2,06 g, 7,90 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se  
añadió gota a gota LAH (30,0 ml, 29,6 mmol, 1 M en THF). La solución se calentó durante una noche a 45 °C y  
durante un periodo adicional de 5 días a 65 °C. La reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió lentamente con EtOAc  
(15 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (1,2 ml), NaOH (1,20 ml, 15% p/p en  $\text{H}_2\text{O}$ ) y  $\text{H}_2\text{O}$  (3,60 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h,  
se diluyó con EtOAc y se filtró. La torta de filtro se recogió en NaOH 1 N, se extrajo con éter dietílico y se secó sobre  
10  $\text{MgSO}_4$  para proporcionar el compuesto del título de la etapa F (1,80 g, 7,70 mmol, 98%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  
 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,79 (t,  $J = 10,8$  Hz, 1 H), 2,27 - 2,39 (m, 3 H), 2,66 (tt,  $J = 10,6, 2,1$  Hz, 1 H), 2,74 (ddd,  $J = 10,8, 2,6,$   
2,4 Hz, 1 H), 2,83 (dc,  $J = 10,8, 2,2$  Hz, 1 H), 3,14 - 3,23 (m, 1 H), 3,30 (dt,  $J = 3,3, 1,6$  Hz, 2 H), 3,47 - 3,52 (m, 1 H),  
3,52 - 3,57 (m, 1 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 3,80 (dd,  $J = 11,5, 3,5$  Hz, 1 H), 7,23-7,33 (m, 5H).

*Etapa G: dihidrocloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina*



15 A (9aS)-8-(fenilmetil)octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (1,80 g, 7,70 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió HCl 6 N  
(3,00 ml, 18,0 mmol) seguido de Pd sobre carbono (0,186 g, 10% p/p con la oxazina de partida). La mezcla se puso  
en atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celita® y se lavó meticulosamente  
con MeOH para proporcionar el compuesto del título de la etapa G (0,851 g, 4,00 mmol, 52%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  
20  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,26 - 3,35 (m, 1 H), 3,38 - 3,47 (m, 2 H), 3,52 - 3,57 (m, 1 H), 3,65 - 3,69 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 4  
H), 3,92 - 4,00 (m, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 3 H).

*Etapa H: (9aS)-8-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina*

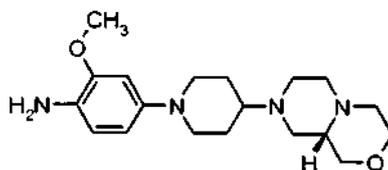


El compuesto del título de la etapa H (0,516 g, 1,35 mmol, 90%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito  
para el Ejemplo 74, etapa A, con las siguientes excepciones a destacar:

- 25 a) se usó dihidrocloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina en lugar de dimetilamina;  
b) se añadió TEA a la reacción.

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,51 (c,  $J = 12,0$  Hz, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 3 H), 2,22 - 2,32 (m, 2 H), 2,35 - 2,44 (m,  
2 H), 2,57 (d,  $J = 10,3$  Hz, 2 H), 2,60 (s, 1 H), 2,70 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1 H), 2,79 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1 H), 2,88 (t,  $J = 12,2$   
Hz, 2 H), 3,16 (t,  $J = 10,6$  Hz, 1 H), 3,59 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2 H), 3,76 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1 H), 3,81 - 3,90 (m, 5 H), 6,21 (s, 1  
H), 6,31 (dd,  $J = 9,5, 2,2$  Hz, 1 H), 7,87 (dd,  $J = 9,3, 1,3$  Hz, 1 H).

*Etapa I: 4-{4-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina*

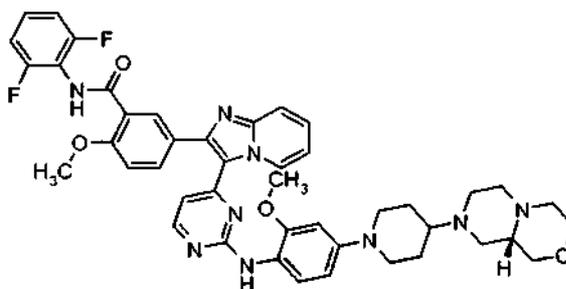


A (9a*S*)-8-[1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]-oxazina (0,516 g, 1,35 mmol) en EtOAc (50 ml) se añadió Pd sobre carbono. La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celita® para proporcionar el compuesto del título de la etapa I (0,417 g, 1,20 mmol, 89%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,44-1,56 (m, 2 H), 1,77-1,88 (m, 2 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 2,42 (s, 4 H), 2,48 (s, 5 H), 2,58 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 2,69 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,04 (t, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,37-3,47 (m, 3 H), 3,59 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 3,66-3,73 (m, 5 H), 6,25 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1 H), 6,43-6,51 (m, 2 H).

**Etapa J:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[4-{4-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

El compuesto del título (0,11 g, 0,14 mmol, 56%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-{4-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,76 (t, *J* = 10,5 Hz, 3 H), 2,02 (t, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 2,54 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 2,62 (t, *J* = 11,1 Hz, 4 H), 2,76 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 3,03 (t, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 3,43 (t, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 3,55 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1 H), 3,64 - 3,73 (m, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 6,39 - 6,46 (m, 2 H), 6,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 10,21 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 772.

**Ejemplo 88:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5[3-(2-[4-{4-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida



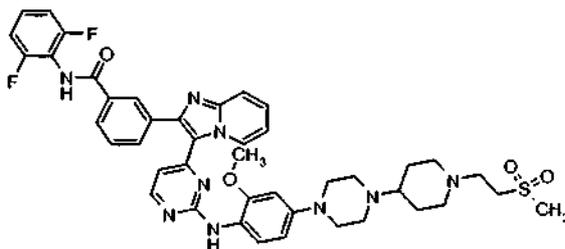
El compuesto del título (0,11 g, 0,14 mmol, 61%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con las siguientes excepciones a destacar:

(a) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1;

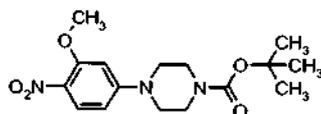
(b) se usó 4-{4-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 - 1,52 (m, 2 H), 1,76 (t, *J* = 10,3 Hz, 3 H), 2,02 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 2,10 (t, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 2,20 - 2,30 (m, 2 H), 2,54 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 2,57 - 2,67 (m, 4 H), 2,76 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,03 (t, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 3,55 (dd, *J* = 11,0, 2,2 Hz, 1 H), 3,68 (t, *J* = 11,1 Hz, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,42 - 6,46 (m, 1 H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 3 H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,32 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 802.

**Ejemplo 89:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[1[2-(metiloxi)-4-(4-[1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-1-piperazinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

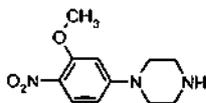


## Etapa A: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



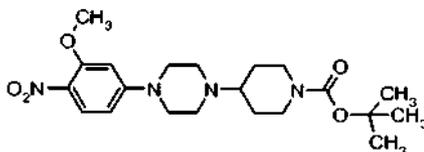
El compuesto del título de la etapa A (3,09 g, 9,18 mmol, 92%) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 22, etapa B, con la siguiente excepción a destacar: se usó 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en lugar de 1,4'-bipiperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,41 (s, 9 H), 3,45 (s a, 8 H), 3,89 (s, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

## Etapa B: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



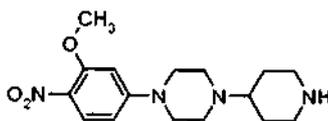
Se enfrió 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (lotes combinados) (5,16 g, 15,3 mmol) en DCM con un baño de hielo/H<sub>2</sub>O y se añadió gota a gota TFA (30,0 ml, 398 mmol) mediante un embudo de adición. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se interrumpió lentamente con NaOH 1 N hasta que la fase acuosa fue básica según se determinó con papel pH. La mezcla se extrajo con DCM, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (3,52 g, 14,9 mmol, 97%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,34 (s a, 1 H), 2,73 - 2,77 (m, 4 H), 3,26 - 3,33 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 6,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, *J* = 9,4, 2,5 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H).

## Etapa C: 4-{4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinil}-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



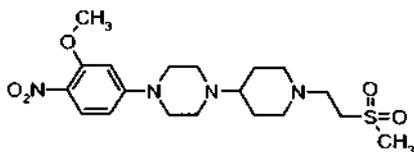
A una solución agitada (30 min) de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (3,52 g, 14,9 mmol), 1-Boc-4-piperidona (5,96 g, 29,9 mmol), HOAc (24,0 ml, 1 M en DCM, 24,0 mmol) y TEA (2,00 ml, 14,3 mmol) en 1,2-DCE se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,82 g, 22,7 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 30 min y a continuación se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (2,00 g, 9,40 mmol) y HOAc (10,0 ml, 1 M en DCM, 10,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> saturado (150 ml) y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa C (6,09 g, 14,5 mmol, 97%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H), 1,74 (d, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 2,41 (tt, *J* = 11,0, 3,2 Hz, 1 H), 2,55 - 2,62 (m, 4 H), 2,70 (s a, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 3,94 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 6,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H).

## Etapa D: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(4-piperidinil)piperazina



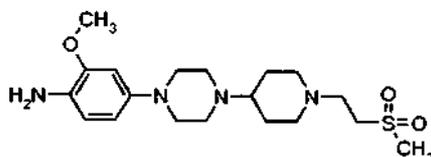
Una solución de 4-{4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,67 g, 13,5 mmol) y DCM (110 ml) se enfrió con un baño de hielo/H<sub>2</sub>O. Se añadió gota a gota TFA (30,0 ml, 389 mmol) mediante un embudo de adición. Tras completarse la reacción, comprobado por TLC, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH 1 N (300 ml), se extrajo con DCM, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (4,01 g, 12,5 mmol, 93%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,20-1,31 (m, 2 H), 1,68 (d, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 2,22 - 2,32 (m, 2 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 4 H), 2,95 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,36 - 3,43 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 6,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 9,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

## Etapa E: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}-piperazina



5 El compuesto del título de la etapa E (1,18 g, 2,76 mmol, 92%) se preparó a partir de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(4-piperidinil)piperazina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,71 - 1,79 (m, 2 H), 1,88 - 1,97 (m, 2 H), 2,15 - 2,24 (m, 1 H), 2,54 - 2,60 (m, 4 H), 2,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,37 - 3,43 (m, 4 H), 3,88 (s, 3 H), 6,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

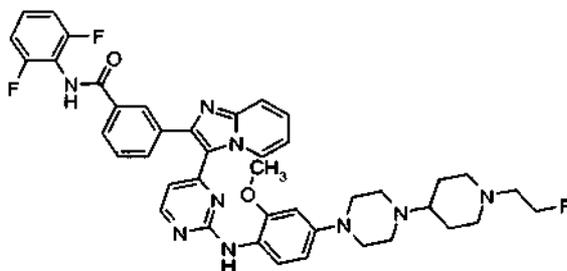
## Etapa F: 2-(metiloxi)-4-(4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}-1-piperazinil)-anilina



10 A 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}piperazina (1,18 g, 2,76 mmol) en EtOAc (100 ml) y EtOH (25 ml) se añadió Pd sobre carbono en una porción. La mezcla se agitó a ta en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) hasta que se mostró por TLC que se había completado la reacción. La reacción se filtró a través de Celita® y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa F (0,690 g, 1,75 mmol, 63%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,31-1,42 (m, 2 H), 1,75 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 2,15 (tt, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,54 - 2,59 (m, 4 H), 2,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,88 - 2,94 (m, 6 H), 3,00 (s, 3 H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,18 (s a, 2 H), 6,25 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

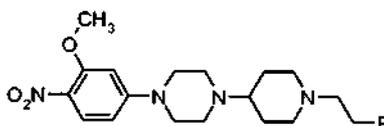
## Etapa G: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-(4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}-1-piperazinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

20 El compuesto del título (0,13 g, 0,16 mmol, 62%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(metiloxi)-4-(4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}-1-piperazinil)-anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,34 - 1,46 (m, 2 H), 1,74 - 1,84 (m, 2 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,58 - 2,69 (m, 7 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,13 (s, 4 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 6,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,53 (m, 1 H), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,40 (s a, 1 H), 10,24 (s, 1 H). MS (M+H, APCI+) 822.

**Ejemplo 90: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-(4-{1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil}-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimimidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

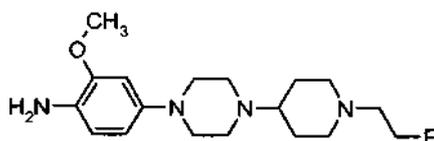
30

## Etapa A: 1-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



5 A 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(4-piperidinil)piperazina (Ejemplo 89, etapa D) (0,958 g, 2,99 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,470 g, 4,43 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió yodofluoroetano (0,500 ml, 6,15 mmol) en una porción. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 48 h. Cuando se mostró por TLC que se había completado, la reacción se vertió en H<sub>2</sub>O (150 ml), se extrajo con DCM y EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa A (0,972 g, 2,63 mmol, 88%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,70 (d, *J* = 15,0 Hz, 2 H), 1,94 (t, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 2,12 - 2,21 (m, 1 H), 2,50 (t, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 2,52 - 2,58 (m, 5 H), 2,88 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 3,35 - 3,40 (m, 4 H), 3,86 (s, 3 H), 4,46 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 6,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H).

## Etapa B: 4-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina

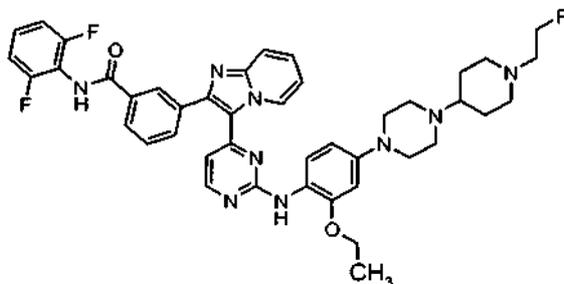


15 El compuesto del título de la etapa B (0,646 g, 1,92 mmol, 73%) se preparó a partir de 1-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina de manera análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 89, etapa F. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,31 - 1,42 (m, 2 H), 1,75 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 2,15 (tt, *J* = 11,3, 3,9 Hz, 1 H), 2,54 - 2,59 (m, 4 H), 2,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,88 - 2,94 (m, 6 H), 3,00 (s, 3 H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,18 (s a, 2 H), 6,25 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H).

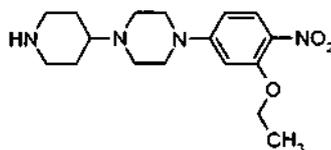
## Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-(2-((4-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil)amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida

20 El compuesto del título (0,130 g, 0,17 mmol, 67%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 - 1,45 (m, 2 H), 1,72 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 1,95 (t, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 2,16 (t, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 2,48 - 2,53 (m, 1 H), 2,59 (s a, 5 H), 2,89 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 3,09 (s a, 4 H), 3,76 (s, 3 H), 4,53 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,6 Hz, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 6,38 - 6,47 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, APCI+) 763.

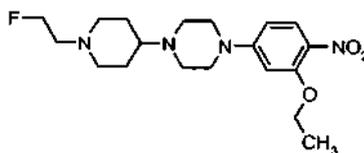
## Ejemplo 91: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-(2-((2-etiloxi)-4-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil]fenil)amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida



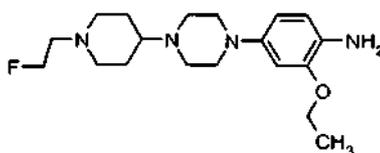
30

*Etapa A: 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-(4-piperidinil)piperazina*

5 A una solución agitada de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (Ejemplo 143, etapa A) (0,53 g, 2,1 mmol) y 1-BOC-4-piperidona (2,1 g, 10,6 mmol) en DCE (21 ml) se añadió HOAc (0,25 g, 4,2 mmol) seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (2,2 g, 10,6 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado) y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió y se agitó en una solución al 20% de TFA/DCM (50 ml) durante aproximadamente 2 h a ta. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa A (560 mg, 1,68 mmol, 79%) en forma de un sólido de color amarillo. MS, (ESI): 335 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa B: 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]piperazina*

15 A una solución agitada de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-(4-piperidinil)piperazina (0,28 g, 0,83 mmol) y 1-yodo-2-fluoroetano (0,29 g, 1,67 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,106 g, 1,0 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a reflujo durante 4 h. La temperatura se disminuyó a 75 °C y la reacción se agitó durante una noche (aproximadamente 16 h). La reacción se enfrió a ta y a continuación se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa B (206 mg, 0,54 mmol, 65%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): 381 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa C: (2-(etiloxi)-4-{4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}fenil)amina*

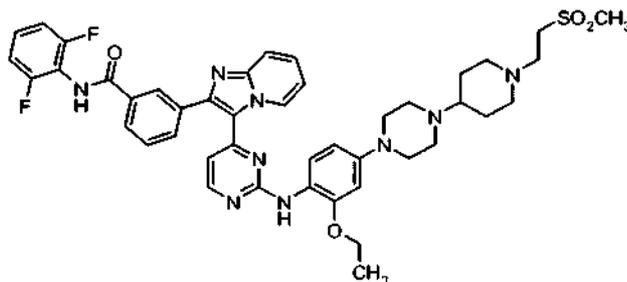
25 Una mezcla de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]piperazina (200 mg, 0,53 mmol) y platino (sulfurado, al 5% en peso sobre carbono, 50 mg, 0,013 mmol) en MeOH/EtOAc al 20% (20 ml) se añadió a un matraz de reacción de hidrogenación de alta presión. La reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se hizo el vacío (3 x). La reacción se purgó con H<sub>2</sub> y se hizo el vacío (3 x). A continuación la reacción se trató con H<sub>2</sub> a 345 kPa y se agitó durante aproximadamente 16 h. La reacción se desgasificó, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando el sólido con MeOH y DCM. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa C (136 mg, 0,38 mmol, 74%) en forma de un sólido de color pardo. MS (ESI): 351 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa D: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-piperidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida*

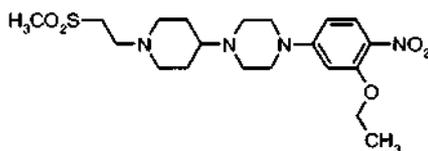
35 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol) y (2-(etiloxi)-4-{4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-1-piperazinil}fenil)amina (68 mg, 0,20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,74 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 150 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío.

Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,11 mmol, 54%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,22 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 8,98 Hz), 7,61 (t, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,97 (t, 1H, *J* = 8,96 Hz), 6,65 (d, 1H, *J* = 2,38 Hz), 6,44-6,50 (m, 2H), 4,56 (t, 1H, *J* = 4,95 Hz), 4,44 (t, 1H, *J* = 4,95 Hz), 4,06 (c, 2H, *J* = 6,96 Hz), 3,11 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, *J* = 6,87 Hz), 0,82-0,87 (m, 1H). MS (ESI): 776 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 92:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

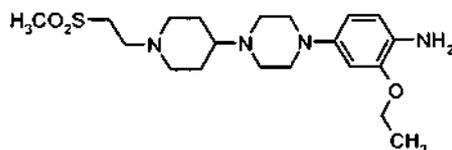


*Etapa A:* 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-piperazina



Una mezcla de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-(4-piperidinil)piperazina (Ejemplo 91, etapa A) (0,30 g, 0,90 mmol) y metil vinil sulfona (0,29 g, 2,7 mmol) en dioxano (9,0 ml) se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante aproximadamente 3 h, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa A (294 mg, 0,66 mmol, 74%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,85 (d, 1H, *J* = 9,35 Hz), 6,56 (dd, 1H, *J* = 9,44 y 2,29 Hz), 6,49 (d, 1H, *J* = 2,38 Hz), 4,17 (c, 2H, *J* = 6,96 Hz), 3,36-3,41 (m, 4H), 3,25 (t, 2H, *J* = 6,78 Hz), 3,01 (s, 3H), 2,92 (m, 2H), 2,66 (t, 2H, *J* = 6,78 Hz), 2,57 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,32-1,40 (m, 5H).

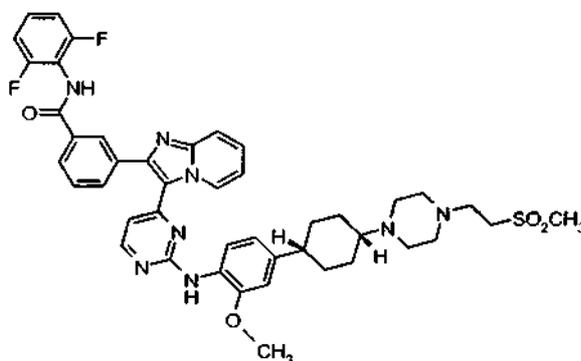
*Etapa B:* [2-(etiloxi)-4-(4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-1-piperazinil)-fenil]amina



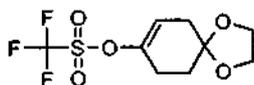
Una mezcla de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}-piperazina (290 mg, 0,65 mmol) y platino (sulfurado, al 5% en peso sobre carbono, 50 mg, 0,013 mmol) en MeOH/EtOAc al 20% (20 ml) se añadió a un matraz de reacción de hidrogenación de alta presión. La reacción se purgó con N<sub>2</sub> y se hizo el vacío (3 x). La reacción se purgó con H<sub>2</sub> y se hizo el vacío (3 x). A continuación la reacción se trató con H<sub>2</sub> a 345 kPa y se agitó durante aproximadamente 20 h. La reacción se desgasificó, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando el sólido con MeOH y DCM. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa B (256 mg, 0,62 mmol, 97%) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,50 (d, 1H, *J* = 8,43 Hz), 6,44 (d, 1H, *J* = 2,38 Hz), 6,26 (cd, 1H, *J* = 2,38 y 8,43 Hz), 4,17 (s, 2H), 3,95 (c, 2H, *J* = 6,96 Hz), 3,25 (t, 2H, *J* = 6,69 Hz), 3,01 (s, 3H), 2,91 (m, 6H), 2,65 (t, 2H, *J* = 6,78 Hz), 2,57 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,28-1,32 (m, 5H).

*Etapa C:* *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

- 5 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol) y 2-(etiloxi)-4-(4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-1-piperazinil}fenil)amina (80 mg, 0,20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0,74 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 150 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a 0 °C durante 90 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (68 mg, 0,08 mmol, 42%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,36 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,23 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 8,98 Hz), 7,61 (t, 1H, *J* = 7,79 Hz), 7,37-7,49 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,65 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,44-6,50 (m, 2H), 4,06 (c, 2H, *J* = 6,96 Hz), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 6H), 2,17 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, *J* = 6,96 Hz). MS (ESI): 836 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15 **Ejemplo 93: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(cis-4-{4-[2-(metilsulfonil)-etil]-1-piperazinil]ciclohexil}fenil)amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

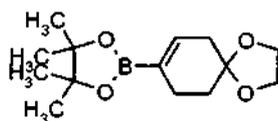


Etapa A: trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-ilo



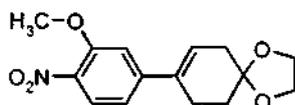
- 20 A una solución agitada de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (1,20 g, 7,69 mmol) y n-feniltrifluorometano sulfonimida (3,57 g, 10,0 mmol) en THF (77 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se añadió bis-trimetilsililamida potásica 0,5 M en tolueno (20,0 ml, 10,0 mmol). La reacción se agitó durante 4 h, a continuación se interrumpió con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con éter. Las fases combinadas de extracto de éter se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se purificaron por
- 25 cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa A (2,21 g, 7,67 mmol, 100%) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5,64-5,68 (m, 1H), 3,98-4,00 (m, 4H), 2,51-2,57 (m, 2H), 2,39-2,42 (m, 2H). 1,90 (t, 2H, *J* = 6,60 Hz).

Etapa B: 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno



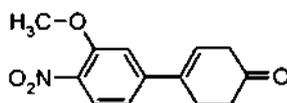
- 30 A una solución agitada de trifluorometanosulfonato de 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-ilo (2,20 g, 7,64 mmol) en dioxano (38 ml) se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,33 g, 9,17 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) con DCM (1:1) (0,187 g, 0,23 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,127 g, 0,23 mmol) y acetato potásico (2,25 g, 22,92 mmol). La mezcla se desgasificó mediante la purga del matraz de reacción al vacío/posterior relleno con N<sub>2</sub> (3 x). En atmósfera de N<sub>2</sub>, la reacción se calentó a continuación a 80 °C y se agitó durante una noche (aprox. 16 h). La reacción se enfrió a ta y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con EtOAc (3
- 35 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y a continuación se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa B (1,65 g, 6,20 mmol, 81%) en forma de un aceite transparente, que tras reposo en nevera durante una noche cambió a un sólido de color blanco. MS (ESI): 267 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa C: 8-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno



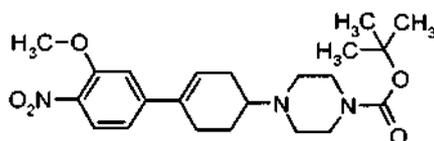
5 A una solución agitada de 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (1,09 g, 4,13 mmol) en dioxano (17 ml) se añadió 5-cloro-2-nitroanisol (0,64 g, 3,44 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,12 g, 0,17 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1,0 M en H<sub>2</sub>O (10,32 ml, 10,32 mmol). La mezcla se desgasificó mediante la purga del matraz de reacción al vacío/posterior relleno con N<sub>2</sub> (5 x). En atmósfera de N<sub>2</sub>, la reacción se calentó a continuación a 80 °C y se agitó durante una noche (aproximadamente 16 h). La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc, y a continuación se filtró a través de Celita, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y H<sub>2</sub>O. La fase de H<sub>2</sub>O se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, a continuación se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa C (911 mg, 3,13 mmol, 91%) en forma de un aceite de color ámbar. MS (ESI): 292 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa D: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-ona



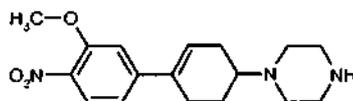
15 Se añadió una solución de TFA al 20% en DCM (25 ml) a 8-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno (900 mg, 3,09 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante aproximadamente 14 h. A continuación la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, a continuación se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa D (520 mg, 2,10 mmol, 68%) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI): 248 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa E: 4-[4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-il]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



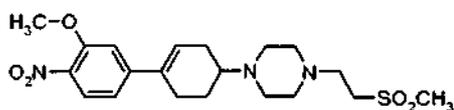
25 Se agitaron una solución de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-ona (514 mg, 2,08 mmol) y 1-BOC-piperazina (430 mg, 2,28 mmol) en DCE (8 ml) a ta en atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta mezcla se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (610 mg, 2,89 mmol) y HOAc (125 mg, 2,08 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 24 h. La reacción se diluyó con DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, a continuación se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa E (669 mg, 1,60 mmol, 77%) en forma de un sólido de color castaño. MS (ESI): 418 [M+H]<sup>+</sup>.

## 30 Etapa F: 1-[4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-il]piperazina



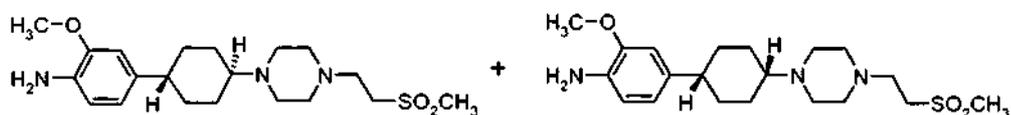
35 Una solución de 4-[4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-il]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,75 g, 1,80 mmol, lotes combinados) se agitó a ta en atmósfera de N<sub>2</sub> en TFA al 20% en DCM (40 ml) durante aproximadamente 2 h. A continuación la solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, a continuación se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa F (446 mg, 1,40 mmol, 78%) en forma de un sólido de color castaño claro. MS (ESI): 318 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa G: 1-{4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-il}-4-[2-(metilsulfonyl)-etil]piperazina



Una solución de metil vinil sulfona (201 mg, 1,89 mmol) y 1-{4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-il}piperazina (200 mg, 0,63 mmol) se agitó en dioxano (6 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. A continuación la reacción se calentó a 95 °C y se agitó durante aproximadamente 3 h. A continuación la reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, a continuación se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa G (222 mg, 0,52 mmol, 83%) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 424 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa H: [2-(metiloxi)-4-(trans-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil]-ciclohexil}-fenil)amina y [2-(metil-oxi)-4-(cis-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil]-ciclohexil})fenil)amina



Una solución de 1-{4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-ciclohexen-1-il}-4-[2-(metilsulfonyl)-etil]piperazina (212 mg, 0,50 mmol) y Pd al 10% sobre carbono (100 mg, 0,09 mmol) se agitó en EtOAc/MeOH 8:2 (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> en un matraz hidrogenación de alta presión. El matraz se purgó con N<sub>2</sub> y se hizo el vacío (3 x), y a continuación se purgó con gas H<sub>2</sub> y se hizo el vacío (3 x). El matraz se trató a continuación con gas H<sub>2</sub> a 345 kPa durante aproximadamente 18 h. La reacción se desgasificó y a continuación se filtró a través de Celita, lavando con DCM y MeOH. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener los compuestos del título de la etapa G.

20 Datos para el isómero *trans*

(90 mg, 0,22 mmol, 45%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,61-6,68 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s a, 2H), 3,11 (t, 2H, J = 6,32 Hz), 3,01 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, J = 6,32 Hz), 2,42-2,60 (m, 10H), 1,79-1,94 (m, 4H), 1,44-1,60 (m, 4H).

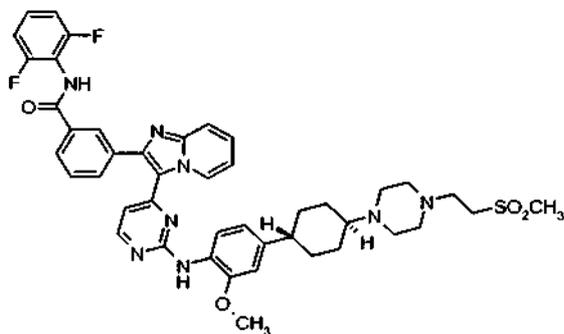
Datos para el isómero *cis*

25 (94 mg, 0,23 mmol, 47%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,60-6,66 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,67 (s a, 2H), 3,14 (t, 2H, J = 6,51 Hz), 3,04 (s, 3H), 2,88 (t, 2H, J = 6,42 Hz), 2,50-2,65 (m, 8H), 2,28-2,41 (m, 2H), 1,93-2,03 (m, 4H), 1,32-1,50 (m, 4H).

Etapa I: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[2-(metiloxi)-4-(cis-4-{4-[2-(metilsulfonyl)-etil]-1-piperazinil}ciclohexil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

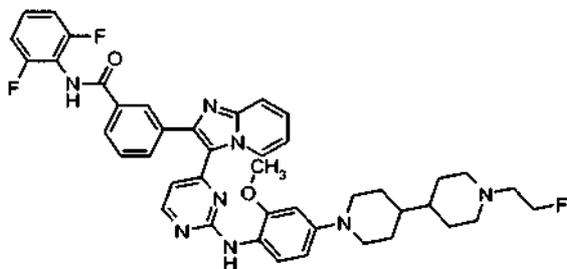
30 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (50 mg, 0,11 mmol) y [2-(metiloxi)-4-(cis-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}ciclohexil)fenil]amina (43 mg, 0,11 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (54 ml, 0,22 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 40 min, y la continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadieron hexanos hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (60 mg, 0,07 mmol, 67%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,41 (d, 1H, J = 6,41 Hz), 8,50 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J = 5,13 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 7,87 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,97 Hz), 7,61 (t, 2H, J = 7,78 Hz), 7,34-7,51 (m, 2H), 7,21 (t, 2H, J = 8,06 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 6,87 Hz), 6,95 (s, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,24 Hz), 6,55 (d, 1H, J = 5,31 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 6,59 Hz), 2,38-2,55 (m, 9H), 2,28-2,36 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,29-1,40 (m, 2H). MS (ESI): 821 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 94:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(trans-4-[[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]ciclohexil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



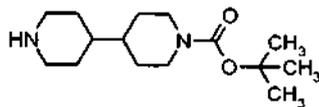
5 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (50 mg, 0,11 mmol) y [2-(metiloxi)-4-(trans-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]ciclohexil]fenil]amina (Ejemplo 93, etapa H) (43 mg, 0,11 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (54 ml, 0,22 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 40 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por  
10 cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,06 mmol, 56%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,42 (d, 1H, *J* = 6,23 Hz), 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, *J* = 5,31 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 7,69 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,51 Hz), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,97 Hz), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,34-7,51 (m, 2H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,98 (t, 1H, *J* = 6,78 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,80 (d, 1H, *J* = 8,06 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, *J* = 6,50 Hz), 2,34-2,60 (m, 12H), 2,18 (s, 1H), 1,91-1,99 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 4H). MS (ESI): 821 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 95:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[1'-(2-fluoroetil)-4,4'-bipiperidin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



20

Etapa A: 4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

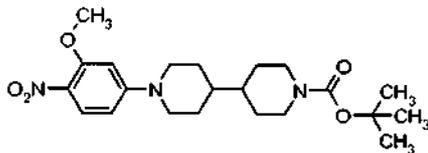


25

A 4,4'-bipiperidina (5,48 g, 32,6 mmol) en THF (160 ml) y CHCl<sub>3</sub> (160 ml) se añadió gota a gota BOC-On (4,01 g) en THF (90 ml) durante un periodo de 8 h. A continuación la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida. El residuo se recogió en KHSO<sub>4</sub> 1 M (250 ml) y se lavó con éter dietílico (tres veces). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38,0 g, 275 mmol) a la fase acuosa que posteriormente se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (1,98 g, 7,40 mmol, 45%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,06 - 1,18 (m, 5 H), 1,42 (s, 9 H), 1,58 - 1,69 (m, 6 H), 2,50 - 2,61 (m, 4 H), 3,06 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 4,08 (s a, 2 H).

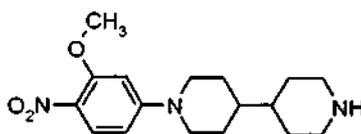
30

Etapa B: 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

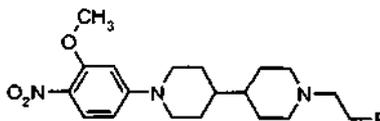


- 5 El compuesto del título de la etapa B (2,32 g, 5,50 mmol, 75%) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 22, etapa B, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en lugar de 1,4'-bipiperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 - 1,03 (m, 2 H), 1,10 - 1,21 (m, 3 H), 1,27 - 1,39 (m, 10 H), 1,60 (d, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 1,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 2,58 (s a, 2 H), 2,83 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,91 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 4,03 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

Etapa C: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina

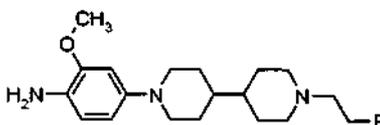


- 10 El compuesto del título de la etapa C (1,63 g, 5,10 mmol, 100%) se preparó a partir de 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 89, etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,92 - 1,03 (m, 2 H), 1,10 - 1,21 (m, 3 H), 1,27 - 1,39 (m, 10 H), 1,60 (d, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 1,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 2,58 (s a, 2 H), 2,83 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,91 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 4,03 (d, *J* = 13,4 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).
- 15 Etapa D: 1-(2-fluoroetil)-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina



- 20 El compuesto del título de la etapa D (0,494 g, 1,35 mmol, 68%) se preparó a partir de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 90, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 - 1,07 (m, 1 H), 1,11 - 1,22 (m, 4 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 1,61 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 1,74 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 1,89 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,54 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,2 Hz, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,86 (t, *J* = 11,6 Hz, 4 H), 3,88 (s, 3H), 4,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 4,48 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 48,0 Hz, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

Etapa E: 4-[1'-(2-fluoroetil)-4,4'-bipiperidin-1-il]-2-(metiloxi)anilina



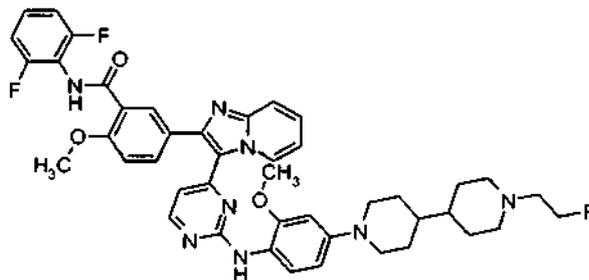
- 25 El compuesto del título de la etapa E (0,417 g, 1,24 mmol, 92%) se preparó a partir de 1-(2-fluoroetil)-1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 87, etapa I. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H), 1,12 - 1,17 (m, 1 H), 1,18 - 1,26 (m, 2 H), 1,60 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 1,68 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 1,87 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,34 - 2,42 (m, 2 H), 2,51 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,2 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 2,86 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,36 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,14 (s a, 2 H), 4,46 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,8 Hz, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 6,23 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,41 - 6,47 (m, 2 H).
- 30

Etapa F: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[1'-(2-fluoroetil)-4,4'-bipiperidin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

El compuesto del título (0,078 g, 0,10 mmol, 41%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[1'-(2-fluoroetil)-4,4'-bipiperidin-1-il]-2-

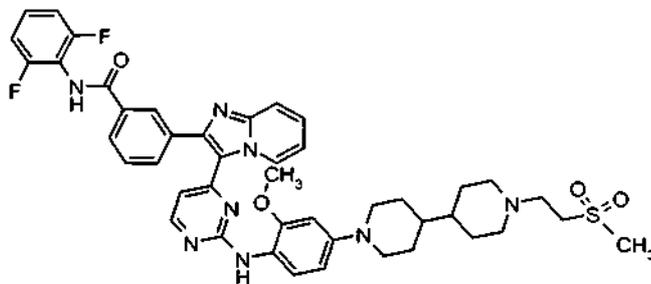
(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinil-metil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,76 - 0,84 (m, 1 H), 0,97 - 1,07 (m, 1 H), 1,13 - 1,25 (m, 4 H), 1,62 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 1,72 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 1,88 (t, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 2,48 - 2,59 (m, 4 H), 2,87 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 3,69 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,47 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 48,0 Hz, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 6,39 - 6,46 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H). MS (M+H, ES+) 761.

**Ejemplo 96:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-1'-2-fluoroetil]-4,4'-bipiperidin-1-il]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

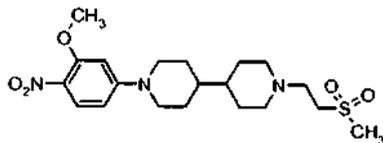


El compuesto del título (0,057 g, 0,070 mmol, 29%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 95, etapa F con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,96 - 1,07 (m, 1 H), 1,13 - 1,21 (m, 3 H), 1,23 - 1,27 (m, 2 H), 1,62 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 1,72 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 1,88 (t, *J* = 9,5 Hz, 2 H), 2,48 - 2,59 (m, 4 H), 2,87 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 3,69 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 4,46 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,6 Hz, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 6,44 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 3 H), 7,66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H).

**Ejemplo 97:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-(2-[[2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

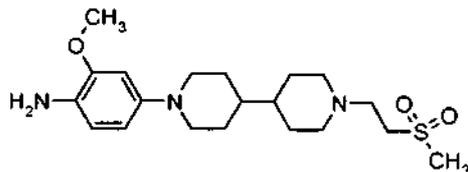


*Etapa A:* 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidina



El compuesto del título de la etapa A (0,602 g, 1,41 mmol, 83%) se preparó a partir de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4,4'-bipiperidina (Ejemplo 95, etapa C) de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,95-1,04 (m, 1 H), 1,08-1,19 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 1 H), 1,60 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 1,71 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 1,82 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,79-2,89 (m, 4 H), 2,96 (s, 3 H), 3,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,02 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H).

Etapa B: 2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}anilina

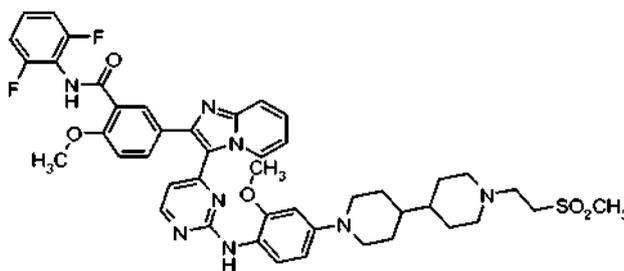


5 El compuesto del título de la etapa B (0,457 g, 1,16 mmol, 78%) se preparó a partir de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidina de manera análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 87, etapa I. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 - 1,04 (m, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 1,06 - 1,13 (m, 2H), 1,15 - 1,25 (m, 3 H), 1,65 (dd, *J* = 19,0, 12,5 Hz, 4 H), 1,83 (t, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 2,33 - 2,42 (m, 2 H), 2,61 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,84 - 2,90 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,21 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,36 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,14 (s a, 2 H), 6,23 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,41 - 6,46 (m, 2 H).

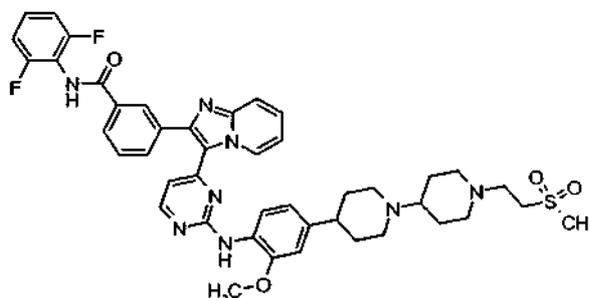
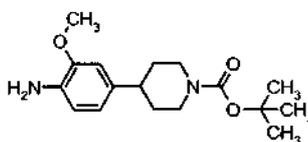
10 Etapa C: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-(2-[2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}fenil)amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

15 El compuesto del título (0,078 g, 0,10 mmol, 38%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 - 1,06 (m, 1 H), 1,08 - 1,18 (m, 3 H), 1,20 - 1,27 (m, 2 H), 1,64 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 1,72 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 1,84 (t, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 2,55 (t, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,88 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,22 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,69 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 6,41 - 6,47 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,90 - 6,99 (m, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 3 H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 10,21 (s, 1 H). MS (M-H, ES-) 819.

20 **Ejemplo 98:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-[2-[2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-4,4'-bipiperidin-1-il}fenil)amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

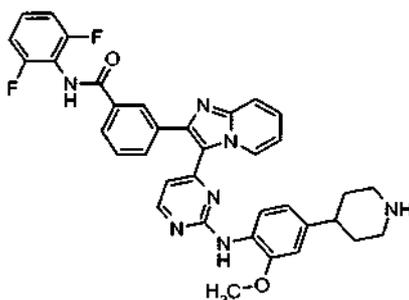


25 El compuesto del título (0,077 g, 0,090 mmol, 36%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 97, etapa C, con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 - 1,06 (m, 1 H), 1,08 - 1,18 (m, 3 H), 1,20 - 1,27 (m, 2 H), 1,64 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 1,72 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 1,80 - 1,88 (m, 2 H), 2,55 (t, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,88 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,22 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,69 (d, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,41 - 6,51 (m, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,91 (t, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 3 H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 9,75 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 851.

**Ejemplo 99: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{1'-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-4-il}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida****Etapa A: 4-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

5

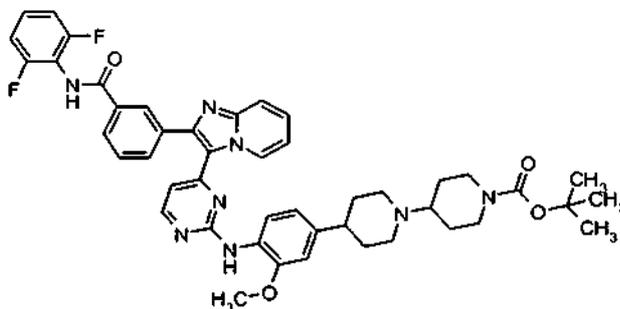
Una solución de 5-cloro-2-nitroanisol (0,094 g, 0,50 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,19 g, 0,60 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,16 g, 1,5 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,019 g, 0,030 mmol) en dioxano (3 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml) se desgasificó durante 30 min. La mezcla se calentó a 120 °C durante 20 min en un microondas. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se puso en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm). La mezcla se transfirió a un matraz separado y se diluyó con EtOH y posteriormente se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante una noche. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se filtró a través de Celita®, se lavó con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (0,12 g, 0,40 mmol, 81%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,79 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,54 (tt, J = 12,1, 3,5 Hz, 1 H), 2,77 (t, J = 11,9 Hz, 2 H), 3,65 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 3,70 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,22 (s a, 2 H), 6,60 - 6,66 (m, 3 H).

**Etapa B: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[(2-(metiloxi)-4-(4-piperidinil)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

El compuesto del título de la etapa B (1,68 g, 2,69 mmol, 76%, aproximadamente un 85% puro, usado sin purificación adicional) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[4-amino-3-(metiloxi)-fenil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (lote diferente al que se ha descrito anteriormente) en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinil-metil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,47 - 1,58 (m, 2 H) 1,69 (d, J = 11,4 Hz, 2 H) 2,51 - 2,62 (m, 3 H) 3,02 (d, J = 11,9 Hz, 2 H) 3,69 (s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 6,50 (d, J = 5,3 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,97 (t, J = 6,4 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 8,1 Hz, 2 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,39 (d, J = 6,2 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

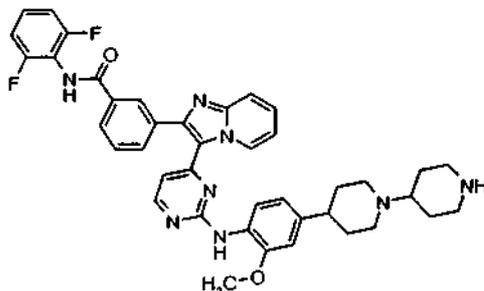
25

Etapa C: 4-[4-({4-[2-(3-[(2,6-difluorofenil)amino]carbonil)-fenil]imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-2-pirimidinil)amino)-3-(metiloxi)fenil]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



- 5 El compuesto del título de la etapa C (1,85 g, 2,26 mmol, 85%, aproximadamente un 85% puro, usado sin purificación adicional) se preparó a partir de *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 89, etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 - 1,31 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,62 - 1,72 (m, 5 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,32 - 2,43 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 3 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,93 (d, *J* = 9,7 Hz, 2 H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,58 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,39 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

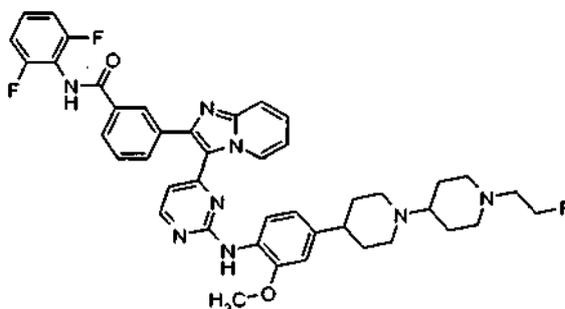
Etapa D: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-4-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



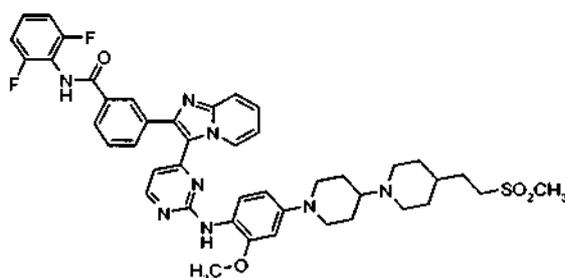
- 15 El compuesto del título de la etapa D (1,14 g, 1,59 mmol, 70%) se preparó a partir de 4-[4-({4-[2-(3-[(2,6-difluorofenil)amino]carbonil)fenil]imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-2-pirimidinil)amino)-3-(metiloxi)fenil]-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de 1,1-dimetiletilo de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 89, etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 - 1,32 (m, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 5 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 3 H), 2,33 - 2,43 (m, 3 H), 2,88 - 2,98 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,47 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,39 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 10,20 (s a, 1 H).

Etapa E: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[[4-(1,4'-bipiperidin-4-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

- 25 El compuesto del título (0,21 g, 0,25 mmol, 73%) se preparó a partir de 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-4-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 8. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 - 1,44 (m, 2 H), 1,56 - 1,66 (m, 2 H), 1,71 (t, *J* = 11,6 Hz, 4 H), 1,89 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,17 (t, *J* = 10,4 Hz, 3 H), 2,38 - 2,43 (m, 1 H), 2,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,91 (t, *J* = 12,0 Hz, 4 H), 2,98 (s, 3 H), 3,22 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 821.

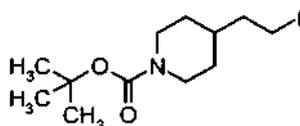
**Ejemplo 100: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(1'-(2-fluoroetil)-1,4'-bipiperidin-4-il]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

5 El compuesto del título (0,15 g, 0,20 mmol, 58%) se preparó a partir de 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-4-il)-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 99, etapa D) de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 90, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 - 1,47 (m, 2 H), 1,65 - 1,72 (m, 6 H), 1,94 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,13 - 2,23 (m, 3 H), 2,38 - 2,43 (m, 1 H), 2,54 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 28,4 Hz, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,91 (dd, *J* = 18,5, 12,1 Hz, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,46 (dt, *J*<sub>HF</sub> = 47,8 Hz, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,97 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,40 - 7,49 (m, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 762.

**Ejemplo 101: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-(2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-1'-il]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

15

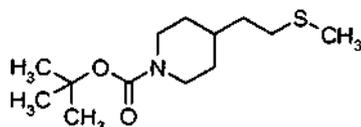
*Etapa A: 4-(2-yodoetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*



20

A *N*-Boc-4-piperidina-etanol (5,00 g, 21,8 mmol) en THF (100 ml) se añadieron trifenilfosfina (6,29 g, 24,0 mmol), imidazol (1,64 g, 24,1 mmol) y yodo (6,09 g, 24,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celita® y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (6,31 g, 18,6 mmol, 85%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,07 (dc, *J* = 12,2, 4,3 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,49 - 1,58 (m, 1 H), 1,62 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 1,75 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,67 (td, *J* = 12,9, 2,5 Hz, 2 H), 3,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,06 (d, *J* = 13,0 Hz, 2 H).

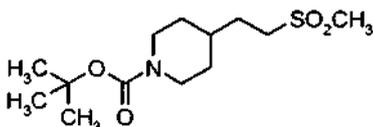
*Etapa B: 4-[2-(metiltio)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*



25

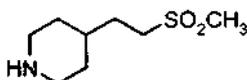
- 5 A 4-(2-yodoetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,13 g, 9,23 mmol) en DMF (50 ml) se añadió tiometóxido sódico (661 mg, 10,4 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 3 días. Tras comprobar por TLC que se había completado, la reacción se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (4 veces), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (2,37 g, 9,20 mmol, 99%, aproximadamente un 93% puro, usado sin purificación adicional). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,48 - 1,55 (m, 3 H), 1,63 (d, *J* = 12,5 Hz, 2 H), 2,07 (s, 3 H), 2,45 - 2,53 (m, 2 H), 2,65 (td, *J* = 12,8, 2,6 Hz, 2 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H).

Etapa C: 4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



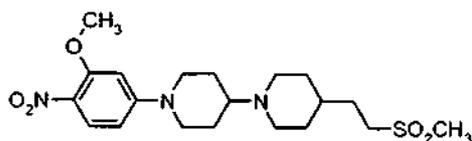
- 10 A 4-[2-(metiltio)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,37 g, 9,20 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (5,29 g, 77% en peso, 23,0 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 2 días. Se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (2,50 g, 77% en peso, 14,5 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa C (1,44 g, 4,90 mmol, 54%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,09 - 1,20 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,51 - 1,62 (m, 1 H), 1,67 (dd, *J* = 13,4, 2,0 Hz, 2 H), 1,77 - 1,85 (m, 2 H), 2,63 - 2,73 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,99 - 3,05 (m, 2 H), 4,08 - 4,15 (m, 2 H).

Etapa D: 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina



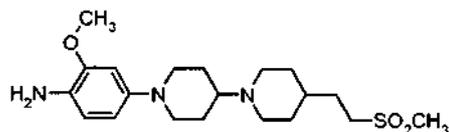
- 20 El compuesto del título de la etapa D (0,81 g, 4,3 mmol, 87%) se preparó a partir de 4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo de forma análoga a la del Ejemplo 89, etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,14 - 1,26 (m, 2 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,70 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 1,76 - 1,84 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,61 (td, *J* = 12,3, 2,6 Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 2,99 - 3,05 (m, 2 H), 3,11 (ddd, *J* = 12,4, 3,3, 3,0 Hz, 2 H).

Etapa E: 1'[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidina



- 25 El compuesto del título de la etapa E (0,544 g, 1,28 mmol, 60%) se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 74, etapa A, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina en lugar de 1,4'-bipiperidina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,00 - 1,11 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 1,35 - 1,46 (m, 2 H), 1,50 - 1,58 (m, 2 H), 1,61 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 1,75 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,04 (t, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,50 (s, 1 H), 2,79 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 5 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,01 (d, *J* = 14,1 Hz, 2 H), 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 9,6, 2,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H).

Etapa F: 2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-1'-il]anilina



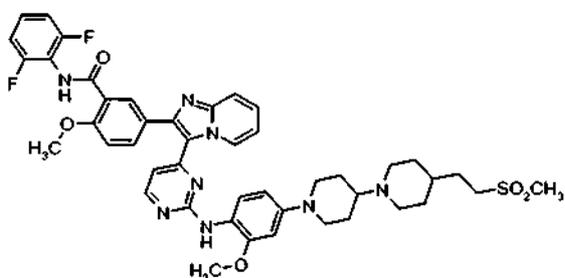
- 35 El compuesto del título de la etapa F (0,25 g, 0,64 mmol, 50%) se preparó a partir de 1'-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 87, etapa I. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 - 1,12 (m, 2 H), 1,20 - 1,31 (m, 1 H), 1,42 - 1,67 (m, 6 H), 1,72 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,05

(t,  $J = 11,0$  Hz, 2 H), 2,21 (t,  $J = 11,4$  Hz, 1 H), 2,39 - 2,44 (m, 2 H), 2,82 (d,  $J = 11,2$  Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,02 - 3,11 (m, 2 H), 3,38 (d,  $J = 11,9$  Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,14 (s a, 2 H), 6,24 (dd,  $J = 8,3, 2,3$  Hz, 1 H), 6,41 - 6,49 (m, 2 H).

5 **Etapa G:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-1'-il}]fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

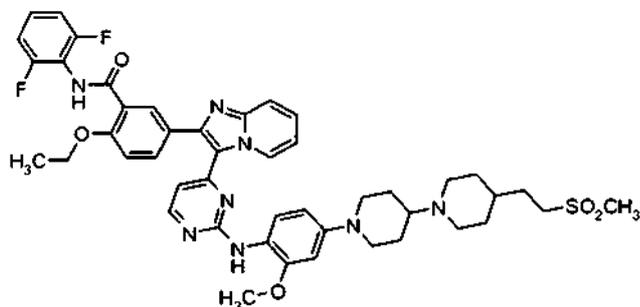
El compuesto del título (0,12 g, 0,15 mmol, 60%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E, con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-1'-il}anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinil-metil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 1,41 - 1,69 (m, 6 H), 1,76 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2 H), 2,06 (t,  $J = 11,2$  Hz, 2 H), 2,32 (t,  $J = 11,4$  Hz, 1 H), 2,61 (t,  $J = 11,7$  Hz, 2 H), 2,83 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,02 - 3,11 (m, 2 H), 3,70 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,40 - 6,47 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,94 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 3 H), 7,57 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 8,02 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 8,17 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 9,31 - 9,42 (m, 1 H), 10,20 (s, 1 H). MS (M-H, ES-) 820.

15 **Ejemplo 102:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-1'-il}]fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



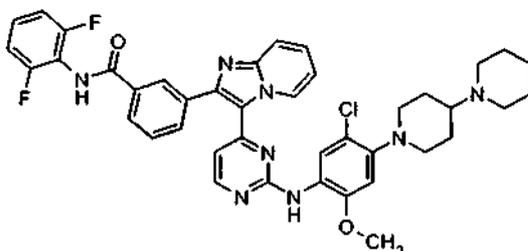
El compuesto del título (0,12 g, 0,14 mmol, 56%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 101, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,21 - 1,32 (m, 1 H), 1,52 - 1,57 (m, 3 H), 1,62 (d,  $J = 11,9$  Hz, 3 H), 1,76 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 2 H), 2,32 (t,  $J = 14,8$  Hz, 1 H), 2,61 (t,  $J = 11,9$  Hz, 2 H), 2,83 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,00 - 3,11 (m, 2 H), 3,70 (d,  $J = 10,1$  Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,44 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 6,49 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,91 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1 H), 7,15 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2 H), 7,25 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 3 H), 7,66 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H), 7,74 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 8,07 (s a, 1 H), 8,17 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 9,75 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 851.

25 **Ejemplo 103:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1,4'-bipiperidin-1'-il}]fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

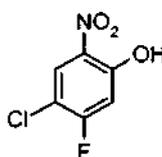


El compuesto del título (0,07 g, 0,07 mmol, 53%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 101, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,02 - 1,13 (m, 2 H), 1,21 - 1,32 (m, 1 H), 1,40 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3 H), 1,49 - 1,58 (m, 4 H), 1,62 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2 H), 1,77 (d,  $J = 13,6$  Hz, 2 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 2,62 (t,  $J = 11,5$  Hz, 2 H), 2,83 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,03 - 3,10 (m, 2 H), 3,70 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H), 6,42 - 6,52 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,91 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1 H), 7,16 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,23 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 8,17 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H). MS (M-H, ES-) 864.

**Ejemplo 104:3-[3-(2-[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-cloro-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**



*Etapa A: 4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenol*

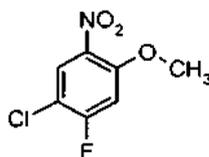


5

Se disolvió 4-cloro-3-fluorofenol (2,38 g, 16,2 mmol) en DCE (32 ml) y se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,524 g, 1,62 mmol). Se diluyó HNO<sub>3</sub> al 70% (2,1 ml, 32 mmol) con H<sub>2</sub>O (18,9 ml) para preparar una solución al 7% de HNO<sub>3</sub>. Esta solución se añadió a la mezcla de reacción que a continuación se agitó a ta durante 4 h, momento en el que se juzgó que la reacción se había completado por TLC. La reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (2,29 g, 74%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,76 (s a, 1 H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H).

10

*Etapa B: 4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil metil éter*

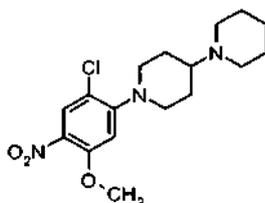


15

Se disolvió 4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenol (2,29 g, 12,0 mmol) en DMF (25 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 g, 18 mmol) y yodometano (0,893 ml, 14,3 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió a continuación en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x) y a continuación los extractos orgánicos combinados se extrajeron con H<sub>2</sub>O (5 x). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa B sin purificación adicional (2,19 g, 89%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,22 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 3,90 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H).

20

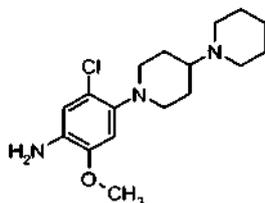
*Etapa C: 1'-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina*



25

Se disolvió 4-cloro-5-fluoro-2-nitrofenil metil éter (2,19 g, 10,7 mmol) en DMSO (10 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 g, 16 mmol) y 1,4'-bipiperidina (1,8 g, 11 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante una noche a ta. La mezcla se vertió a continuación en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (2 x) y a continuación los extractos orgánicos combinados se extrajeron con H<sub>2</sub>O (5 x). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (2,69 g, 71%). MS (M+H, ES+) 354.

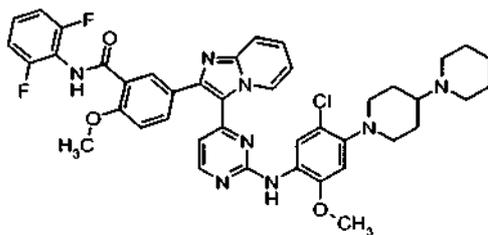
## Etapa D: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-cloro-2-(metiloxi)anilina



Se disolvió 1'-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina en EtOH y se añadió platino sulfurado al 5% sobre carbono. La reacción se colocó en un Hidrogenador de Fischer-Porter a una presión de 345 kPa de gas H<sub>2</sub> y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El análisis por TLC y MS mostró que la reacción se había completado. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa D sin purificación adicional (2,36 g, 96%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,56 - 6,62 (m, 2 H), 4,57 (s a, 2 H), 3,70 (d, *J* = 1,3 Hz, 3 H), 3,06 (d, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 2,52 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,39 - 2,44 (m, 4 H), 2,24 (t, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 1,70 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 1,54 (t, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 1,41 - 1,48 (m, 4 H), 1,30 - 1,38 (m, 2 H).

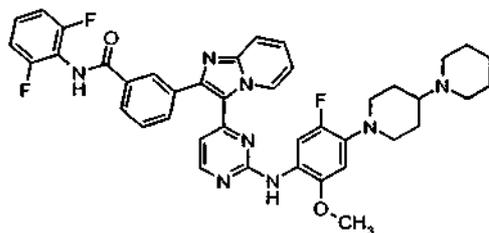
10 Etapa E: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-cloro-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida

En un vial de 10 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,150 g, 0,325 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (0,158 g, 0,487 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,196 g, 0,780 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. Cuando se comprobó por MS que la reacción se había completado, se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (0,067 g, 27%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 9,42 (s a, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 8,31 (s a, 1 H), 8,21 - 8,26 (m, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,33 (s a, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 6,94 - 7,03 (m, 1 H), 6,77 - 6,81 (m, 1 H), 6,52 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,64 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,26 - 2,37 (m, 1 H), 1,77 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 1,52 - 1,64 (m, 2 H), 1,45 (s, 4 H), 1,35 (s a, 2 H). MS (M+H, ES+) 749.

Ejemplo 105: 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-cloro-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida

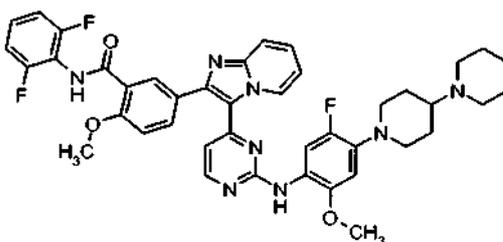
El compuesto del título (0,032 g, 0,041 mmol, 40%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 104, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en el procedimiento descrito en el Ejemplo 104, etapa E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,78 (s a, 1 H), 9,41 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,31 - 3,37 (m, 4 H), 2,61 - 2,71 (m, 2 H), 2,29 - 2,41 (m, 3 H), 1,80 (dd, *J* = 14,3, 6,2 Hz, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,49 (s a, 4 H), 1,38 (s a, 2 H). MS (M+H, ES+) 779.

35 Ejemplo 106: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



El compuesto del título (0,0985 g, 0,134 mmol, 41% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 104 con la siguiente excepción a destacar: se usó 3,4-difluorofenol en lugar de 4-cloro-3-fluorofenol en el Ejemplo 104, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,23 - 8,32 (m, 2 H), 8,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 6,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,30 - 3,38 (m, 4 H), 2,63 (t, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 2,50 - 2,36 (m, 2 H), 2,28 (t, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 1,72 - 1,79 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,45 (s a, 4 H), 1,34 (s a, 2 H). MS (M+H, ES+) 733.

10 **Ejemplo 107: 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-fluoro-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi) benzamida**

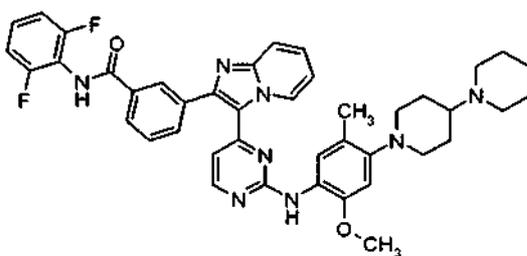


El compuesto del título (0,0908 g, 0,119 mmol, 39% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 104 con las siguientes excepciones a destacar:

- 15 a) se usó 3,4-difluorofenol en lugar de 4-cloro-3-fluorofenol en el Ejemplo 104, etapa A.  
 b) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en el procedimiento descrito en el Ejemplo 104, etapa E.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,99 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 6,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,34 - 3,41 (m, 2 H), 2,66 (t, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,44 - 2,48 (m, 4 H), 2,26 - 2,36 (m, 1 H), 1,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 2 H), 1,53 - 1,65 (m, 2 H), 1,48 (s, 4 H), 1,37 (s a, 2 H). MS (M+H, ES+) 763.

**Ejemplo 108: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida**

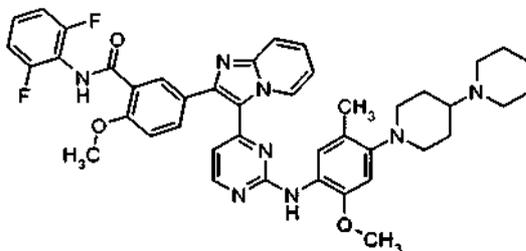


25 El compuesto del título (0,0543 g, 0,075 mmol, 23% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 104 con las siguientes excepciones a destacar: se usó 3-fluoro-4-metilfenol en lugar de 4-cloro-3-fluorofenol en el Ejemplo 104, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,20 (s a, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), 8,42 (s a, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 8,15 - 8,24 (m, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,56 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H),

30

6,72 (s, 1 H), 6,46 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,00 - 3,11 (m, 2 H), 2,60 (t,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,46 (s a, 4 H), 1,35 (s a, 2 H). MS (M+H, ES+) 729.

**Ejemplo 109:** 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-5-metil-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida



5

El compuesto del título (0,0878 g, 0,116 mmol, 38% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 104 con las siguientes excepciones a destacar:

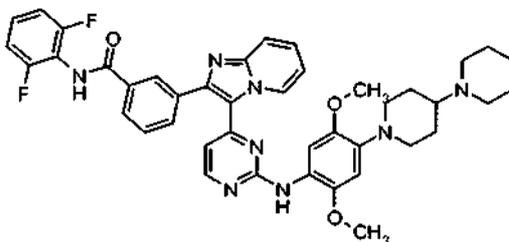
a) se usó 3-fluoro-4-metilfenol en lugar de 4-cloro-3-fluorofenol en el Ejemplo 104, etapa A.

10 b) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en el procedimiento descrito en el Ejemplo 104, etapa E.

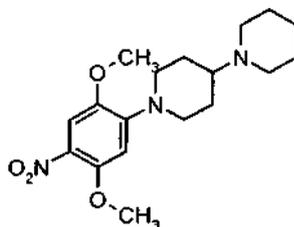
15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,44 (s, 1 H), 8,23 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,77 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,33 - 7,41 (m, 1 H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,18 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 6,91 - 6,98 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,55 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,09 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2 H), 3,27 - 3,31 (m, 2 H), 2,63 (t,  $J = 11,9$  Hz, 2 H), 2,46 - 2,50 (m, 4 H), 2,28 - 2,38 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,80 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2 H), 1,54 - 1,65 (m, 2 H), 1,49 (dt,  $J = 10,2, 5,0$  Hz, 4 H), 1,34 - 1,42 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 759.

15

**Ejemplo 110:** 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



Etapa A: 1'-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina

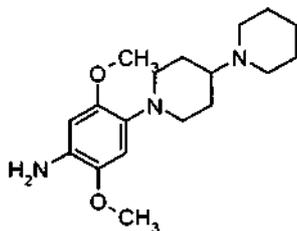


20

25 Se disolvió 4-cloro-2,5-dimetoxinitrobenzoceno (5,0 g, 23 mmol) en DMSO (50 ml). Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4,8 g, 34 mmol) y 4-piperidinopiperidina (3,9 g, 23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante el fin de semana. La mezcla se vertió a continuación en  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (3,0 g, 37%). MS (M+H, ES+) 350.

25

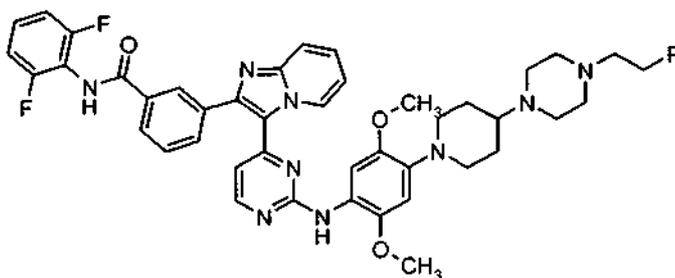
## Etapa B: 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,5-bis(metiloxi)anilina



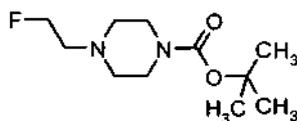
Se recogió 1'-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,4'-bipiperidina (3,0 g, 8,6 mmol) en EtOH (50 ml) y se añadió EtOAc para mejorar su solubilidad. Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (300 mg). La reacción se colocó en un Hidrogenador de Fischer-Porter a una presión de 345 kPa de gas H<sub>2</sub> y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa B sin purificación adicional (2,72 g, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,42 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,15 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,38 - 2,47 (m, 6 H), 2,20 (t, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 1,67 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 6 H), 1,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H).

Etapa C: 3-[3-(2-{[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida

En un vial de microondas de 5 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,200 g, 0,433 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,5-bis(metiloxi)anilina (0,166 g, 0,520 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió HCl concentrado (4 gotas). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 180 °C durante 40 min. Se mostró que la reacción se había completado por MS, se enfrió a ta, se neutralizó con amoniacó 7 N en MeOH, y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en columna usando alúmina básica. Las fracciones combinadas deseadas se concentraron y el sólido resultante se trituró con DCM y hexano, se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto del título (0,130 g, 40%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,41 (s a, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,94 - 7,00 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,43 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 2,51 - 2,58 (m, 2 H), 2,26 - 2,35 (m, 1 H), 1,77 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 2 H), 1,48 (s, 4 H), 1,38 (s, 2 H). MS (M+H, ES+) 745.

Ejemplo 111: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il] benzamida

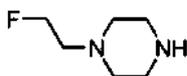
## Etapa A: 4-(2-fluoroetil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



En un tubo cerrado herméticamente, se disolvió 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,0 g, 54,0 mmol) en 100 ml de THF. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,2 g, 81,0 mmol) y 1-fluoro-2-yodoetano (11,3 g, 64,8 mmol) y la reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM. El filtrado se concentró al vacío teniendo cuidado de que la temperatura del baño de H<sub>2</sub>O no superara los 30 °C. El producto en bruto resultante, 4-(2-fluoroetil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, se usó en la siguiente etapa sin

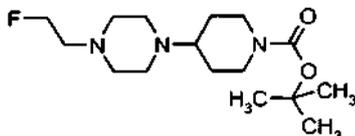
purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,48 (dt,  $J_{\text{HF}} = 47,8$  Hz,  $J = 4,9$  Hz, 2 H) 3,24 - 3,28 (m, 4 H) 2,57 (dt,  $J_{\text{HF}} = 28,7$ ,  $J = 4,9$  Hz, 2 H) 2,31 - 2,36 (m, 4 H) 1,34 (s, 9 H).

*Etapa B: 1-(2-fluoroetil)piperazina*



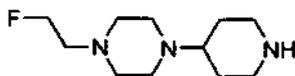
- 5 Se disolvió 4-(2-fluoroetil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en bruto en 40 ml de MeOH y 40 ml de HCl al 37%. La reacción se agitó durante 1 h. Se neutralizó cuidadosamente con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido y se concentró al vacío teniendo cuidado de que la temperatura del baño de  $\text{H}_2\text{O}$  no superara los 30 °C. El residuo resultante se recogió en éter dietílico y los sólidos se filtraron y se lavaron con éter dietílico y DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío, de nuevo teniendo cuidado de que la temperatura del baño de  $\text{H}_2\text{O}$  no superara los 30 °C, para obtener el
- 10 producto deseado 1-(2-fluoroetil)piperazina (5,2 g, 73% en 2 etapas) que se usó sin purificación adicional. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,40 - 4,57 (m, 2 H), 2,64 - 2,73 (m, 4 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,46 - 2,53 (m, 2 H), 2,29 - 2,40 (m, 4 H).

*Etapa C: 4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*



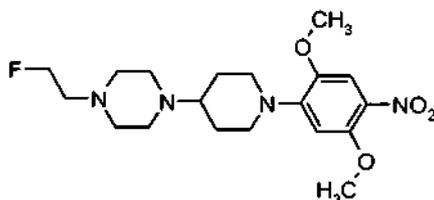
- 15 Se disolvieron 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (15,7 g, 78,7 mmol) y 1-(2-fluoroetil)piperazina (5,2 g, 39 mmol) en 150 ml de 1,2-DCE. Se añadieron HOAc (3,4 ml, 59 mmol) y TEA (5,5 ml, 39 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (12,5 g, 59,0 mmol). La reacción se agitó durante 3 h. El análisis por TLC reveló la presencia de material de partida y por lo tanto se añadió una cantidad adicional de 1,5 eq. (12,5 g, 59,0 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico. La reacción se mantuvo en agitación durante una noche. Se añadió cuidadosamente
- 20 una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  hasta que la reacción dejó de burbujear. A continuación se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (10,2 g, 82%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,39 - 4,57 (m, 2 H), 3,90 (d,  $J = 12,46$  Hz, 2 H), 2,61 - 2,73 (m, 2 H), 2,47 - 2,61 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 8 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H),
- 25 1,69 (d,  $J = 12,46$  Hz, 2 H), 1,37 (s, 9 H), 1,14 - 1,26 (m, 2 H).

*Etapa D: 1-(2-fluoroetil)-4-(4-piperidinil)piperazina*



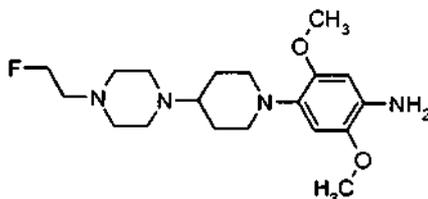
- 30 Se disolvió 4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10,2 g, 32,3 mmol) en 40 ml de MeOH y 40 ml de HCl al 37%. La reacción se agitó durante 1 h, se concentró al vacío y a continuación se añadió una pequeña cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  para solubilizar la sal de HCl del producto. Cuando todo estaba en solución, se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido para neutralizar. A continuación la mezcla se concentró al vacío para retirar el  $\text{H}_2\text{O}$ . El residuo se recogió en DCM y los sólidos se filtraron y se lavaron con MeOH/DCM al 20%. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en éter dietílico. Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter dietílico varias veces. Los filtrados
- 35 combinados se concentraron al vacío para obtener el producto deseado en dos cosechas (2,42 g y 1,85 g) sin purificación adicional. Los lotes se juntaron para obtener el compuesto del título de la etapa D (4,3 g, 68%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,40 - 4,58 (m, 2 H), 3,15 (s, 1 H), 2,91 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2 H), 2,35 - 2,59 (m, 12 H), 2,15 (tt,  $J = 11,36, 3,67$  Hz, 1 H), 1,63 (d,  $J = 12,10$  Hz, 2 H), 1,19 (cd,  $J = 11,85, 4,03$  Hz, 2 H).

Etapa E: 1-{1-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(2-fluoroetil)piperazina



5 Se disolvió 4-cloro-2,5-dimetoxinitrobenzoceno (1,0 g, 4,6 mmol) en DMSO (10 ml). Se añadieron  $K_2CO_3$  (0,953 g, 6,9 mmol) y 1-(2-fluoroetil)-4-(4-piperidinil)piperazina (0,989 g, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 60 h. La mezcla se vertió a continuación en  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa E (1,36 g, 75%). MS (M+H, ES+) 397.

Etapa F: 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2,5-bis(metiloxi)anilina

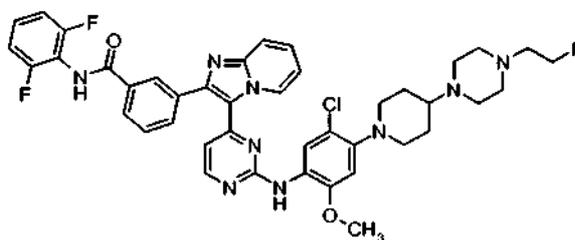


10 Se recogió 1-{1-[2,5-bis(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(2-fluoroetil)piperazina (1,36 g, 3,43 mmol) en EtOH (50 ml) y se añadió EtOAc para mejorar la solubilidad. Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (140 mg). La reacción se puso en un Hidrogenador de Fischer-Porter a una presión de 345 kPa de gas  $H_2$  y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa F sin purificación adicional (1,2 g, 95%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,42 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,53 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,41 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,15 (s, 2 H), 2,57 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 2,49-2,51 (m, 1 H), 2,45-2,48 (m, 6 H), 2,42 (d,  $J = 13,4$  Hz, 4 H), 2,17 (t,  $J = 11,3$  Hz, 1 H), 1,73 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2 H), 1,46 (cd,  $J = 11,7, 3,5$  Hz, 2 H).

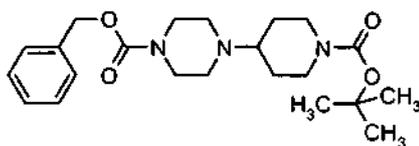
20 Etapa G: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2,5-bis(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

25 En un vial de microondas de 5 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,200 g, 0,433 mmol) y 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2,5-bis(metiloxi)-anilina (0,190 g, 0,520 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió HCl concentrado (4 gotas). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 180 °C durante 40 min. Se comprobó por MS que la reacción se había completado, se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM y se purificó por cromatografía en columna usando alúmina básica seguido de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se concentraron y el sólido resultante se trituró con DCM y hexano, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (0,110 g, 32%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,24 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,83 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,61 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,26 - 7,53 (m, 3 H), 7,13 - 7,27 (m, 2 H), 6,84 - 7,08 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,50 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,56 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,45 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 2,37 - 2,74 (m, 12 H), 2,13 - 2,36 (m, 1 H), 1,70 - 1,94 (m, 2 H), 1,39 - 1,69 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 792.

35 **Ejemplo 112:** 3-[3-(2-{[5-cloro-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil) benzamida

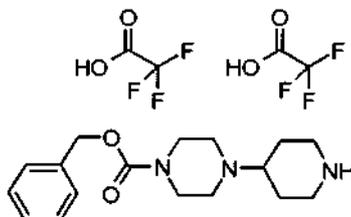


*Etapa A: 4-(1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo*



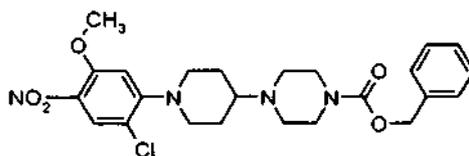
- 5 Se agitaron a ta 1-boc-4-piperidona (10,0 g, 50,2 mmol), 1-piperazina-carboxilato de bencilo (19,3 ml, 100,4 mmol), HOAc (4,3 ml, 75,3 mmol) y TEA (7,0 ml, 50,2 mmol) combinados en DCE (150 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16,0 g, 75,3 mmol). La reacción se agitó durante 3 h, momento en el que el análisis por TLC mostró que el material de partida se había consumido. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se diluyó con DCM y se adsorbió sobre un cartucho preenvasado con una carga sólida de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título de la etapa A (rendimiento no obtenido).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,04 - 7,52 (m, 5 H), 5,02 (s, 2 H), 3,74 - 4,05 (m, 2 H), 3,06 - 3,49 (m, 4 H), 2,63 (s, 2 H), 2,22 - 2,50 (m, 5 H), 1,64 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 1,07 - 1,27 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H).

*Etapa B: Sal de bis(trifluoroacetato) de 4-(4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo*



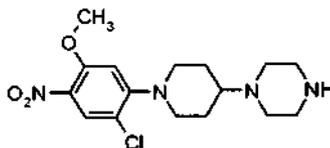
- 15 Se disolvió 4-(1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil)-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo de la etapa previa en DCM (60 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (20 ml). La reacción se agitó durante 1 h. El análisis por TLC mostró que no quedaba material de partida. Se retiraron DCM y TFA en un rotavapor para obtener el compuesto del título de la etapa B (se supone que es la sal de bis-TFA) (14,0 g, 53% en 2 etapas) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,03 - 7,40 (m, 5 H), 5,02 (s, 2 H), 2,93-4,16 (m, 7 H), 2,11 - 2,82 (m, 7 H), 1,06 - 1,88 (m, 4 H).

20 *Etapa C: 4-[1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo*



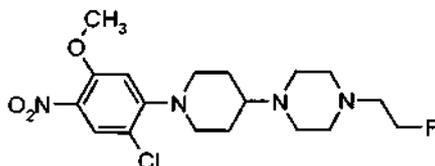
- 25 Se disolvió 1-cloro-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenceno (2,0 g, 9,7 mmol), de un lote diferente al que se ha descrito previamente, en DMSO (50 ml) y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,7 g, 49 mmol) y sal de bis(trifluoroacetato) de 4-(4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (5,1 g, 9,7 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo (2 x) con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de nuevo (5 x) con H<sub>2</sub>O y a continuación se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (4,95 g, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,00 - 7,52 (m, 5 H), 6,76 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,54 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,17 - 3,47 (m, 4 H), 2,76 (t, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,23 - 2,63 (m, 5 H), 1,82 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 1,54 (cd, *J* = 11,7, 3,0 Hz, 2 H).
- 30

## Etapa D: 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina



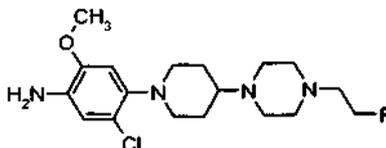
5 Se disolvió 4-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (4,95 g, 12,9 mmol) en 50 ml de TFA y se calentó a 50 °C durante un fin de semana. Se retiró el TFA al vacío. Se diluyó con EtOAc y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se trituró con EtOAc, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título de la etapa D (2,86 g, 80%). MS (M+H, ES+) 355.

## Etapa E: 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(2-fluoroetil)piperazina



10 Se recogieron 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (0,050 g, 1,41 mmol), yoduro de 1-fluoroetil (0,229 ml, 2,82 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,179 g, 1,69 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se calentaron a 70 °C y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y a continuación se vertió sobre un cartucho preenvasado de gel de sílice y se secó por succión al vacío de aire a través del cartucho y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa E (0,370 g, 65%). MS (M+H, ES+) 401.

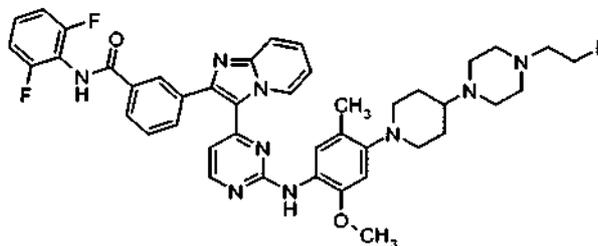
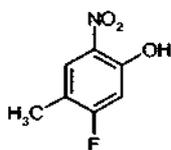
## Etapa F: 5-cloro-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina



20 Se recogió 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(2-fluoroetil)piperazina (0,370 g, 0,923 mmol) en EtOH (50 ml) y se añadió EtOAc para mejorar la solubilidad. Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (150 mg). La reacción se colocó en un Hidrogenador de Fischer-Porter a una presión de 345 kPa de gas H<sub>2</sub> y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa F sin purificación adicional (0,300 g, 88%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,62 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,51 - 4,79 (m, 3 H), 4,37 - 4,51 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,95 - 3,21 (m, 2 H), 2,20 - 2,80 (m, 13 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 1,37 - 1,61 (m, 2 H).

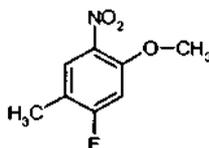
Etapa G: 3-[3-(2-{[5-cloro-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida

30 En un vial de 10 ml con tapón de septo, se recogieron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,200 g, 0,433 mmol) y 5-cloro-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (0,192 g, 0,520 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,203 g, 1,04 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. Cuando se comprobó por MS que la reacción se había completado, se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto del título (0,040 g, 12%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,44 (s a, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,78 - 7,95 (m, 2 H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 1 H), 7,11 - 7,28 (m, 2 H), 7,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,57 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 4,45 (t, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,08 - 3,51 (m, 2 H), 2,09 - 2,92 (m, 13 H), 1,72 - 2,00 (m, 2 H), 1,41 - 1,72 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 796.

**Ejemplo 113: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-5-metil-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida***Etapa A: 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenol*

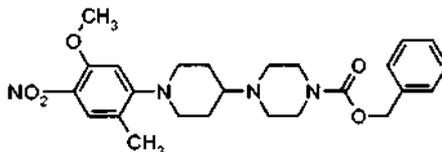
5

Se disolvió 3-fluoro-4-metilfenol (3,66 g, 29,0 mmol) en DCE (32 ml) y se añadió bromuro de tetrabutilamonio (0,935 g, 2,90 mmol). Se diluyó HNO<sub>3</sub> al 70% (3,7 ml, 58 mmol) con H<sub>2</sub>O (33 ml) para preparar una solución al 7% de HNO<sub>3</sub>. Esta solución se añadió a la mezcla de reacción, que a continuación se agitó a ta durante 4 h, momento en el que se juzgó que la reacción se había completado por TLC. La reacción se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM (3 x).  
 10 Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (2,83 g, 57%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,10 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 2,13 (s, 3 H).

*Etapa B: 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenil metil éter*

15

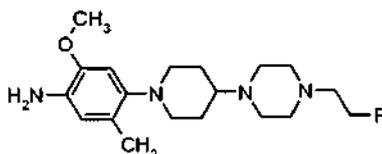
Se disolvió 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenol (2,83 g, 16,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 25 mmol) y yodometano (1,2 ml, 20 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió a continuación en H<sub>2</sub>O y se agitó hasta que los sólidos precipitaron. Los sólidos se filtraron y se secaron con aire para obtener el compuesto del título sin purificación adicional (2,76 g, 90%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 2,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H).  
 20

*Etapa C: 4-[1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo*

25

Se disolvió 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenil metil éter (2,76 g, 14,9 mmol) en DMSO (50 ml), y se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,3 g, 74,5 mmol) y sal de bis(trifluoroacetato) de 4-(4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (Ejemplo 112, etapa B) (8,0 g, 15 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo (2 x) con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron de nuevo (5 x) con H<sub>2</sub>O y a continuación se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (4,6 g, 66%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,03 - 7,46 (m, 5 H), 6,64 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,06 - 3,59 (m, 6 H), 2,67 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,26 - 2,57 (m, 5 H), 2,15 (s, 3 H), 1,81 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 1,36 - 1,68 (m, 2H).  
 30

Etapa D: 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-5-metil-2-(metiloxi)-anilina

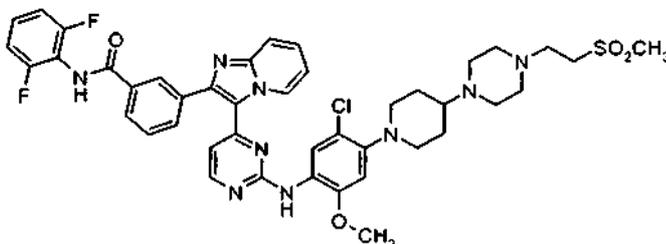


5 El compuesto del título de la etapa D (0,300 g, 0,856 mmol, 88% en la etapa final) se preparó a partir de 4-{1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo en tres etapas de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapas D-F. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,53 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,52 - 4,69 (m, 1 H), 4,40 - 4,52 (m, 1 H), 4,33 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,83 - 3,04 (m, 2 H), 2,30 - 2,75 (m, 15 H), 2,04 (s, 3 H), 1,69 - 1,94 (m, 2 H).

Etapa E: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-5-metil-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

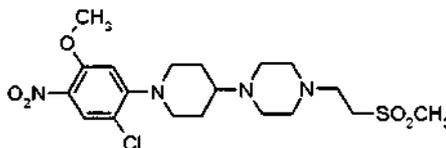
10 El compuesto del título (0,110 g, 0,142 mmol, 33%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 111, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-5-metil-2-(metiloxi)anilina en lugar de 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2,5-bis(metiloxi) anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,21 - 9,57 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,53 (m, 3 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,90 - 7,08 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,57 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,37 - 4,50 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 2,97 - 3,16 (m, 2 H), 2,36 - 2,72 (m, 10 H), 2,21 - 2,36 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,76 - 1,91 (m, 2 H), 1,46 - 1,68 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 776.

**Ejemplo 114: 3-[3-(2-{[5-cloro-2-(metiloxi)-4-[4-[4-(2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida**



20

Etapa A: 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)-etil]piperazina

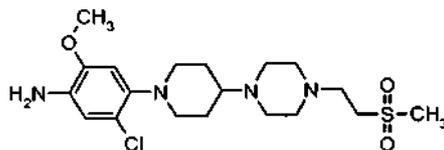


25

Se recogió 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (Ejemplo 112, etapa D) (0,050 g, 1,41 mmol) en THF (10 ml) y se añadió metil vinil sulfona (0,371 ml, 4,23 mmol). Se añadió DMSO para solubilizar el material de partida. La reacción se agitó durante una noche a ta. La reacción no se había completado y durante los siguientes 3 días se añadieron 30 equivalentes más de metil vinil sulfona. A continuación se agitó la reacción durante un fin de semana. Se vertió mezcla de reacción sobre un cartucho preensavado de gel de sílice, se secó por succión al vacío de aire a través del cartucho y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,370 g, 57%). MS (M+H, ES+) 461.

30

*Etapa B: 5-cloro-2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}-1-piperidinil)anilina*

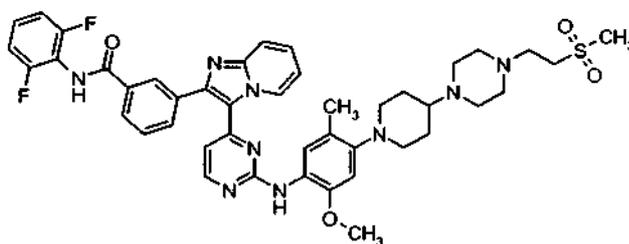


- 5 El compuesto del título de la etapa B (0,192 g, 0,445 mmol, 56%) se preparó a partir de 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapa F. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,60 (s, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,16 - 3,28 (m, 4 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,63 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,29 - 2,57 (m, 10 H), 2,13 - 2,25 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 1,37 - 1,61 (m, 2 H).

*Etapa C: 3-[3-(2-[[5-cloro-2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}-1-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida*

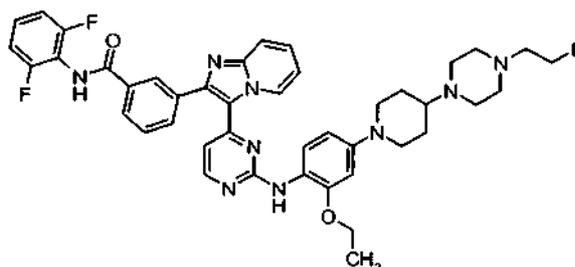
- 10 El compuesto del título (0,133 g, 0,155 mmol, 42%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-cloro-2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}-1-piperidinil)anilina en lugar de 5-cloro-4-(4-{4-[2-(fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,78 - 7,96 (m, 2 H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,54 (m, 2 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,19 - 3,34 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 4 H), 2,19 - 2,58 (m, 9 H), 1,84 (dd, *J* = 10,6, 0,9 Hz, 2 H), 1,44 - 1,71 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 856.

**Ejemplo 115: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}-1-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

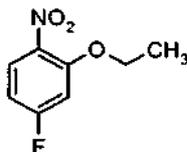


- 20 El compuesto del título (0,257 g, 0,307 mmol, 71% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 114 con la siguiente excepción a destacar: se usó 1-{1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina (producto intermedio descrito en el Ejemplo 113, etapa D) en lugar de 1-{1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}piperazina en el procedimiento descrito en el Ejemplo 114, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,20 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 3 H), 7,27 - 7,51 (m, 2 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,75 (s, 4 H), 3,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,54 - 2,79 (m, 4 H), 2,32 - 2,54 (m, 6 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 1,34 - 1,69 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 834.

- 30 **Ejemplo 116: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-[[2-(etiloxi)-4-(4-{4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil}-1-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

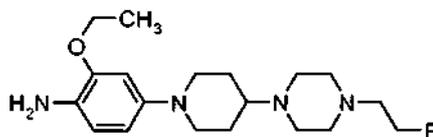


## Etapa A: 2-(etiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno



5 A 5-fluoro-2-nitrofenol (8,3 g, 52,83 mmol) en 50 ml de DMF se añadieron  $K_2CO_3$  (14,6 g, 105,7 mmol) y yoduro de etilo (8,53 ml, 105,7 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se vertió en 500 ml de  $H_2O$  y se extrajo con éter dietílico, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa A (9,69 g, 52,33 mmol, 99%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,88 - 7,94 (m, 1 H), 6,71 - 6,77 (m, 1 H), 6,66 - 6,71 (m, 1 H), 4,11 - 4,19 (m, 2 H), 1,45 - 1,51 (m, 3 H).

## Etapa B: 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina

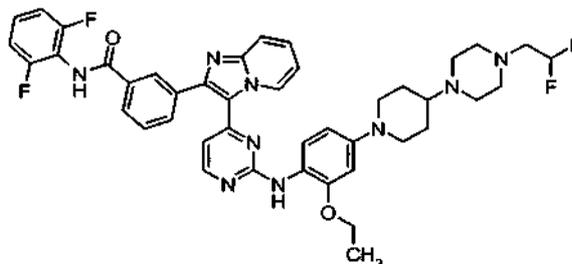


10 El compuesto del título de la etapa B (0,590 g, 1,68 mmol, 58% en las 2 etapas finales) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapas C-F con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(etiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno en lugar de 1-cloro-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno en el Ejemplo 112, etapa C. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 6,39 - 6,55 (m, 2 H), 6,24 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1 H), 4,53 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,41 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,31 (t,  $J = 4,9$  Hz, 2 H), 4,13 (s a, 2 H), 3,92 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,31 - 3,50 (m, 2 H), 2,57 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 2,31 - 2,53 (m, 9 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 1,76 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2 H), 1,45 (cd,  $J = 11,8, 3,3$  Hz, 2 H), 1,21 - 1,34 (m, 3 H).

## Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[[2-(etiloxi)-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil]amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida

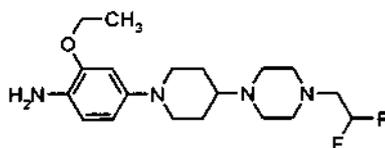
20 El compuesto del título (0,042 g, 0,054 mmol, 13%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina en lugar de 5-cloro-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 10,20 (s, 1 H), 9,34 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1 H), 8,32 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 8,19 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,01 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,57 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 3 H), 7,17 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 6,93 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 6,62 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 6,36 - 6,55 (m, 2 H), 4,53 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,41 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,02 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 3,67 (d,  $J = 11,9$  Hz, 2 H), 3,27 (m, 2 H), 2,54 - 2,76 (m, 2 H), 2,31 - 2,50 (m, 8 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 1,67 - 1,91 (m, 2 H), 1,36 - 1,66 (m, 2 H), 1,20 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 776.

## Ejemplo 117: 3-[3-(2-[[4-[4-[4-(2,2-difluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(etiloxi)fenil]-amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil) benzamida



30

Etapa A: 4-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(etiloxi)anilina



El compuesto del título de la etapa A (0,570 g, 1,43 mmol, 62% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapas C-F con las siguientes excepciones a destacar:

- 5 a) se usó 2-(etiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno en lugar de 1-cloro-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno en el Ejemplo 112, etapa C;  
b) se usó 1,1-difluoro-2-yodoetano en lugar de yoduro de 1-fluoroetilo en la alquilación descrita en el Ejemplo 112, etapa E.

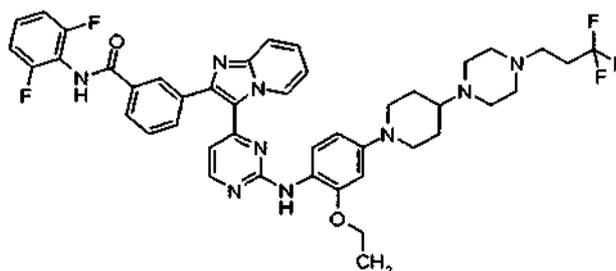
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,52 (dd, *J* = 9,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 5,81 - 6,32 (m, 1 H), 4,13 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,97 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,89 (t, *J* = 11,8 Hz, 2 H), 2,64 (td, *J* = 15,7, 4,3 Hz, 2 H), 2,25 - 2,53 (m, 11 H), 1,77 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 1,23 - 1,52 (m, 5 H).

Etapa B: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

15 El compuesto del título (0,285 g, 0,359 mmol, 83%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 111, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(etiloxi)anilina en lugar de 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2,5-bis(metiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,36 (td, *J* = 2,8, 1,7 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,33 - 7,52 (m, 3 H), 7,12 - 7,28 (m, 2 H), 6,87 - 7,08 (m, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,39 - 6,58 (m, 2 H), 6,11 (tt, *J*<sub>HF</sub> = 56,0, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 3,84 - 4,17 (m, 2 H), 3,69 (d, *J* = 12,6 Hz, 2 H), 3,06 - 3,42 (m, 2 H), 2,56 - 2,80 (m, 4 H), 2,38 - 2,57 (m, 6 H), 2,19 - 2,39 (m, 1 H), 1,72 - 1,92 (m, 2 H), 1,38 - 1,66 (m, 2 H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 794.

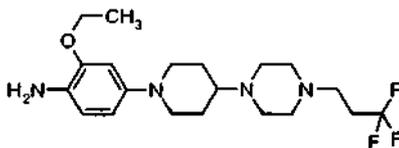
20

**Ejemplo 118:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



25

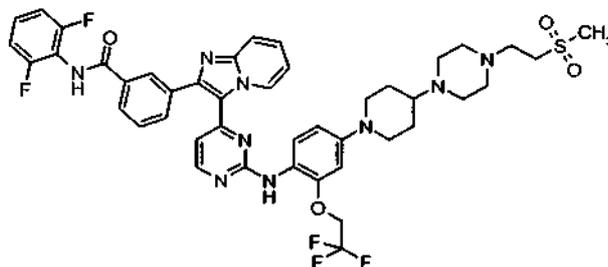
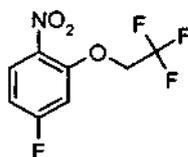
Etapa A: 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(3,3,3-trifluoropropil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina



El compuesto del título de la etapa A (0,760 g, 1,90 mmol, 90% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapas C-F con las siguientes excepciones a destacar:

- 30 a) se usó 2-(etiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno en lugar de 1-cloro-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno en el Ejemplo 112, etapa C;  
b) se usó 1,1-difluoro-2-yodoetano a 50 °C en lugar de yoduro de 1-fluoroetilo a 70 °C en la alquilación descrita en el Ejemplo 112, etapa E;  
c) se usó paladio al 10% sobre carbono en lugar de platino sulfurado al 5% sobre carbono en la nitroreducción

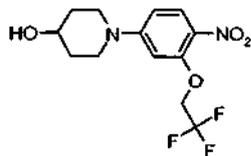


**Ejemplo 120: N-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-({4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}benzamida****Etapa A: 5-fluoro-2-nitrofenil 2,2,2-trifluoroetil éter**

5

Se disolvió 5-fluoro-2-nitrofenol (3,07 g, 19,5 mmol) en 50 ml de DMSO con carbonato de cesio (7,62 g, 23,4 mmol) y se agitó. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,00 g, 21,5 mmol) con 5 ml de DMSO. La reacción se agitó durante una noche y se interrumpió con 50 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se vertió en éter dietílico/hexanos 1:1 y H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (acuoso) (2 x), H<sub>2</sub>O, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2,95 g (63%) del compuesto del título de la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, *J* = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 10,7, 2,5 Hz, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 9,0, 7,9, 2,6 Hz, 1H), 4,97 (c, *J* = 8,6 Hz, 2H).

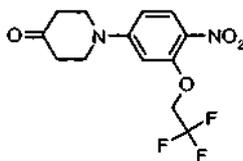
10

**Etapa B: 1-[4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil]-4-piperidinol**

15

Se disolvió 5-fluoro-2-nitrofenil 2,2,2-trifluoroetil éter (1,48 g, 6,19 mmol) en 30 ml de DMSO con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,11 g, 8,03 mmol) y 4-hidroxipiperidina (0,657 g, 6,50 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 días y se interrumpió con H<sub>2</sub>O. La mezcla se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1,83 g (92%) del compuesto del título de la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,88 (c, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 4,72 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 3,65 - 3,84 (m, 3 H), 3,16 (ddd, *J* = 13,3, 9,8, 2,9 Hz, 2 H), 1,74 (s a, 2 H), 1,28 - 1,43 (m, 2 H).

20

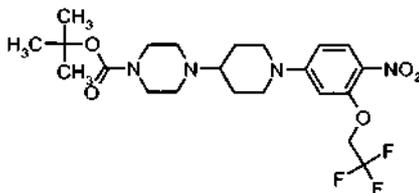
**Etapa C: 1-[4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil]-4-piperidinona**

25

Se enfrió cloruro de oxalilo (4,3 ml, 2,0 M en DCM, 8,6 mmol) en 40 ml de DCM a -78 °C con agitación. Se añadió gota a gota DMSO (1,2 ml, 17 mmol) mediante un embudo de adición a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de -70 °C. Después de 10 min, se añadió gota a gota 1-[4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil]-4-piperidinol (1,83 g, 5,71 mmol) en 8 ml de DMSO y 20 ml de DCM mediante un embudo de adición a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna de la reacción por debajo de -70 °C. El

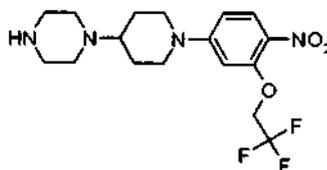
embudo de adición se aclaró con 10 ml de DCM, y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota TEA (4,0 ml, 29 mmol) mediante un embudo de adición, y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción se vertió en H<sub>2</sub>O, y las fases se separaron. La fase acuosa se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) y se extrajo con EtOAc. La fase de DCM se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se trituró con éter dietílico/EtOAc 2:1, se filtró, y se lavó con éter dietílico. El sólido de color amarillo se recogió para proporcionar 1,63 g (90%) del compuesto del título de la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,70 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,94 (c, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (t, *J* = 6,0 Hz, 4 H), 3,02 - 3,13 (m, 2 H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H).

*Etapa D: 4-(1-(4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*



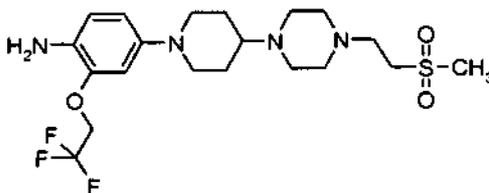
Se disolvió 1-(4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-4-piperidinona (1,63 g, 5,12 mmol) en 20 ml de acetonitrilo con agitación. Se añadió HOAc (0,44 ml, 7,7 mmol), y se añadieron 20 ml de tolueno. Se añadió TEA (1,78 ml, 12,8 mmol) seguido de 1-BOC-piperazina (1,91 g, 10,3 mmol). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,71 g, 12,8 mmol). Después de 1 h, se añadieron 40 ml de acetonitrilo y 20 ml de tolueno, y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaOH 1 N y se vertió en H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1,35 g (54%) del compuesto del título de la etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 9,6, 2,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 4,88 (c, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 3,27 (s, 4 H), 2,84 - 2,97 (m, 2 H), 2,33 - 2,55 (m, 5 H), 1,76 (s a, 2 H), 1,29 - 1,45 (m, 11 H).

*Etapa E: 1-(1-(4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-4-piperidinil)piperazina*



Se disolvió 4-(1-(4-nitro-3-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil)-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,35 g, 2,76 mmol) en 40 ml de DCM con agitación. Se añadió TFA (10,0 ml, 130 mmol) mediante una jeringa, y la reacción se agitó durante 3 h y se enfrió a 0 °C. La reacción se interrumpió con 20 ml de NaOH 6 N (acuoso). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (acuoso) hasta que el pH fue aproximadamente 9. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O y DCM. Las fases se separaron, y la fase acuosa se lavó con DCM/iPrOH 4:1 (2 x) y EtOAc/iPrOH 4:1. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 0,879 g (82%) del compuesto del título de la etapa E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,85 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,88 (c, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 4,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 2,84 - 2,98 (m, 2 H), 2,56 - 2,67 (m, 4 H), 2,26 - 2,49 (m, 5 H), 1,96 (s a, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 2 H), 1,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H).

*Etapa F: 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina*



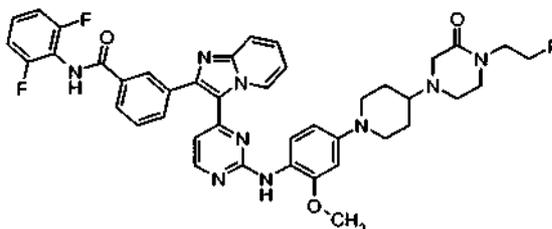
El compuesto del título de la etapa F (0,460 g, 0,990 mmol, 86% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 114, etapas A-B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,52 - 6,60 (m, 2 H), 6,39 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 4,64 (c, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,43 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,15 - 3,29 (m, 2 H), 3,00

(s, 3 H), 2,65 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 2,35 - 2,59 (m, 12 H), 2,11 - 2,26 (m, 1 H), 1,67 - 1,85 (m, 2 H), 1,34 - 1,61 (m, 2H).

*Etapa G: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-([4-(4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

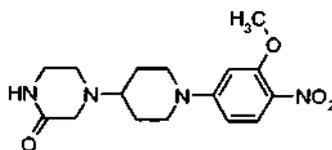
El compuesto del título (0,188 g, 0,211 mmol, 49%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 111, etapa G con la siguiente excepción a destacar: se usó 2-(etiloxi)-4-[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]anilina en lugar de 4-[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2,5-bis(metiloxi)anilina. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,24 (s, 1 H), 9,32 (dd,  $J = 3,5, 1,8$  Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,20 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,59 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,35 - 7,53 (m, 2 H), 7,32 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,20 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 6,94 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,79 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 6,59 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1 H), 6,47 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,72 (c,  $J = 8,9$  Hz, 2 H), 3,75 (d,  $J = 12,5$  Hz, 2 H), 3,26 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,57 - 2,80 (m, 4 H), 2,42 (d,  $J = 2,0$  Hz, 8 H), 2,18 - 2,35 (m, 1 H), 1,82 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2 H), 1,33 - 1,63 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 890.

**Ejemplo 121: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[4-[4-(2-fluoroetil)-3-oxo-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**



15

*Etapa A: 4-[1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-2-piperazinona*

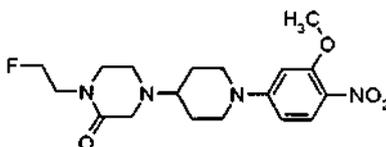


20

25

Se disolvieron 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (Ejemplo 57, etapa B) (1,00 g, 4,00 mmol) y 2-piperazinona (0,801 g, 8,00 mmol) en 50 ml de tolueno y 25 ml de acetonitrilo con agitación. Se añadieron TEA (1,40 ml, 9,97 mmol) y HOAc (0,34 ml, 5,9 mmol) mediante una jeringa. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,12 g, 10,0 mmol) en cuatro porciones iguales durante 1 h. La reacción se mantuvo en agitación durante una noche y se inactivó mediante la adición de aproximadamente 50 ml de una solución 1 N de NaOH y 50 ml de MeOH. La mezcla se agitó durante 10 min y se vertió en H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,970 g (73%) del compuesto del título de la etapa A. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H), 7,68 (s a, 1H), 6,55 (dd,  $J = 9,5, 2,4$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3 H), 3,07 (s a, 2H), 3,00 (s, 2 H), 2,97-2,86 (m, 2H), 2,66-2,37 (m, 3H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 2H).

*Etapa B: 1-(2-fluoroetil)-4-[1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-2-piperazinona*



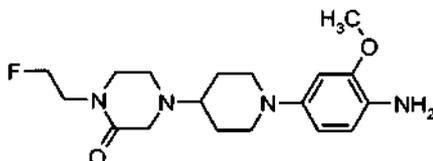
30

35

Se lavó NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,174 g, 4,35 mmol) dos veces con hexanos. Se añadieron 10 ml de DMF y 5 ml de THF mediante una jeringa. Se añadió lentamente 4-[1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-2-piperazinona (0,970 g, 2,90 mmol) en 20 ml de DMF y 10 ml de THF mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 45 min, y se añadió 1-fluoro-2-yodoetano (0,28 ml, 3,4 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante una noche y se interrumpió mediante la adición de H<sub>2</sub>O. La mezcla se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, y las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,834 g (76%) del compuesto del título de la etapa B. RMN  $^1\text{H}$  (400

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,55 (dd,  $J = 9,4, 2,5$  Hz, 1H), 6,46 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,55 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,44 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 3,51 (t,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,99-2,86 (m, 2H), 2,68 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 2H).

5 **Etapa C: 4-{1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}-1-(2-fluoroetil)-2-piperazinona**

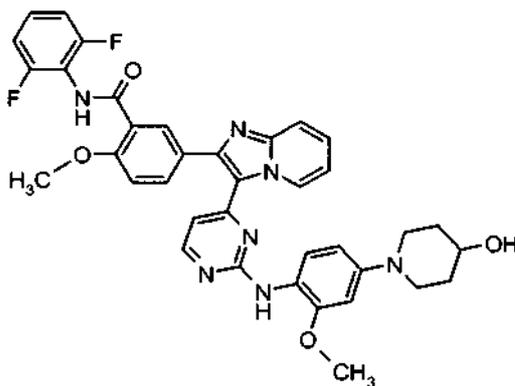


Se disolvió 1-(2-fluoroetil)-4-{1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-2-piperazinona (0,832 g, 2,19 mmol) en 50 ml de dioxano con agitación y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de estaño (II) (1,66 g, 8,76 mmol) en HCl concentrado (37%, 15,0 ml, 167 mmol) a través de una pipeta. La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución 6 N de NaOH hasta que el pH fue mayor de 10. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,695 g (91%) del compuesto del título de la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,50-6,40 (m, 2H), 6,25 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H), 4,56 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,44 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 3,52 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,69 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 2H).

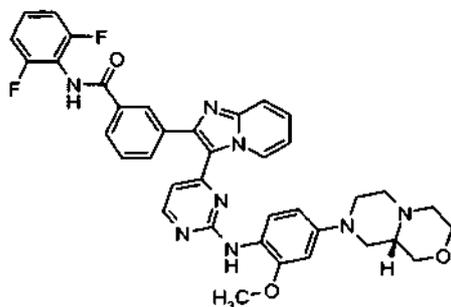
15 **Etapa D: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-{[4-(4-(2-fluoroetil)-3-oxo-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

20 El compuesto del título (0,045 g, 0,058 mmol, 13%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 112, etapa G, con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-{1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinil}-1-(2-fluoroetil)-2-piperazinona en lugar de 5-cloro-4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,23 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,20 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,81 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H), 7,60 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,30 - 7,53 (m, 3 H), 7,11 - 7,28 (m, 2 H); 6,89 - 7,05 (m, 1 H), 6,68 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 6,37 - 6,56 (m, 2 H), 4,60 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,48 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,66 - 3,77 (m, 2 H), 3,62 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 3,49 - 3,58 (m, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 2 H), 2,59 - 2,82 (m, 4 H), 2,34 - 2,59 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 1,39 - 1,65 (m, 2 H). MS (M+H, ES+) 776.

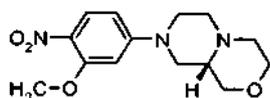
25 **Ejemplo 122: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-{[4-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**



30 El compuesto del título (0,098 g, 0,15 mmol, 54%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 73, etapa B con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,68 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,27 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,17 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,51-6,45 (m, 2H), 4,65 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H).

**Ejemplo 123: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

*Etapa A: (9aS)-8-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina*

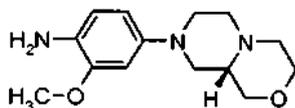


5

Se agitaron 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter (Ejemplo 22, etapa A) (0,318 g, 1,86 mmol), dihidrocloruro de (9aS)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (Ejemplo 87, etapa G) (0,190 g, 0,880 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,614 g, 4,44 mmol) en DMSO (4 ml) a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  (3 x), se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa A (0,196 g, 0,660 mmol, 76%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,12 - 2,24 (m, 3 H), 2,68 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H), 2,78 - 2,84 (m, 1 H), 2,96 (td,  $J = 12,3, 3,3$  Hz, 1 H), 3,10 - 3,18 (m, 1 H), 3,52 (td,  $J = 11,5, 2,4$  Hz, 1 H), 3,75 (dd,  $J = 11,0, 2,9$  Hz, 3 H), 3,82 - 3,88 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,97 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1 H), 6,52 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H), 6,59 (dd,  $J = 9,2, 2,6$  Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1 H).

10

*Etapa B: 4-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-(metiloxi)anilina*



15

A (9aS)-8-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (0,196 g, 0,660 mmol) en dioxano (8 ml) y THF (4 ml) enfriada a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de estaño (II) (0,544 g, 2,86 mmol) en HCl (2,20 ml, 37% en agua, 24,6 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. Se añadió a la reacción una cantidad adicional de cloruro de estaño (II) (1,00 g, 5,27 mmol) en HCl (4,40 ml, 37% en  $H_2O$ , 49,1 mmol). Cuando se comprobó por TLC que se había completado, la reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con NaOH 6 N (50 ml). La mezcla se vertió en  $H_2O$ /EtOAc y se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera y la fase acuosa resultante se extrajo de nuevo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (0,170 g, 0,640 mmol, 98%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,47 (dt,  $J = 14,9, 6,5$  Hz, 1 H), 1,65 - 1,74 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,26 - 2,31 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 1 H), 2,74 (d,  $J = 10,8$  Hz, 1 H), 3,10 (t,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,17 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1 H), 3,31 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H), 3,37 (c,  $J = 6,2$  Hz, 1 H), 3,47 (td,  $J = 11,3, 2,1$  Hz, 1 H), 3,60 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 3,63 - 3,74 (m, 4 H), 4,41 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1 H), 4,46 (s, 1 H), 6,23 (dd,  $J = 8,3, 2,5$  Hz, 1 H), 6,42 - 6,50 (m, 2 H).

20

25

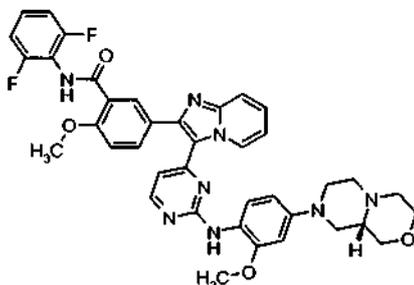
*Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

30

El compuesto del título (0,092 g, 0,13 mmol, 40%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[(9aS)-hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-2-(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinil-metil)-1-piperidinil]anilina. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,21 - 2,31 (m, 4 H), 2,67 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 2,75 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1 H), 2,81 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 3,11 - 3,21 (m, 1 H), 3,46 - 3,57 (m, 2 H), 3,64 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1 H), 3,71 - 3,78 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,42 - 6,51 (m, 2 H), 6,67 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 7,20 (t,  $J = 8,3$  Hz, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 3 H), 7,60 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 7,81 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,39 (s a, 1 H), 10,23 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 689.

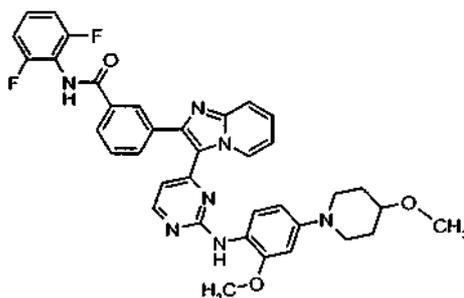
35

**Ejemplo 124:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-[(9a*S*)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]metiloxifenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)-benzamida



5 El compuesto del título (0,11 g, 0,15 mmol, 46%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 123, etapa C con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,20 - 2,31 (m, 4 H), 2,67 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 2,71 - 2,83 (m, 2 H), 3,16 (t, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 3,46 - 3,57 (m, 2 H), 3,64 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,44 - 6,51 (m, 1 H), 6,53 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 719.

**Ejemplo 125:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(metiloxi)-1-piperidinil]fenil)-amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

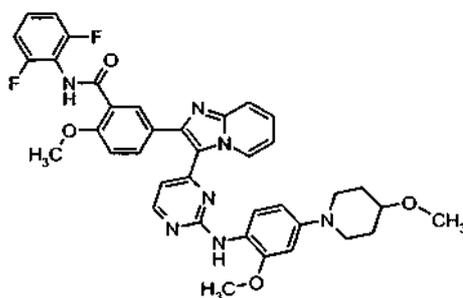


15 El compuesto del título (0,041 g, 0,062 mmol, 29% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22 con las siguientes excepciones a destacar:

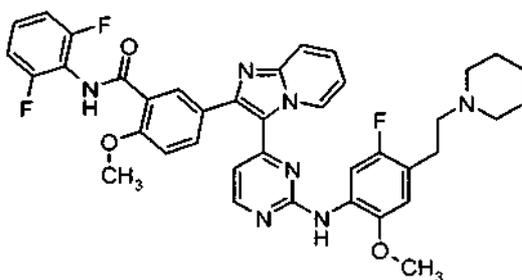
- a) se usó 4-(metiloxi)piperidina en lugar de 1,4'-bipiperidina en el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, etapa B;  
 b) se usó ácido *p*-toluenosulfónico en *i*PrOH en condiciones de microondas a 170 °C en lugar de HCl concentrado en trifluoroetanol a 85 °C en el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, etapa D.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,43 - 9,36 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 1H), 7,60 (t ap, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,50 - 6,43 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H). MS (APCI+, *m/z*) 662 (M+1).

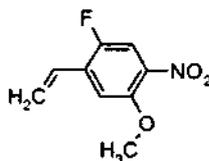
25

**Ejemplo 126: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-metiloxi]-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

El compuesto del título (0,045 g, 0,065 mmol, 32% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 125 con las siguientes excepciones a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en la etapa final. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,39 - 9,32 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 3H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,69 - 6,66 (m, 1H), 6,55 - 6,46 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H). MS (APCI+, *m/z*) 692 (M+1).

**Ejemplo 127: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-[2-((5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida***Etapa A: 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil metil éter*

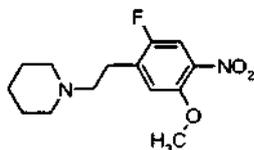
A 1-bromo-2,5-difluoro-4-nitrobenzoceno (5,0 g, 21 mmol) se añadió metóxido sódico 0,5 N (50 ml, 25 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El MeOH se retiró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa A (5 g, 20 mmol, 95%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,69 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H).

*Etapa B: 5-etenil-4-fluoro-2-nitrofenil metil éter*

A 5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil metil éter (4,0 g, 16 mmol) en 40 ml de n-propanol se añadieron PdCl<sub>2</sub> (dppf)\*DCM (0,234 g, 0,31 mmol), etenil(trifluoro)borato potásico (2,57 g, 19,2 mmol) y TEA (1,62 g, 16 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en 250 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se

filtró, y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa B (2,73 g, 13,84 mmol, 86%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,64 (d, *J* = 9,52 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 6,04 Hz, 1 H), 6,84 (dd, *J* = 17,76, 11,17 Hz, 1 H), 5,95 (d, *J* = 17,76 Hz, 1 H), 5,59 (d, *J* = 11,17 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).

Etapa C: 1-[2-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]etil]piperidina

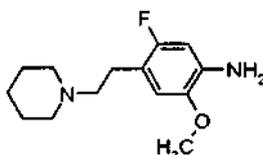


5

A 5-etenil-4-fluoro-2-nitrofenil metil éter (1,0 g, 5,1 mmol) en 10 ml de iPrOH se añadió piperidina (1,3 g, 15,2 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C durante 17 min en un microondas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (0,81 g, 2,87 mmol, 57%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,59 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,01 (d, *J* = 5,86 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,82 - 2,88 (m, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 2 H), 2,40 - 2,48 (m, 4 H), 1,55 - 1,61 (m, *J* = 5,49, 5,49, 5,49, 5,49 Hz, 4 H), 1,40 - 1,47 (m, 2 H).

10

Etapa D: 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]anilina



Se puso 1-[2-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]etil]piperidina (0,81 g, 2,87 mmol) en un recipiente de alta presión de 100 ml y se disolvió en 30 ml de EtOAc. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,559 g, 0,143 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar el oxígeno. A continuación se presurizó el recipiente con H<sub>2</sub> (345 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar el H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (0,586 g, 2,32 mmol, 81%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,72 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 11,35 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,13 - 3,21 (m, 4 H), 2,93 - 2,99 (m, 2 H), 1,82 - 1,89 (m, 4 H), 1,62 - 1,71 (m, 2 H).

15

20

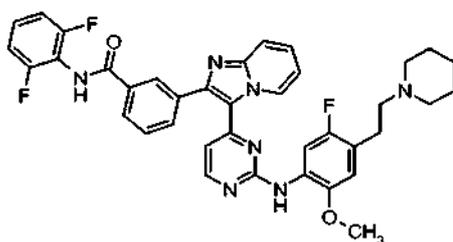
Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]-fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

En un vial de microondas de 10 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]anilina (46 mg, 0,18 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (92 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 5 ml de iPrOH y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 17 min. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se diluyó con 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida, seguido de recristalización en MeOH para obtener el compuesto del título (54 mg, 0,076 mmol, 37%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 9,42 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,30 - 8,34 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 7,00 (t, *J* = 6,23 Hz, 2 H), 6,67 (d, *J* = 4,94 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,26 - 3,27 (m, 2 H), 2,70 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,34 - 2,42 (m, 4 H), 1,43 - 1,50 (m, *J* = 4,76 Hz, 4 H), 1,32 - 1,39 (m, 2 H). MS (ESI): 708 [M+H]<sup>+</sup>.

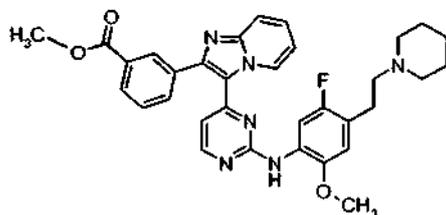
30

35

**Ejemplo 128:** N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil}-amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



**Etapa A:** 3-{3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo

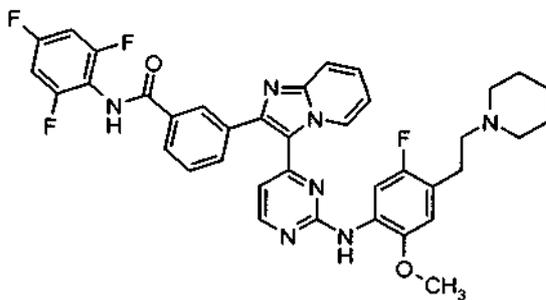


5 En un vial de microondas de 10 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo (Ejemplo Intermedio 3) (300 mg, 0,82 mmol), 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]anilina (Ejemplo 127, etapa D) (187 mg, 0,74 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (375 mg, 1,97 mmol). Se añadieron 7 ml de iPrOH y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 17 min. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se diluyó con 10 ml de DCM. Se añadieron 2 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (220 mg, 0,38 mmol, 46%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,51 (d, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 8,37 - 8,39 (m, 1 H), 8,23 - 8,30 (m, 2 H), 8,08 - 8,11 (m, 1 H), 7,84 - 7,87 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 6,95 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 5,50 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 2,79 - 2,86 (m, 2 H), 2,54 - 2,60 (m, 2 H), 2,46 - 2,54 (m, 4 H), 1,60 - 1,66 (m, *J* = 5,68, 5,68, 5,68, 5,68 Hz, 4 H), 1,43 - 1,50 (m, *J* = 5,13 Hz, 2 H).

15 **Etapa B:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

A 2,6-difluoroanilina (133 mg, 1 mmol) se añadió NaHMDS 1 N en THF (1 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a ta. Se añadió 3-{3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo [1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo (120 mg, 0,206 mmol) en 3 ml de THF seco. La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió 1 ml de MeOH seguido de 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (52 mg, 0,0767 mmol, 37%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,46 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 8,21 - 8,29 (m, 3 H), 8,11 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,74 - 7,83 (m, 2 H), 7,66 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 8,43, 5,87 Hz, 1 H), 6,91 - 7,01 (m, 3 H), 6,76 (d, *J* = 6,60 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 5,32, 3,12 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 2,79 - 2,87 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 2 H), 2,45 - 2,54 (m, 4 H), 1,59 - 1,68 (m, 4 H), 1,42 - 1,52 (m, 2 H). MS (ESI): 678 [M+H]<sup>+</sup>.

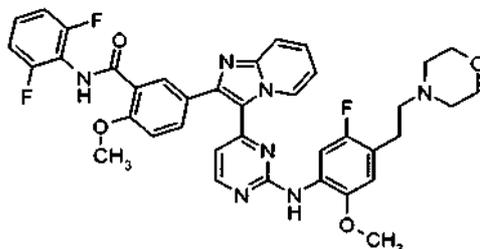
**Ejemplo 129:** 3-{3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,4,6-trifluorofenil)benzamida



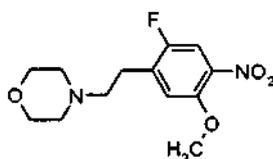
30 A 2,4,6-trifluoroanilina (127 mg, 1 mmol) se añadió NaHMDS 1 N en THF (0,9 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a ta. Se añadió 3-{3-[2-({5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(1-piperidinil)etil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzoato de metilo (Ejemplo 128, etapa A) (100 mg, 0,172 mmol) en 3 ml de THF seco. La mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Se añadió 1 ml de MeOH seguido de 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (74 mg, 0,11 mmol, 62%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,44 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 4 H), 7,99 (dt, *J* = 7,83, 1,40 Hz, 1 H), 7,74 - 7,78 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H), 6,91 (td, *J* = 6,87, 1,28 Hz, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 3 H), 6,60 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,78 - 2,84 (m, 2 H), 2,53 - 2,58 (m, 2 H), 2,44 - 2,53 (m, 4 H), 1,58 - 1,65 (m, *J* = 5,59, 5,59, 5,59, 5,59 Hz, 4 H), 1,46 (d, *J* = 5,13 Hz, 2 H). MS (ESI): 696 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 130: N-(2,6-difluorofenil)-5-{3-[2-((5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(4-morfolinil)etil]fenil)-amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**



*Etapa A: 4-{2-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]etil}morfolina*

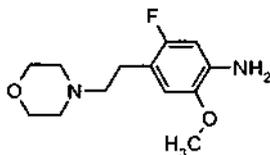


5

A 5-etenil-4-fluoro-2-nitrofenil metil éter (0,43 g, 2,2 mmol) en 10 ml de iPrOH se añadió morfolina (0,56 g, 6,54 mmol). La mezcla se calentó a 180 °C durante 1,5 h en un microondas. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,4 g, 1,41 mmol, 64%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,62 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 6,23 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,70 - 3,75 (m, 4 H), 2,87 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 2,49 - 2,56 (m, 4 H).

10

*Etapa B: 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(4-morfolinil)etil]anilina*



Se puso 4-{2-[2-fluoro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]etil}morfolina (0,4 g, 1,4 mmol) en un recipiente de alta presión de 100 ml y se disolvió en 30 ml de EtOAc. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,274 g, 0,07 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (345 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de hidrógeno. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,2 g, 0,79, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,69 (d, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 11,36 Hz, 1 H), 4,97 (s a, 2 H), 3,86 - 3,98 (m, 2 H), 3,78 - 3,86 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 3,10 - 3,21 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 2 H), 2,86 - 2,97 (m, 2 H).

15

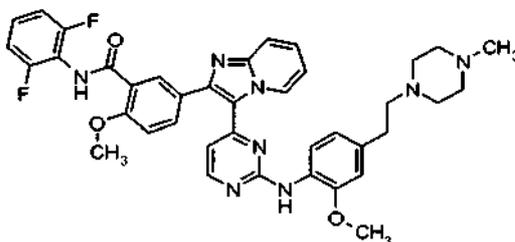
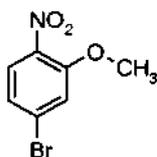
20

*Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-5-{3-[2-((5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(4-morfolinil)etil]fenil)-amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida*

En un vial de microondas de 10 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 5-fluoro-2-(metiloxi)-4-[2-(4-morfolinil)etil]anilina (46 mg, 0,18 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (92 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 5 ml de iPrOH y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 17 min. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 1 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida, seguido de recristalización en MeOH para obtener el compuesto del título (61 mg, 0,086 mmol, 47%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,51 (d, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,61 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 8,24 - 8,32 (m, 2 H), 7,88 (dd, *J* = 8,62, 2,38 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,14 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 3 H), 6,74 (d, *J* = 6,60 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,73 - 3,80 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 2 H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H), 2,52 - 2,58 (m, 4 H). MS (ESI): 710 [M+H]<sup>+</sup>.

30

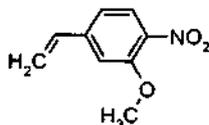
35

**Ejemplo 131: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-{3-[2-((2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazin)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida***Etapa A: 5-bromo-2-nitrofenil metil éter*

5

A 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (8,0 g, 36,4 mmol) se añadió metóxido sódico 0,5 N (105 ml, 52,5 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El MeOH se retiró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se retiró el disolvente por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa A (8,1 g, 34,9 mmol, 96%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,74 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,61, 1,83 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H).

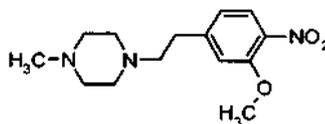
10

*Etapa B: 5-etenil-2-nitrofenil metil éter*

15

A 5-bromo-2-nitrofenil metil éter (8,0 g, 34,47 mmol) en 80 ml de n-propanol se añadieron PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0,5 g, 0,69 mmol), etenil(trifluoro)borato potásico (6,47 g, 48,3 mmol) y TEA (3,48 g, 34,47 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en 250 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se retiró el disolvente por evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (3,58 g, 19,98 mmol, 58%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,82 - 7,87 (m, 1 H), 7,02 - 7,07 (m, 2 H), 6,70 (dd, J = 17,58, 10,80 Hz, 1 H), 5,87 (d, J = 17,58 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 10,99 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).

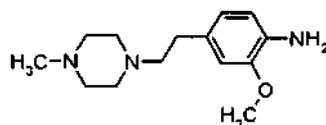
20

*Etapa C: 1-metil-4-[2-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]etil]piperazina*

25

A 5-etenil-2-nitrofenil metil éter (0,55 g, 3,1 mmol) en 10 ml de iPrOH se añadieron 1-metilpiperazina (0,614 g, 6,13 mmol) e hidroquinona catalítica (0,033 g, 0,31 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (0,6 g, 2,15 mmol, 70%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,79 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,84 (dd, J = 8,33, 1,19 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,79 - 2,89 (m, 2 H), 2,40 - 2,69 (m, 10 H), 2,29 (s, 3 H).

## Etapa D: 2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina

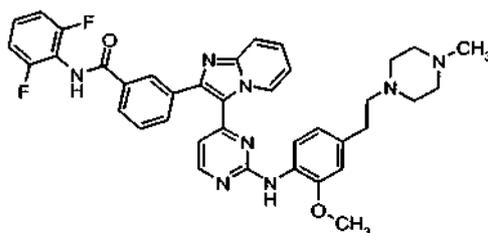


Se puso 1-metil-4-[2-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]etil]piperazina (0,6 g, 2,15 mmol) en un recipiente de alta presión de 100 ml y se disolvió en 30 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,42 g, 0,107 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (345 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (0,460 g, 1,84 mmol, 86%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,60 - 6,64 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,64 (s a, 2 H), 2,64 - 2,73 (m, 2 H), 2,38 - 2,63 (m, 10 H), 2,29 (s, 3 H).

## Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

En un vial de microondas de 10 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina (46 mg, 0,18 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 5 ml de iPrOH y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 17 min. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 1 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (97 mg, 0,138 mmol, 68%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,52 (d, J = 6,97 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 5,13 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,43, 2,57 Hz, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 6,84 - 6,90 (m, 1 H), 6,78 - 6,82 (m, 2 H), 6,64 (d, J = 5,13 Hz, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 2,75 - 2,86 (m, 2 H), 2,43 - 2,74 (m, 10 H), 2,32 (s, 3 H). MS (ESI): 705 [M+H]<sup>+</sup>.

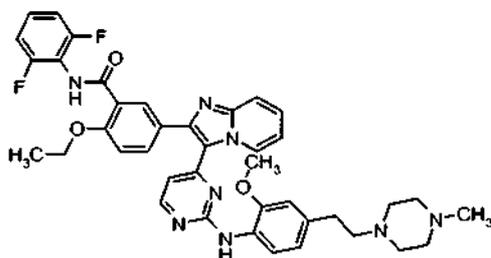
## Ejemplo 132: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



En un vial de microondas de 10 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (108 mg, 0,23 mmol), 2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina (Ejemplo 131, etapa D) (52 mg, 0,21 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (107 mg, 0,56 mmol). Se añadieron 5 ml de iPrOH y la mezcla se calentó en un microondas a 180 °C durante 17 min. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 1 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (61 mg, 0,09 mmol, 37%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,47 (d, J = 6,97 Hz, 1 H), 8,27 - 8,31 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 7,98 - 8,06 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 8,07 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 6,98 (t, J = 8,25 Hz, 2 H), 6,89 (t, J = 6,78 Hz, 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 5,50 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,76 - 2,85 (m, 2 H), 2,43 - 2,75 (m, 10 H), 2,32 (s, 3 H). MS (ESI): 675 [M+H]<sup>+</sup>.

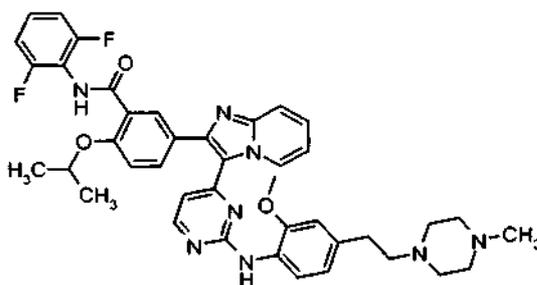
40

**Ejemplo 133:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



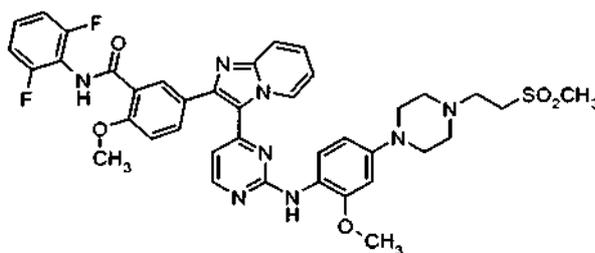
5 El compuesto del título (0,12 g, 0,17 mmol, 67%) se preparó a partir de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) y 2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina (Ejemplo 131, etapa D) de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 26, etapa E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 2,28 (s a, 4 H), 2,40 (s a, 3 H), 2,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 3 H), 2,63 - 2,72 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,23 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 6,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 6,71 - 6,79 (m, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,30 - 7,37 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 1 H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 9,71 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 720.

**Ejemplo 134:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-isopropoxi-5-[3-[2-((2-metoxi-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]fenil)amino)-4-pirimidin-4-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



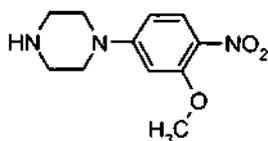
15 El compuesto del título (0,092 g, 0,12 mmol, 51%) se preparó a partir de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-((1-metiletil)oxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 7) y 2-(metiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina (Ejemplo 131, etapa D) de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 26, etapa E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 6 H), 2,13 (s, 3 H), 2,26 - 2,35 (m, 3 H), 2,38 - 2,45 (m, 3 H), 2,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 4 H), 2,66 - 2,75 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,82 - 4,91 (m, 1 H), 6,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 6,92 - 7,03 (m, 2 H), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 6,2 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 2 H), 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,36 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 9,70 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 733.

**Ejemplo 135:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-[2-((2-(metiloxi)-4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



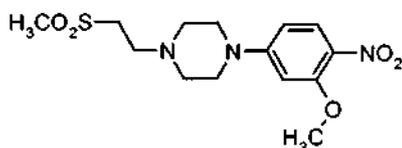
25

## Etapa A: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



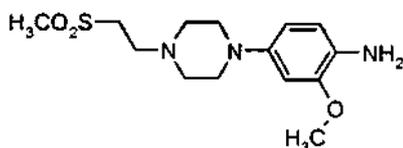
5 A 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter (Ejemplo 22, etapa A) (0,8 g, 4,67 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió piperazina (1,2 g, 14 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (1 g, 4,2 mmol, 90%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,85 (d, *J* = 9,34 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,46 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,25 - 3,33 (m, 4 H), 2,73 - 2,79 (m, 4 H).

## Etapa B: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina



10 A 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,4 g, 1,74 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió metil vinil sulfona (0,46 g, 4,34 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,55 g, 1,6 mmol, 92%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,97 (d, *J* = 9,34 Hz, 1 H), 6,41 (dd, *J* = 9,34, 2,56 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,36 - 3,43 (m, 4 H), 3,19 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,92 - 2,99 (m, 2 H), 2,60 - 2,68 (m, 4 H).

## Etapa C: 2-(metiloxi)-4-[4-(2-(metilsulfonyl)etil)-1-piperazinil]anilina

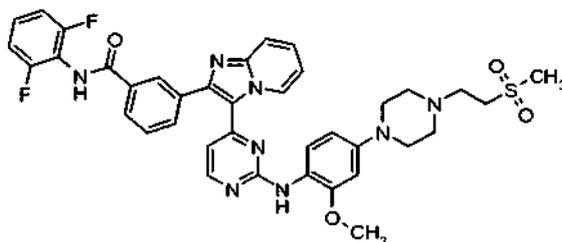


20 Se puso 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (0,55 g, 1,6 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,31 g, 0,08 mmol) seguido rápidamente por un tapón de rosca de septo. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa C (0,445 g, 1,42 mmol, 89%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,62 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H), 6,37 (dd, *J* = 8,42, 2,56 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,15 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 7 H), 2,91 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H), 2,62 - 2,70 (m, 4 H).

Etapa D: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

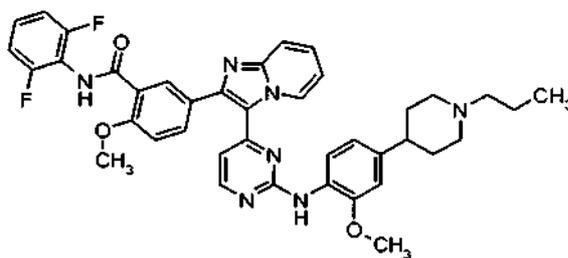
30 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil]anilina (57 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (83 mg, 0,108 mmol, 59%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,52, 2,11 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 3 H), 7,27 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,93 (t, *J* = 6,87 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 8,79, 2,56 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,35 (m, 2 H), 3,11 - 3,20 (m, 4 H), 3,03 (s, 3 H), 2,74 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 2,52 - 2,62 (m, 4 H). MS (ESI): 769 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 136: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

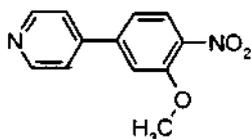


5 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,21 mmol), 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (60 mg, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (98 mg, 0,51 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,091 mmol, 46%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,39 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 3 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H), 6,93 - 7,01 (m, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,45 (d, *J* = 4,40 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,31 - 3,36 (m, 2 H), 3,10 - 3,18 (m, 4 H), 3,03 (s, 3 H), 2,71 - 2,78 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 4 H). MS (ESI): 739 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 137: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-(2-{[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

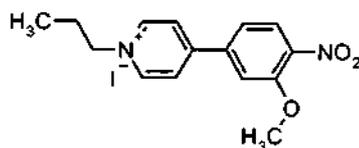


Etapa A: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina



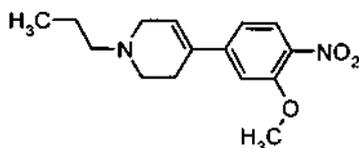
20 Una solución de 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (34,7 g, 184,8 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,5 g, 9,24 mmol) y ácido 4-piridilborónico (25,0 g, 203,2 mmol) en dioxano se desoxigenó por burbujeo con N<sub>2</sub> (g) durante aproximadamente 15 min. A esta solución se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.) 3,0 N desgasificado (203 ml, 3,0 eq.) y la suspensión resultante se calentó a 102 °C durante 4 h. El dioxano se retiró a presión reducida y los sólidos se disolvieron en EtOAc y se lavaron dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se llevó a un residuo a presión reducida, y el residuo se purificó por trituración con éter dietílico para proporcionar 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina en forma de un sólido de color pardo (34,0 g, 147,68 mmol, 80%) con suficiente pureza para su uso en las transformaciones posteriores. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,64 - 8,73 (m, 2 H), 8,00 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H), 7,67 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,51 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3 H).

## Etapa B: yoduro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio



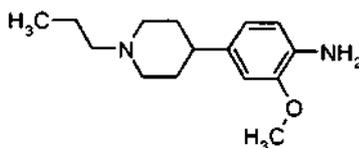
5 A 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (5 g, 21,72 mmol) en 50 ml de pinacolona se añadió 1-yodopropano (14,77 g, 86,87 mmol). La mezcla se calentó a 102 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetona. La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetona. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa B (5,7 g, 14,24 mmol, 65%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,22 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 8,64 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 8,09 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,42, 1,65 Hz, 1 H), 4,59 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 0,90 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H).

## Etapa C: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



10 A yoduro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (5,7 g, 14,24 mmol) en 75 ml de MeOH a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,62 g, 42,73 mmol) durante 1 h. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se redujo hasta aproximadamente 20 ml y a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se sometió a evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (3,33 g, 12,05 mmol, 85%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,84 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,99 - 7,02 (m, 1 H), 6,19 (ddd, *J* = 3,43, 1,92, 1,79 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,20 (c, *J* = 2,81 Hz, 2 H), 2,72 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H), 2,54 - 2,60 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 1,54 - 1,64 (m, 2 H), 0,94 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H).

## Etapa D: 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina



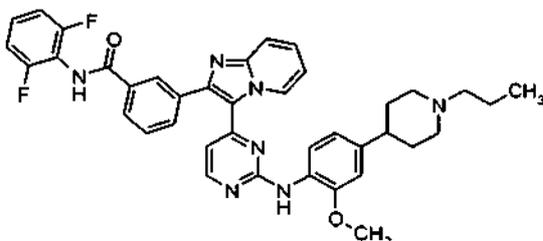
20 Se puso 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3,33 g, 12,05 mmol) en un recipiente de alta presión de 250 ml y se disolvió en 60 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (4,7 g, 1,2 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (345 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título de la etapa D (2,4 g, 9,66 mmol, 80%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,68 (s, 1 H), 6,63 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,52 (s a, 2 H), 3,07 (d, *J* = 11,90 Hz, 2 H), 2,40 (s, 1 H), 2,32 - 2,38 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 1,80 (ddd, *J* = 12,32, 6,00, 3,30 Hz, 4 H), 1,51 - 1,61 (m, 2 H), 0,91 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H).

30 Etapa E: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

35 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), un lote diferente de 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (48 mg, 0,19 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (92 mg, 0,13 mmol, 68%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,37 (d, *J* = 6,23 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,61, 2,20 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 18,77, 8,52 Hz, 2 H), 7,34 - 7,45

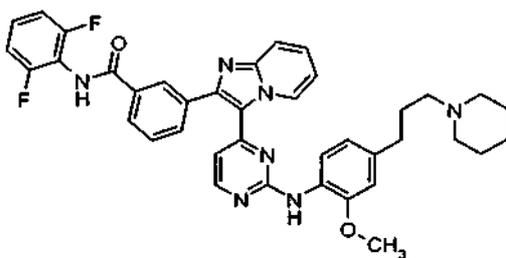
(m, 2 H), 7,27 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,92 - 6,99 (m, 2 H), 6,78 (dd,  $J = 8,06, 1,65$  Hz, 1 H), 6,58 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,87 - 2,97 (m,  $J = 10,80$  Hz, 2 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,17 - 2,27 (m, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,64 - 1,75 (m, 4 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H), 0,84 (t,  $J = 7,23$  Hz, 3 H). MS (ESI): 704  $[M+H]^+$ .

5 **Ejemplo 138:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

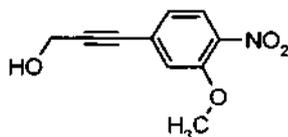


En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,2 mmol), un lote diferente de 2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (Ejemplo 137, etapa D) (48 mg, 0,19 mmol), y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 24 horas. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (104 mg, 0,154 mmol, 80%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,23 (s, 1 H), 9,41 (d,  $J = 6,59$  Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,60 (c,  $J = 7,63$  Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,19 (t,  $J = 8,15$  Hz, 2 H), 6,99 (t,  $J = 6,96$  Hz, 1 H), 6,96 (d,  $J = 1,47$  Hz, 1 H), 6,78 (dd,  $J = 8,24, 1,65$  Hz, 1 H), 6,52 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,89 - 2,99 (m,  $J = 8,79$  Hz, 2 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 1,64 - 1,76 (m, 4 H), 1,39 - 1,48 (m, 2 H), 0,84 (t,  $J = 7,33$  Hz, 3 H). MS (ESI): 674  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 139:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-[3-(1-piperidinil)propil]fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

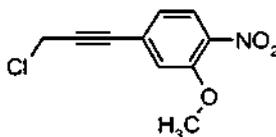


Etapa A: 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-2-propin-1-ol



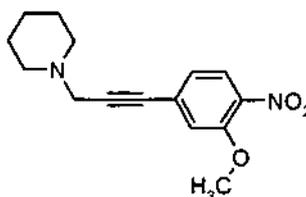
A 5-bromo-2-nitrofenil metil éter (4,0 g, 17,24 mmol) en 80 ml de acetonitrilo se añadieron bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (0,253 g, 0,5 mmol), 2-propin-1-ol (3,33 g, 59,4 mmol) y DABCO (4,44 g, 39,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se sometió a evaporación rotatoria y a continuación se recogió en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (1,7 g, 8,2 mmol, 41%). RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,80 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1 H), 7,12 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1 H), 7,06 (dd,  $J = 8,33, 1,56$  Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H).

## Etapa B: 4-(3-cloro-1-propin-1-il)-2-(metiloxi)-1-nitrobencono



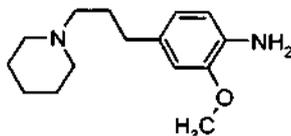
- 5 A 3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-2-propin-1-ol (1,6 g, 7,72 mmol) en 75 ml de DCM se añadieron trifenilfosfina (2,7 g, 10,27 mmol), y NCS (1,37 g, 10,27 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadieron 10 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (1,7 g, 7,53 mmol, 97%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,80 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 8,33, 1,56 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H).

## Etapa C: 1-{3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-2-propin-1-il}piperidina



- 10 A 4-(3-cloro-1-propin-1-il)-2-(metiloxi)-1-nitrobencono (0,250 g, 1,1 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió piperidina (0,26 g, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (0,29 g, 1,06 mmol, 95%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,79 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 8,33, 1,56 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,50 (s, 2 H), 2,54 - 2,63 (m, 4 H), 1,62 - 1,70 (m, 4 H), 1,41 - 1,50 (m, 2 H).

## 15 Etapa D: 2-(metiloxi)-4-[3-(1-piperidinil)propil]anilina



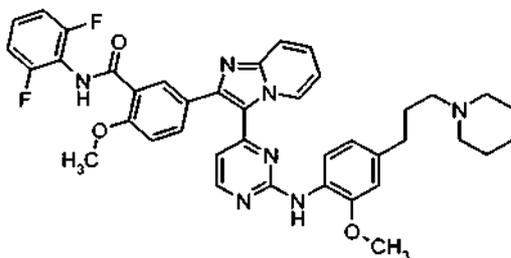
- 20 Se puso 1-{3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-2-propin-1-il}piperidina (0,29 g, 1,06 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,284 g, 0,07 mmol) seguido rápidamente por un septo de tapón de rosca. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (0,156 g, 0,63 mmol, 60%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,56 - 6,64 (m, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,40 - 3,75 (m, 2 H), 2,50 (dt, *J* = 19,14, 7,55 Hz, 4 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 1,86 (dt, *J* = 15,29, 7,74 Hz, 1 H), 1,63 - 1,70 (m, 2 H), 1,59 (ddd, *J* = 14,97, 7,55, 1,10 Hz, 2 H), 1,45 (s, 1 H), 0,92 (td, *J* = 7,33, 1,10 Hz, 2 H).

## Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-({2-(metiloxi)-4-[3-(1-piperidinil)propil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}benzamida

- 30 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (110 mg, 0,24 mmol), 2-(metiloxi)-4-[3-(1-piperidinil)propil]anilina (57 mg, 0,21 mol) y ácido p-toluenosulfónico (109 mg, 0,57 mmol). Se añadieron 7 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 40 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (53 mg, 0,079 mmol, 37%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,40 (d, *J* = 6,23 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,87 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 8,88, 0,82 Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 7,45 (dd, *J* = 8,52, 7,23 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,15 Hz, 2 H), 6,99 (t, *J* = 6,87 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,56 (t, *J* = 7,51 Hz, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 6 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 1,41 -

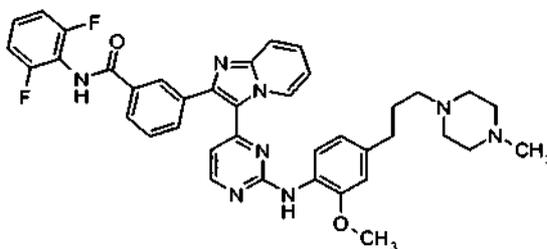
1,50 (m, 4 H), 1,30 - 1,40 (m, 2 H). MS (ESI): 674 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 140:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-[2-({2-(metiloxi)-4-[3-(1-piperidinil)propil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

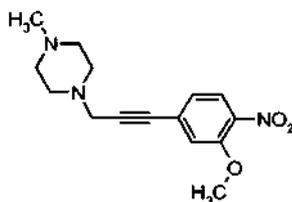


5 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (120 mg, 0,24 mmol), 2-(metiloxi)-4-[3-(1-piperidinil)propil]anilina (Ejemplo 139, etapa D) (55 mg, 0,22 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (111 mg, 0,59 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 40 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se  
10 recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (54 mg, 0,077 mmol, 35%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, *J* = 17,58 Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 2 H), 6,91 - 6,98 (m, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,51 - 2,59 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 6 H), 1,67 - 1,77 (m, 2 H), 1,42 - 1,50 (m, 4 H), 1,30 - 1,39 (m, 2 H). MS (ESI): 704 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 141:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-({2-(metiloxi)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

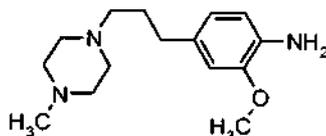


*Etapa A:* 1-metil-4-{3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-2-propin-1-il}piperazina



20 A 4-(3-cloro-1-propin-1-il)-2-(metiloxi)-1-nitrobenzoceno (Ejemplo 139, etapa B) (0,250 g, 1,1 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió 1-metilpiperazina (0,31 g, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,309 g, 1,07 mmol, 97%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,78 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 8,33, 1,56 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H), 2,64-2,78 (m, 4 H), 2,47-2,62 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H).

## Etapa B: 2-(metiloxi)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]anilina



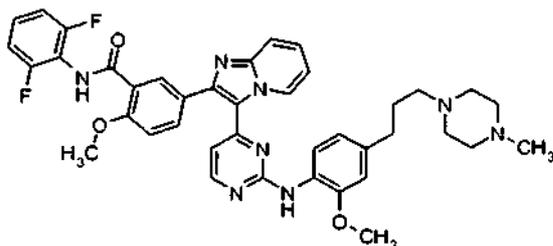
Se puso 1-metil-4-[3-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-2-propin-1-il]piperazina (0,309 g, 1,07 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,291 g, 0,075 mmol) seguido rápidamente por un septo de tapón de rosca. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo). La solución se agitó durante una noche.

A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (0,165 mg, 0,63 mmol, 60%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,55 - 6,64 (m, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,56 (s a, 2 H), 2,47 - 2,56 (m, 8 H), 2,36 - 2,41 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 1 H), 0,92 (t, J = 7,42 Hz, 2 H).

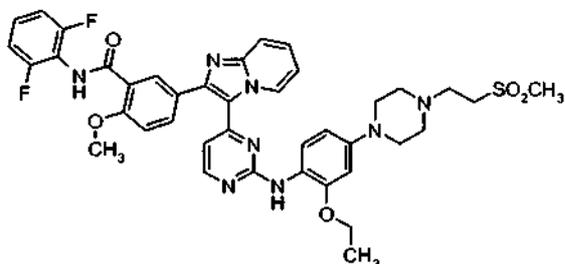
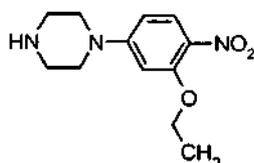
## Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (110 mg, 0,24 mmol), 2-(metiloxi)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]anilina (56 mg, 0,21 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (109 mg, 0,57 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 40 horas. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,073 mmol, 34%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 9,39 (d, J = 6,59 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,31 - 8,34 (m, 1 H), 8,25 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 1 H), 7,79 - 7,82 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 8,97 Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 7,45 (ddd, J = 8,88, 6,78, 1,19 Hz, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,20 (td, J = 8,06, 5,13 Hz, 2 H), 6,98 (t, J = 6,87 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,15, 1,56 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 5,13 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 7,60 Hz, 2 H), 2,32 - 2,42 (m, 2 H), 2,21 - 2,32 (m, 8 H), 2,11 (s, 3 H), 1,67 - 1,76 (m, 2 H). MS (ESI): 689 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 142: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



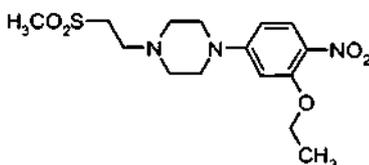
En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (110 mg, 0,22 mmol), 2-(metiloxi)-4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]anilina (Ejemplo 141, etapa B) (53 mg, 0,20 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (102 mg, 0,54 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 40 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,07 mmol, 35%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,36 (d, J = 6,78 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,13 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,61, 2,20 Hz, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 6,94 - 6,98 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 1,65 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,06, 1,65 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 7,60 Hz, 2 H), 2,32 - 2,42 (m, 2 H), 2,20 - 2,32 (m, 8 H), 2,09 - 2,13 (m, 3 H), 1,67 - 1,76 (m, 2 H). MS (ESI): 719 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 143: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida****Etapa A: 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piperazina**

5

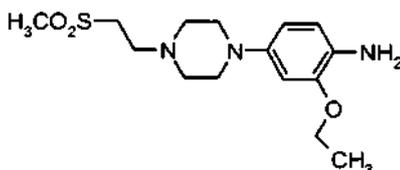
A 2-(etiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenzeno (Ejemplo 116, etapa A) (3,0 g, 16,2 mmol) en 60 ml de dioxano se añadió piperazina (4,19 g, 48,61 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 72 h. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (3,6 g, 14,33 mmol, 88%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,95 (d, *J* = 9,34 Hz, 1 H), 6,40 (dd, *J* = 9,34, 2,56 Hz, 1 H), 6,30 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H), 4,13 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,30 - 3,33 (m, 4 H), 2,95 - 3,02 (m, 4 H), 1,48 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

10

**Etapa B: 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina**

15

A 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,5 g, 1,99 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió metil vinil sulfona (0,53 g, 4,97 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,565 g, 1,58 mmol, 79%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,83 (d, *J* = 9,34 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 9,43, 2,47 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 4,16 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,36 - 3,41 (m, 4 H), 3,30 - 3,34 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,73 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H), 2,49 - 2,55 (m, 4 H), 1,32 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

**Etapa C: 2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina**

20

Se puso 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (0,565 g, 1,58 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,308 g, 0,079 mmol) seguido rápidamente de un septo de tapón de rosca. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,445 g, 1,36 mmol, 86%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,63 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 6,40 (dd, *J* = 8,33, 2,11 Hz, 1 H), 4,03 (c, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 3,19 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H), 3,04 - 3,07 (m, 4 H), 3,03 (s, 3

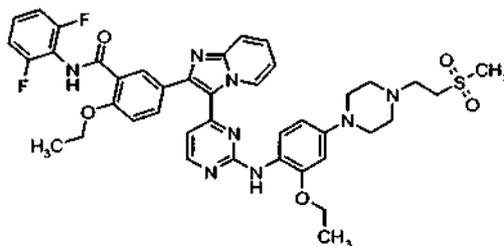
25

H), 2,95 (t,  $J = 6,41$  Hz, 2 H), 2,64 - 2,72 (m, 4 H), 1,41 (t,  $J = 6,96$  Hz, 3 H).

**Etapa D:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

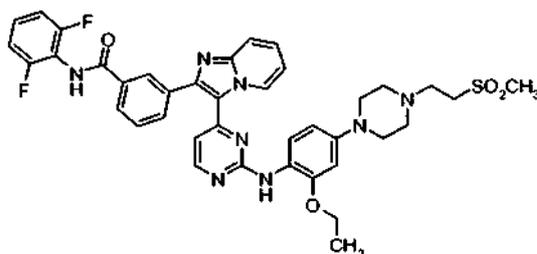
5 En un vial de 40 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (300 mg, 0,61 mmol), un lote diferente de 2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (180 mg, 0,55 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (278 mg, 1,46 mmol). Se añadieron 25 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 5 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 30 ml de DCM. Se añadieron 3 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (190 mg, 0,242 mmol, 44%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,09 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 8,61, 2,20$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 3 H), 7,26 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,92 (t,  $J = 6,68$  Hz, 1 H), 6,66 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H), 6,53 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 6,47 (dd,  $J = 8,61, 2,38$  Hz, 1 H), 4,05 (c,  $J = 7,08$  Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,31 - 3,34 (m, 2 H), 3,08 - 3,15 (m, 4 H), 3,02 (s, 3 H), 2,74 (t,  $J = 6,78$  Hz, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 4 H), 1,22 (t,  $J = 6,96$  Hz, 3 H). MS (ESI): 783 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 144:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



20 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (150 mg, 0,3 mmol), 2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 143, etapa C) (87 mg, 0,27 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (135 mg, 0,71 mmol). Se añadieron 10 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 5 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (121 mg, 0,15 mmol, 57%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J = 8,70, 2,11$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,24 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,18 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,92 (t,  $J = 7,05$  Hz, 1 H), 6,66 (d,  $J = 2,38$  Hz, 1 H), 6,53 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 6,44 - 6,49 (m, 1 H), 4,24 (c,  $J = 6,90$  Hz, 2 H), 4,05 (c,  $J = 6,96$  Hz, 2 H), 3,30 - 3,34 (m, 2 H), 3,08 - 3,14 (m, 4 H), 3,02 (s, 3 H), 2,74 (t,  $J = 6,87$  Hz, 2 H), 2,54 - 2,59 (m, 4 H), 1,41 (t,  $J = 6,87$  Hz, 3 H), 1,23 (t,  $J = 6,96$  Hz, 3 H). MS (ESI): 797 [M+H]<sup>+</sup>.

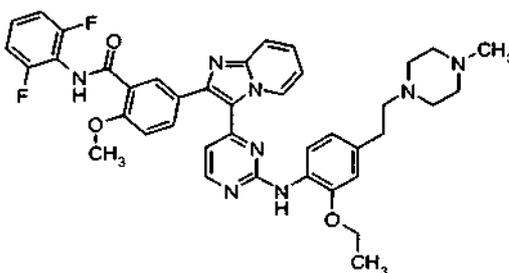
**Ejemplo 145:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



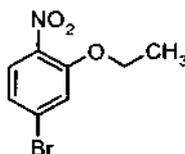
35 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 143, etapa C) (64 mg, 0,194 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmol). Se añadieron 10 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se

neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió a 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (98 mg, 0,13 mmol, 61%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 13,00 Hz, 2 H), 8,21 (d, *J* = 4,94 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,19 (t, *J* = 7,97 Hz, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,41 - 6,52 (m, 2 H), 4,05 (c, *J* = 6,59 Hz, 2 H), 3,30 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 - 3,14 (m, 4 H), 3,02 (s, 3 H), 2,74 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 4 H), 1,22 (t, *J* = 6,68 Hz, 3 H). MS (ESI): 753 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 146:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-{3-[2-((2-etiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}-2-(metiloxi)benzamida

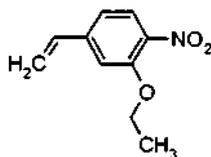


*Etapa A: 5-bromo-2-nitrofenil etil éter*



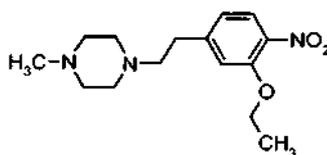
A 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzene (8,3 g, 37,72 mmol) en 50 ml de EtOH se añadió etóxido sódico al 21% en peso (14,2 ml, 45,27 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El etanol se retiró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa A (8,82 g, 35,8 mmol, 95%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,71 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 8,61, 1,83 Hz, 1 H), 4,16 (c, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 1,47 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

*Etapa B: 5-etienil-2-nitrofenil etil éter*



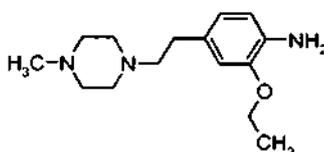
A 5-bromo-2-nitrophenyl ethyl ether (8,8 g, 35,76 mmol) en 80 ml de n-propanol se añadieron PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0,523 g, 0,72 mmol), etenil(trifluoro)borato potásico (6,71 g, 50 mmol) y TEA (3,61 g, 35,76 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en DCM, y se filtró para retirar los sólidos insolubles. Se añadieron 20 g de gel de sílice y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (5,58 g, 28,89 mmol, 81%) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,81 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,01 - 7,03 (m, 1 H), 6,68 (dd, *J* = 17,67, 10,71 Hz, 1 H), 5,84 (d, *J* = 17,58 Hz, 1 H), 5,44 (d, *J* = 11,17 Hz, 1 H), 4,19 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 1,47 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

## Etapa C: 1-[2-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]etil]-4-metilpiperazina



- 5 A 5-etenil-2-nitrofenil etil éter (0,53 g, 2,74 mmol) en 10 ml de iPrOH se añadió 1-metilpiperazina (0,41 g, 4,11 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 2 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (0,708 g, 2,4 mmol, 88%).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,75 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H), 6,82 (dd, *J* = 8,42, 1,47 Hz, 1 H), 4,15 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 2,78 - 2,83 (m, 2 H), 2,33 - 2,88 (m, 10 H), 2,30 (s, 3 H), 1,46 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

## Etapa D: 2-(etiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina

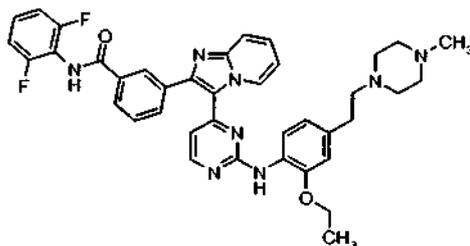


- 10 Se puso 1-metil-4-[2-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]etil]piperazina (0,373 g, 1,14 mmol) en un recipiente de alta presión de 100 ml y se disolvió en 30 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,223 g, 0,057 mmol) seguido rápidamente por un septo de tapón de rosca. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo).
- 15 La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (0,308 g, 1,16 mmol, 100%).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,57 - 6,65 (m, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 3,62 - 3,74 (m, 2 H), 2,65 - 2,75 (m, 2 H), 2,47 - 2,59 (m, 8 H), 2,31 (s, 3 H), 1,36 - 1,45 (m, 3 H).

## Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-[2-((2-(etiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

- 20 En un vial de microondas de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(etiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina (44 mg, 0,17 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió
- 25 en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (85 mg, 0,118 mmol, 71%).
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,32 (d, *J* = 6,96 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 11,81, 8,52 Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 7,26 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 7,97 Hz, 2 H), 6,88 - 6,99 (m, 2 H), 6,74 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,06 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,62 - 2,72 (m, 2 H), 2,19 - 2,57 (m, 10 H), 2,11 (s, 3 H), 1,27 (t, *J* = 7,05 Hz, 3 H). MS (ESI): 719 [M+H]<sup>+</sup>.

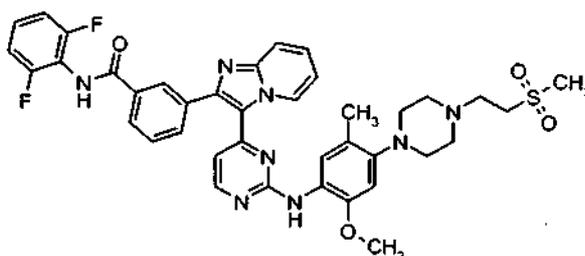
## Ejemplo 147: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-((2-(etiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



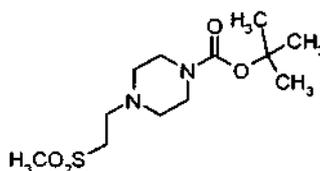
- 35 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(etiloxi)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]anilina (Ejemplo 146, etapa D)

(46 mg, 0,17 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmol). Se añadieron 7 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,09 mmol, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,21 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,18 (s, 2 H), 6,96 (s, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,02 - 4,11 (m, 2 H), 2,60 - 2,71 (m, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 10 H), 2,12 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H). MS (ESI): 689 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 148: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

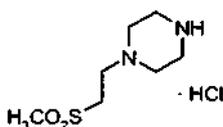


*Etapas A: 4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*



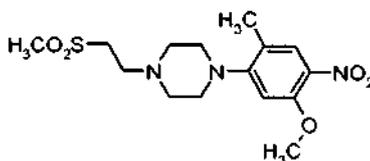
15 A una solución de 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (72,8 g, 390 mmol) en acetonitrilo (1,4 l) se añadió metil vinil sulfona (50 g, 470 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124 g, 1170 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. A continuación la mezcla se enfrió a ta, y se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título (106 g, 93% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,41-1,57 (m, 9H), 2,39-2,51 (m, 4H), 2,88 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,14 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,35-3,50 (m, 4H).

*Etapas B: hidrocloreto de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina*



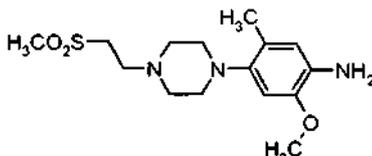
25 A una solución de 4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (106 g, 360 mmol) en MeOH (500 ml) se añadió HCl/MeOH (5 M, 1000 ml, 5000 mmol), y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h antes de evaporar la mayoría del disolvente. El residuo se filtró y se lavó con MeOH para obtener el producto deseado en forma de la sal de HCl (90,3 g, 95% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 3,30-3,72 (m, 12H), 3,09 (s, 3H).

*Etapas C: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina*



En un tubo cerrado herméticamente de 150 ml se pesaron 5-fluoro-4-metil-2-nitrofenil metil éter (Ejemplo 113, etapa B) (5,0 g, 27 mmol),  $K_2CO_3$  (11,2 g, 81 mmol) e hidrocloreto de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (8,0 g, 35 mmol), se recogieron en 85 ml de DMSO y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en 500 ml de  $H_2O$ , se filtró, se lavó con  $H_2O$ , se secó con aire durante 15 min, se lavó con hexanos (200 ml), se lavó con éter/hexanos al 20% (200 ml), y se secó con aire durante 2 h para obtener el compuesto del título de la etapa C (6,6 g, 18,5 mmol, 68%). Se obtuvo una cantidad adicional del producto (540 mg, 5,5%) por extracción de la fase de  $H_2O$ , seguido de cromatografía ultrarrápida. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,75 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,99 - 3,03 (m, 4 H), 2,77 (t,  $J = 6,60$  Hz, 2 H), 2,56 - 2,63 (m, 4 H), 2,19 (s, 3 H).

Etapa D: 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina

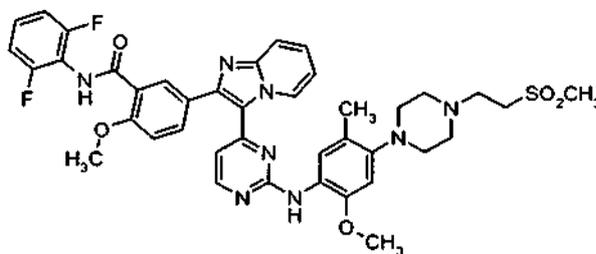


Se puso 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina de un lote separado (0,257 g, 0,72 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,165 g, 0,043 mmol) seguido rápidamente por un septo de tapón de rosca. El vial se evacuó y se llenó con  $N_2$  seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con  $H_2$  (globo). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con  $N_2$  seis veces para retirar cualquier resto de  $H_2$ . La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa D (0,194 g, 0,59 mmol, 82%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 6,54 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,30 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,91 - 2,98 (m, 6 H), 2,82 - 2,90 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H).

Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (90 mg, 0,195 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil} anilina (57 mg, 0,175 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (89 mg, 0,47 mmol). Se añadieron 10 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (65 mg, 0,086 mmol, 49%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,22 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,22 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,69$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,59 (t,  $J = 7,69$  Hz, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,13 - 7,23 (m, 2 H), 6,97 (t,  $J = 6,68$  Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,48 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,35 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,82 - 2,90 (m, 4 H), 2,76 (t,  $J = 6,68$  Hz, 2 H), 2,53 - 2,64 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H). MS (ESI): 753  $[M+H]^+$ .

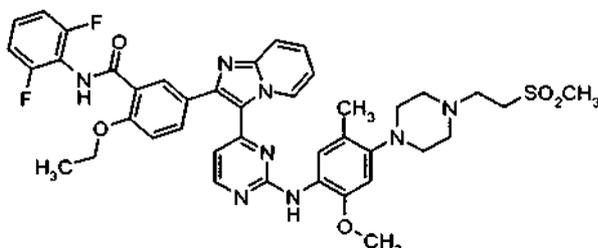
Ejemplo 149: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,203 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 148, etapa D) (60 mg, 0,183 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 10 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (65 mg, 0,086 mmol, 49%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,77 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,22 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,09 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 8,61, 2,01$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 8,97$

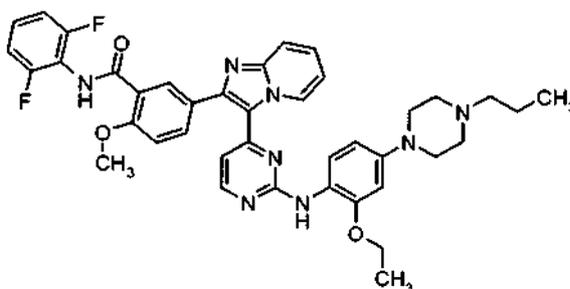
Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1H), 7,27 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,94 (t,  $J = 6,87$  Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,55 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,31 - 3,35 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,82 - 2,90 (m, 4 H), 2,76 (t,  $J = 6,68$  Hz, 2 H), 2,53 - 2,65 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H). MS (ESI): 783 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 150:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

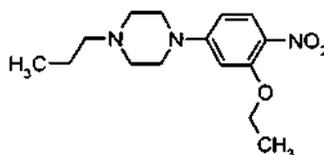


10 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (115 mg, 0,227 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 148, etapa D) (67 mg, 0,204 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 10 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (82 mg, 0,103 mmol, 57%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,22 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J = 8,61, 2,01$  Hz, 1 H), 7,68 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1 H), 7,18 (t,  $J = 8,15$  Hz, 2 H), 6,94 (t,  $J = 6,87$  Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,54 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 4,25 (c,  $J = 6,78$  Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,31 - 3,34 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,82 - 2,89 (m, 4 H), 2,76 (t,  $J = 6,68$  Hz, 2 H), 2,52 - 2,63 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 1,41 (t,  $J = 6,87$  Hz, 3 H). MS (ESI): 797 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 151:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-{[2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



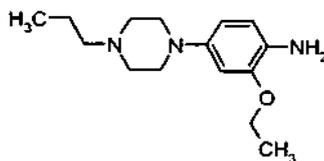
Etapa A: 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina



25 A 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (Ejemplo 143, etapa A) (0,405 g, 1,61 mmol) en 10 ml de dioxano se añadió 1-yodopropano (0,55 g, 3,22 mmol). La mezcla se calentó a 102 °C durante 1 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,422 g, 1,44 mmol, 90%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,88 (d,  $J = 9,34$  Hz, 1 H), 6,53 (dd,  $J = 9,34, 2,56$  Hz, 1 H), 6,49 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1 H), 4,16 (c,  $J = 7,02$  Hz, 2 H), 3,42 - 3,48 (m, 4 H), 2,64 - 2,70 (m, 4 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 1,54 - 1,64 (m, 2 H), 1,42 (t,  $J = 6,96$  Hz, 3 H), 0,94 (t,  $J = 7,42$  Hz, 3 H).

30

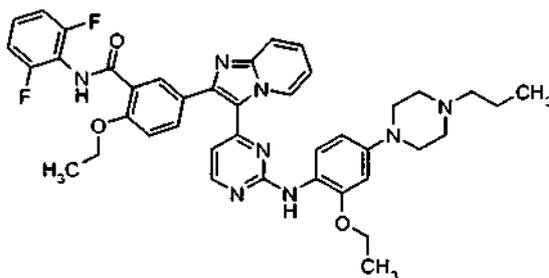
## Etapa B: 2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina



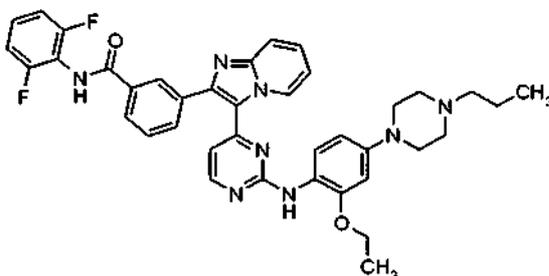
Se puso 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina (0,422 g, 1,44 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,28 g, 0,072 mmol) seguido rápidamente por un septo de tapón de rosca. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (0,295 g, 1,12 mmol, 78%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,45 - 6,53 (m, 2 H), 6,28 (dd, *J* = 8,33, 2,11 Hz, 1 H), 3,95 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 2,96 - 3,07 (m, 4 H), 2,84 - 2,95 (m, 4 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 1,27 - 1,32 (m, 3 H), 0,87 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H).

Etapa C: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]-amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(etiloxi)benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina (48 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (52 mg, 0,072 mmol, 40%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 3 H), 7,26 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,92 (t, *J* = 6,87 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 6,46 (dd, *J* = 8,79, 2,38 Hz, 1 H), 4,04 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,07 - 3,13 (m, 4 H), 2,43 - 2,51 (m, 4 H), 2,26 (t, *J* = 7,23 Hz, 2 H), 1,40 - 1,50 (m, *J* = 7,36, 7,36, 7,36, 7,36, 7,36 Hz, 2 H), 1,22 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,85 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H). MS (ESI): 719 [M+H]<sup>+</sup>.

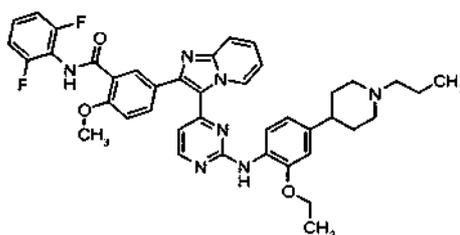
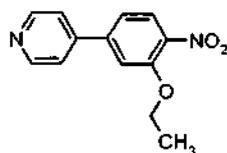
**Ejemplo 152:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (90 mg, 0,48 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 72 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,091 mmol, 52%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 3 H), 7,24 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,92 (t, *J* = 6,59 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 6,45 (dd, *J* = 8,70, 2,47 Hz, 1 H), 4,24 (c, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 4,04 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,06 - 3,16 (m, 4 H), 2,43 - 2,52 (m, 4 H), 2,25 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 1,39 - 1,48 (m, 5 H), 1,22 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,85 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). MS (ESI): 733 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 153: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

5 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(etiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)anilina (Ejemplo 151, etapa B) (51 mg, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (98 mg, 0,52 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (64 mg, 0,093 mmol, 47%).

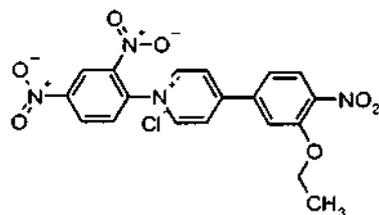
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 15,93 Hz, 2 H), 8,21 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 7,87 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,59 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 3 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 6,95 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,43 - 6,48 (m, 2 H), 4,04 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,07 - 3,13 (m, 4 H), 2,42 - 2,51 (m, 4 H), 2,25 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 1,40 - 1,48 (m, 2 H), 1,22 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,85 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). MS (ESI): 689 [M+H]<sup>+</sup>.

**15 Ejemplo 154: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida****Etapa A: 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piridina**

20 Una solución de 5-bromo-2-nitrofenil etil éter (Ejemplo 146, etapa A) (4,5 g, 18,3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (1,34 g, 1,82 mmol) y ácido 4-piridilborónico (4,5 g, 36,6 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (110 ml) se desoxigenó por burbujeo con N<sub>2</sub> (g) durante aproximadamente 15 min. A esta solución se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.) 1,6 N desgasificado (55 ml, 6,0 eq.) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 24 h. La *N,N*-dimetilacetamida se retiró a presión reducida y los sólidos se recogieron en EtOAc, la solución se filtró para retirar los sólidos insolubles, se lavó con H<sub>2</sub>O, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (2,46 g, 10, 1 mmol, 55%).

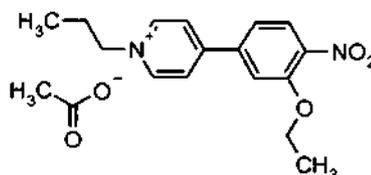
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,72 (dd, *J* = 4,67, 1,56 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 4,26 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 1,51 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

## Etapa B: cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piridinio



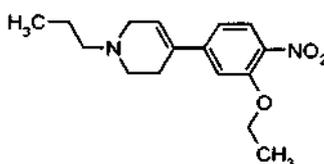
5 A 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piridina (2,2 g, 9,0 mmol) en 80 ml de EtOH se añadió 1-cloro-2,4-dinitrobenzoceno (14,6 g, 72,06 mmol). La mezcla se calentó a 102 °C durante 72 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El producto se recogió en acetona. La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetona. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa B (3,7 g, 7,93 mmol, 92%). MS (ESI): 411 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa C: acetato de 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio



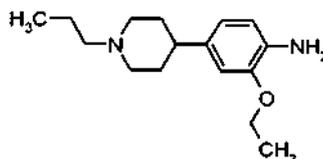
10 A cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piridinio (1,2 g, 2,57 mmol) en 10 ml de MeOH se añadió propilamina (0,151 g, 2,57 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El producto se recogió en acetona. Esta solución se cargó sobre una columna corta de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (-500 ml) para retirar el producto secundario de anilina. El producto se eluyó a  
 15 continuación con 300 ml de (10% de HOAc/ 10% de MeOH/ 80% de DCM). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa C (0,84 g, 2,42 mmol, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,23 (d, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 8,63 (d, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 8,07 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,42, 1,83 Hz, 1 H), 4,59 (t, *J* = 7,23 Hz, 2 H), 4,38 (c, *J* = 7,08 Hz, 2 H), 1,91 - 2,00 (m, 2 H), 1,86 (s, 3 H), 1,35 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,89 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H).

## Etapa D: 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



20 A acetato de 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio (0,84 g, 2,42 mmol) en 25 ml de MeOH a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,275 g, 7,28 mmol) durante 1 h. La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 2 h. El disolvente se redujo hasta aproximadamente 5 ml y a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se sometió a evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto  
 25 del título de la etapa D (0,536 g, 1,85 mmol, 76%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,80 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 1,46 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 8,42, 1,65 Hz, 1 H), 6,37 (t, *J* = 3,57 Hz, 1 H), 4,23 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,06 (d, *J* = 3,11 Hz, 2 H), 2,58 (t, *J* = 5,59 Hz, 2 H), 2,44 - 2,50 (m, 2 H), 2,29 - 2,35 (m, 2 H), 1,41 - 1,51 (m, *J* = 7,36, 7,36, 7,36, 7,36 Hz, 2 H), 1,31 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,85 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H).

## Etapa E: 2-(2(etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina



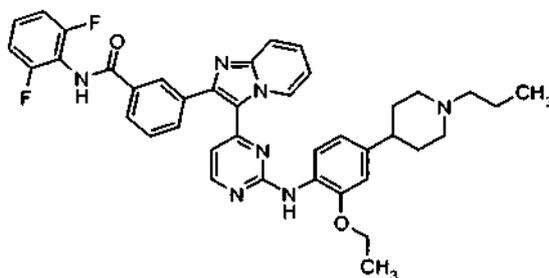
30

Se puso 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,536 g, 1,85 mmol) en un vial de alta presión de 40 ml y se disolvió en 10 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,196 g, 0,092 mmol) seguido rápidamente por un septo de tapón de rosca. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (globo). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa E (0,491 g, 1,87 mmol, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,61 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H), 6,47 - 6,53 (m, 2 H), 4,41 (s a, 2 H), 3,95 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 2,91 (d, *J* = 10,07 Hz, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 3 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,61 - 1,68 (m, 2H), 1,56 (td, *J* = 12,18, 3,11 Hz, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,29 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,83 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H).

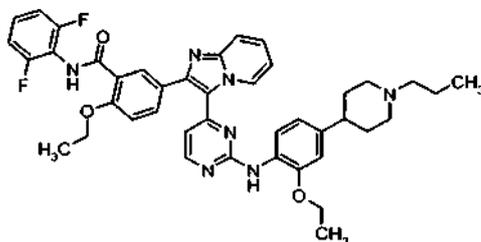
**Etapla F:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]-amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(2etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (48 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (75 mg, 0,104 mmol, 57%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,33 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,52, 1,92 Hz, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 2 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,90 - 6,97 (m, 2 H), 6,77 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 4,08 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 2,39 - 2,45 (m, 1 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 1,70 - 1,79 (m, 2 H), 1,58 - 1,70 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,27 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,84 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). MS (ESI): 718 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 155:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-(etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil)amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



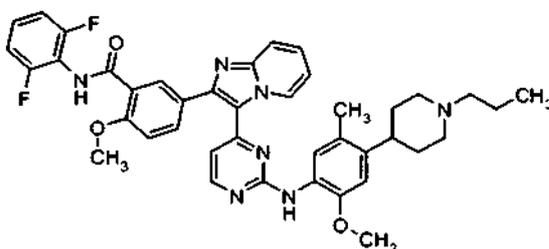
En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(2-etiloxi)-4-(1-propil)-4-piperidinil)anilina (Ejemplo 154, etapa E) (51 mg, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (98 mg, 0,51 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (32 mg, 0,112 mmol, 24%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,36 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,87 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,87 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 7,59 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,98 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,76 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,08 (c, *J* = 6,90 Hz, 2 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 2,38 - 2,45 (m, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 4 H), 1,39 - 1,49 (m, 2 H), 1,26 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H), 0,84 (t, *J* = 7,23 Hz, 3 H). MS (ESI): 688 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 156: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[2-(etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

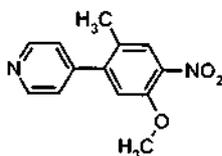
5 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(2-etiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (Ejemplo 154, etapa E) (47 mg, 0,18 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol). Se añadieron 7 ml de iPrOH y la mezcla se calentó a 130 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (82 mg, 0,112 mmol, 63%).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,32 (d, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 8,70, 2,11 Hz, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,24 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,17 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 6,76 (dd, *J* = 8,24, 1,47 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,24 (c, *J* = 6,71 Hz, 2 H), 4,08 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 2,93 (d, *J* = 10,80 Hz, 2 H), 2,38 - 2,45 (m, *J* = 4,03 Hz, 1 H), 2,16 - 2,27 (m, 2 H), 1,91 (d, *J* = 9,71 Hz, 2 H), 1,67 - 1,75 (m, 2 H), 1,64 (dd, *J* = 12,00, 2,84 Hz, 2 H), 1,38 - 1,46 (m, 5 H), 1,26 (t, *J* = 6,87 Hz, 3 H), 0,84 (t, *J* = 7,33 Hz, 3 H). MS (ESI): 732 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 157: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**

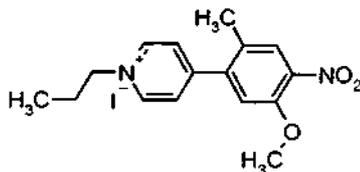
20 *Etapa A: 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina*



Una solución de 5-bromo-4-metil-2-nitrofenil metil éter (6,0 g, 24,38 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (1,43 g, 1,95 mmol) y ácido 4-piridilborónico (20,4 g, 165,8 mmol) en dioxano se desoxigenó por burbujeo con N<sub>2</sub> (g) durante aproximadamente 15 min. A esta solución se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.) 2,0 N desgasificado (170 ml, 14,0 eq.) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 24 h. El dioxano se retiró a presión reducida y los sólidos se disolvieron en EtOAc y la solución se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (2,81 g, 11,5 mmol, 57%).

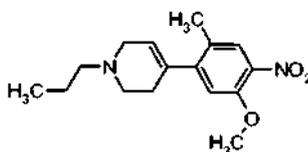
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,72 (d, *J* = 4,77 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H).

## Etapa B: yoduro de 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio



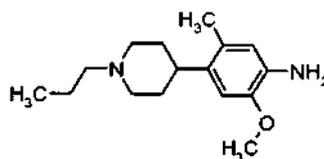
5 A 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (750 mg, 3,07 mmol) en 15 ml de pinacolona se añadió 1-yodopropano (2,1 g, 2,66 mmol). La mezcla se calentó a 102 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetona. La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetona. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa B (1,1 g, 14,24 mmol, 86%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,19 (d, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 8,30 (d, *J* = 6,59 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 4,61 (t, *J* = 7,23 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,92 - 2,02 (m, 2 H), 0,92 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H).

## Etapa C: 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina



10  
15 A yoduro de 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propilpiridinio (1,04 g, 2,51 mmol) en 25 ml de MeOH a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,284 g, 7,53 mmol) durante 1 h. La mezcla se dejó reaccionar a ta durante 2 h. Se redujo el disolvente hasta aproximadamente 5 ml y a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> conc., se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, se sometió a evaporación rotatoria, y se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa C (0,7 g, 2,41 mmol, 96%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,71 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,61 - 5,67 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 2,60 (t, *J* = 5,50 Hz, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 0,87 (t, *J* = 7,52 Hz, 3 H).

## Etapa D: 5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina



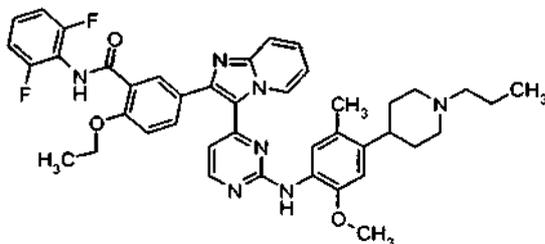
20  
25 Se puso 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,7 g, 2,41 mmol) en un recipiente de alta presión de 250 ml y se disolvió en 60 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,256 g, 0,12 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título de la etapa D (0,577 g, 2,2 mmol, 91%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,57 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,37 (s a, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 2,43 - 2,52 (m, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 4 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H), 0,84 (t, *J* = 7,42 Hz, 3 H).

Etapa E: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

30  
35 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (48 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,125 mmol, 69%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 9,38 (d, *J* = 6,41 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,61, 2,01 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,33

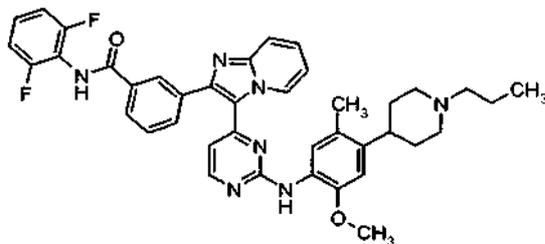
- 7,40 (m, 1 H), 7,27 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,95 (t,  $J = 6,68$  Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,57 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 2,91 - 3,01 (m, 2 H), 2,58 - 2,67 (m, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 4 H), 1,40 - 1,49 (m,  $J = 7,33, 7,33, 7,33, 7,33$  Hz, 2 H), 0,85 (t,  $J = 7,33$  Hz, 3 H). MS (ESI): 718 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 158:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

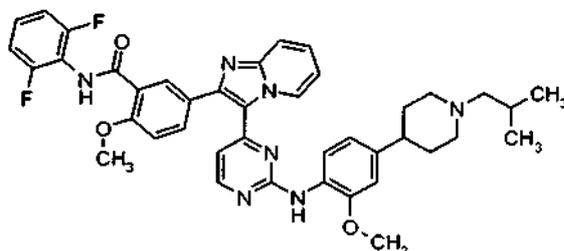
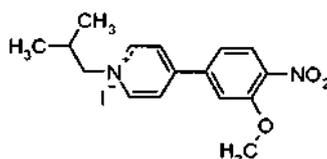


10 En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (Ejemplo 157, etapa D) (47 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (65 mg, 0,089 mmol, 50%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,38 (d,  $J = 6,41$  Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,25 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,95 (t,  $J = 6,68$  Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,57 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 4,25 (c,  $J = 6,90$  Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,90 - 3,02 (m, 2 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 2,1 (s, 3H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 1,62 - 1,74 (m, 4 H), 1,38 - 1,49 (m, 5 H), 0,85 (t,  $J = 7,33$  Hz, 3 H). MS (ESI): 732 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 159:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



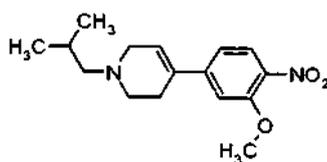
25 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)anilina (Ejemplo 157, etapa D) (51 mg, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (76 mg, 0,110 mmol, 57%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,41 (d,  $J = 6,41$  Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 7,87$  Hz, 1 H), 7,72 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,59 (t,  $J = 7,78$  Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,19 (t,  $J = 8,15$  Hz, 2 H), 6,99 (t,  $J = 6,68$  Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,50 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,89 - 2,99 (m, 2 H), 2,58 - 2,66 (m, 1 H), 2,20 - 2,27 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 4 H), 1,39 - 1,49 (m, 2 H), 0,85 (t,  $J = 7,33$  Hz, 3 H). MS (ESI): 688 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 160: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]fenil) amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida***Etapa A: yoduro de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-metilpropil)piridinio*

5

A una solución a reflujo de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (Ejemplo 137, etapa A) (1,0 g, 4,35 mmol) en pinacolona anhidra (25 ml) se añadió yoduro de 2-metil-propilo (2,4 ml, 22 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 36 h y a continuación los sólidos se recogieron por filtración al vacío y se lavaron con éter dietílico para proporcionar yoduro de 3-(3-metiloxi-4-nitrofenil)-1-isobutilpiridinio en forma de un sólido (0,800 g, 1,9 mmol, 44%). El escalado de esta reacción en un factor de cinco proporcionó un lote adicional de yoduro de 3-(3-metiloxi-4-nitrofenil)-1-isobutilpiridinio (2,55 g, 6,15 mmol, 28%) que se combinó con el lote original. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,18 (d, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 8,65 (d, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 8,11 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,43, 1,83 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 7,70 Hz, 2 H), 4,06 (s, 3 H), 2,26 (dc, *J* = 13,66, 6,93 Hz, 1 H), 0,92 (d, *J* = 6,60 Hz, 6 H).

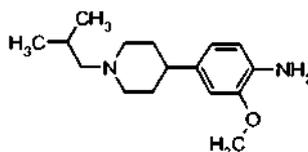
10

*Etapa B: 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina*

15

A una suspensión de yoduro de 3-(3-metiloxi-4-nitrofenil)-1-isobutilpiridinio (3,0 g, 7,25 mmol) en MeOH a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones durante aproximadamente 10 min (1,5 g, 36,2 mmol). La reacción se agitó durante 5 h, se concentró a presión reducida, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y los productos se extrajeron en EtOAc. La cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> (0 a 10% de MeOH/DCM) proporciona 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,9 g, 6,54 mmol, 90%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,83 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 6,98 - 7,03 (m, 2 H), 6,18 (t, *J* = 3,39 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,10 - 3,21 (m, 2 H), 2,62 - 2,72 (m, 2 H), 2,50 - 2,60 (m, 2 H), 2,17 - 2,29 (m, 2 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 0,93 (d, *J* = 6,59 Hz, 6 H).

20

*Etapa C: 2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]anilina*

25

A una solución de 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-(2-metilpropil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (1,90 g, 0,0655 mmol) en MeOH se añadió Pd al 10% sobre carbono (0,800 g). La suspensión resultante se agitó a *ta* a una presión de 414 kPa de H<sub>2</sub> durante una noche. La posterior filtración a través de celita y la concentración a presión reducida proporcionaron {2-(metiloxi)-4-[1-(2-metil-propil)-4-piperidinil]fenil}amina (1,7 g, 89% de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo oscuro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,63 (s, 1 H), 6,51 (s, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 3,72 (s,

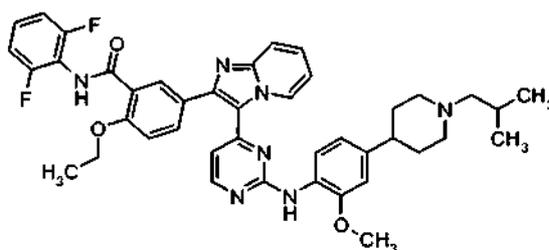
30

3 H), 2,87 (d,  $J = 11,36$  Hz, 2 H), 2,22 - 2,33 (m,  $J = 11,82, 7,79, 4,03, 3,85$  Hz, 1 H), 2,01 (d,  $J = 7,33$  Hz, 2 H), 1,88 (td,  $J = 11,55, 2,57$  Hz, 2 H), 1,75 (dt,  $J = 13,66, 6,92$  Hz, 1 H), 1,60 - 1,67 (m, 2 H), 1,56 (dd,  $J = 12,28, 3,48$  Hz, 2 H), 0,84 (d,  $J = 6,60$  Hz, 6 H).

5 **Etapa D:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-([5-metil-2-(metiloxi)-4-(1-propil-4-piperidinil)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)-benzamida

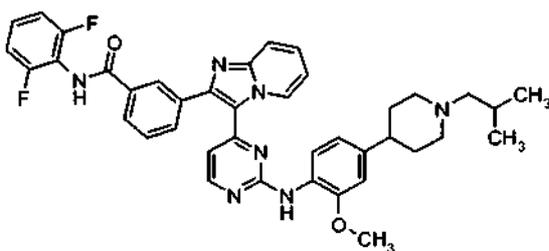
En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]anilina (48 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (52 mg, 0,072 mmol, 40%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,37 (d,  $J = 6,59$  Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J = 8,61, 2,20$  Hz, 1 H), 7,69 (d,  $J = 8,97$  Hz, 1 H), 7,65 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1 H), 7,40 - 7,46 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,27 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,06$  Hz, 2 H), 6,93 - 6,98 (m, 2 H), 6,78 (dd,  $J = 8,24, 1,47$  Hz, 1 H), 6,58 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,90 (d,  $J = 10,07$  Hz, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 5 H), 0,84 (d,  $J = 6,41$  Hz, 6 H). MS (ESI): 718 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 161:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-[2-([2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]anilina (Ejemplo 160, etapa C) (47 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,092 mmol, 52%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,73 (s, 1 H), 9,37 (d,  $J = 6,78$  Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 2,01$  Hz, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H), 7,64 (d,  $J = 8,06$  Hz, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 1 H), 7,25 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1 H), 7,17 (t,  $J = 8,15$  Hz, 2 H), 6,94 - 6,98 (m, 2 H), 6,78 (dd,  $J = 8,24, 1,46$  Hz, 1 H), 6,59 (d,  $J = 5,31$  Hz, 1 H), 4,25 (c,  $J = 6,84$  Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 2,90 (d,  $J = 10,44$  Hz, 2 H), 2,42 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 (d,  $J = 7,14$  Hz, 2 H), 1,91 (t,  $J = 10,44$  Hz, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 5 H), 1,41 (t,  $J = 6,87$  Hz, 3 H), 0,84 (d,  $J = 6,41$  Hz, 6 H). MS (ESI): 732 [M+H]<sup>+</sup>.

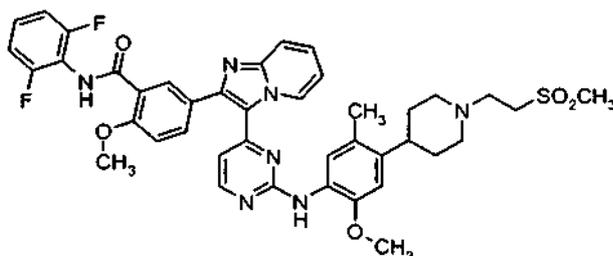
35 **Ejemplo 162:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-([2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



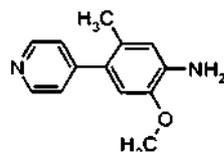
En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(metiloxi)-4-[1-(2-metilpropil)-4-piperidinil]anilina (Ejemplo 160, etapa C) (51 mg, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (98 mg, 0,52 mmol). Se añadieron 7 ml de *i*PrOH y la mezcla se calentó a 120 °C durante 48 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 3 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de

DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (72 mg, 0,105 mmol, 54%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,41 (d, *J* = 6,23 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,87 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,69 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 6,99 (t, *J* = 6,87 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 1,28 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 8,24, 1,28 Hz, 1 H), 6,48 - 6,54 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 2,90 (d, *J* = 10,62 Hz, 2 H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 1,97 - 2,05 (m, 2 H), 1,91 (t, *J* = 10,62 Hz, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 5 H), 0,84 (d, *J* = 6,59 Hz, 6 H). MS (ESI): 688 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 163:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

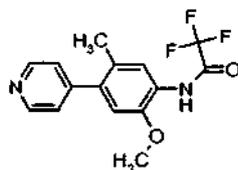


*Etapa A:* 5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-piridinil)anilina



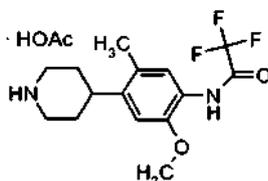
Se puso 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (Ejemplo 157, etapa A) (2,44 g, 9,99 mmol) en un matraz de alta presión de 250 ml y se disolvió en 60 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (1,17 g, 0,3 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante 72 h. El recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título de la etapa A (2,28 g, 10,6 mmol, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,50 - 8,53 (m, 2 H), 7,30 - 7,33 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,88 (s a, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H).

*Etapa B:* 2,2,2-trifluoro-*N*-[5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-piridinil)fenil]acetamida



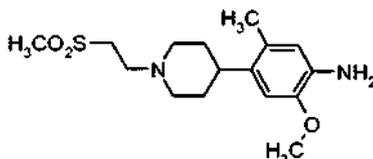
A 5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-piridinil)anilina (2,28 g, 10,6 mmol) en THF se añadieron trietilamina (3,23 g, 32 mmol) y anhídrido trifluoroacético (4,5 g, 21,3 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (2,37 g, 7,64 mmol, 71%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,76 (s, 1 H), 8,62 - 8,65 (m, 2 H), 7,42 - 7,44 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

*Etapa C:* acetato de 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-piperidinil)fenil)acetamida



Se puso 2,2,2-trifluoro-*N*-[5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-piridinil)fenil]acetamida (2,37 g, 7,64 mmol) en un recipiente de alta presión de 250 ml y se disolvió en 70 ml de HOAc. Se añadió óxido de platino (0,173 g, 0,76 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante 24 h. El recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título (2,83 g, 7,46 mmol, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,11 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,14 (d, *J* = 12,27 Hz, 2 H), 2,82 - 2,91 (m, 1 H), 2,72 - 2,81 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 1,64 - 1,75 (m, 4 H).

*Etapa D: 5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}anilina*

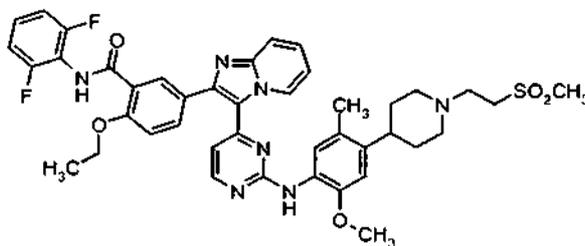


A acetato de 2,2,2-trifluoro-*N*-[5-metil-2-(metiloxi)-4-(4-piperidinil)fenil]acetamida (1,5 g, 4,0 mmol) en 30 ml de dioxano se añadieron TEA (2 g, 20 mmol) y metil vinil sulfona (1,06 g, 10 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 72 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 480 mg de 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)acetamida y el compuesto del título de la etapa D (0,40 g, 1,2 mmol, 31%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,62 (s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,80 (s a, 3 H), 3,29 (t, *J* = 6,87 Hz, 2 H), 3,13 (d, *J* = 11,17 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,98 (t, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,73 - 1,81 (m, 4 H).

*Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida*

En un vial de microondas de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (200 mg, 0,41 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}anilina (120 mg, 0,37 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (186 mg, 0,98 mmol). Se añadieron 7 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2,5 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadieron 2 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (115 mg, 0,147 mmol, 40%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 9,40 (d, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,43, 2,20 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,97 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,28 - 3,32 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,02 (d, *J* = 11,36 Hz, 2 H), 2,74 (t, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 2,60 - 2,70 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 4 H). MS (ESI): 782 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 164: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

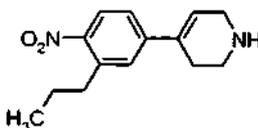


En un vial de microondas de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (200 mg, 0,4 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}anilina (Ejemplo 163, etapa D) (117 mg, 0,36 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (180 mg, 0,95 mmol). Se añadieron 7 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se neutralizó con 2,5 ml de metóxido sódico 0,5 N. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se añadieron 2 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (135 mg, 0,17 mmol, 43%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,39 (d, *J* = 6,60 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,74 (dd,



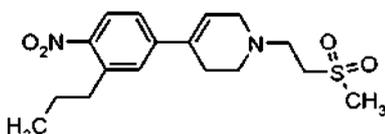
ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (0,451 g, 1,30 mmol, 87%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,65 (sexteto, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,50 (s a, 2 H), 2,83 - 2,88 (m, 2 H), 3,62 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 4,08 (c, *J* = 2,7 Hz, 2 H), 6,14 (s a, 1 H), 7,25 - 7,29 (m, 2 H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H).

Etapa B: 4-(4-nitro-3-propilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



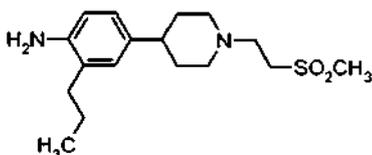
El compuesto del título de la etapa B (0,302 g, 1,23 mmol, 94%) se preparó a partir de 4-(4-nitro-3-propilfenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 89, etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 (dc, *J* = 15,2, 7,5 Hz, 2 H), 2,53 (dt, *J* = 7,4, 2,9 Hz, 2 H), 2,85 - 2,91 (m, 2 H), 3,19 (t, *J* = 5,7 Hz, 2 H), 3,44 (s a, 1 H), 3,63 (c, *J* = 2,7 Hz, 2 H), 6,22 - 6,26 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 7,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H).

Etapa C: 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitro-3-propilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



El compuesto del título de la etapa C (0,437 g, 1,23 mmol, 100%, aproximadamente un 85% puro, usado sin purificación adicional) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-metil-4-((1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil)oxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida (Ejemplo 8). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H), 2,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,74 - 2,82 (m, 6 H), 2,98 (s, 3 H), 3,12 - 3,17 (m, 2 H), 3,32 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 6,37 (t, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H).

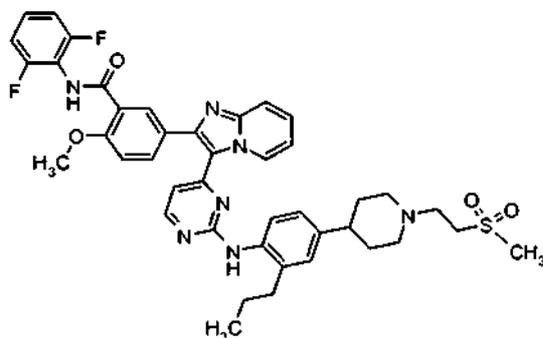
Etapa D: 4-[1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-2-propilanilina



El compuesto del título de la etapa D (0,249 g, 0,770 mmol, 74%) se preparó a partir de 1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-(4-nitro-3-propilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina de forma análoga a la de 4-{4-[(9*a*S)-hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-1-piperidinil}-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 87, etapa I). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 - 1,71 (m, 4 H), 1,83 (d, *J* = 14,3 Hz, 2 H), 2,14 (td, *J* = 11,7, 2,2 Hz, 2 H), 2,38 (dt, *J* = 12,0, 3,7 Hz, 1 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 2,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 3,17 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,54 (s a, 2 H), 6,60 - 6,64 (m, 1 H), 6,85 - 6,89 (m, 2 H).

Etapa E: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-{2-[(4-[1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-2-propilfenil]amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

El compuesto del título (0,10 g, 0,14 mmol, 56%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]-2-propilanilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinilmetil)-1-piperidinil]-anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,51 (td, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 2 H), 1,59 - 1,70 (m, 2 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H), 2,07 (t, *J* = 10,6 Hz, 2 H), 2,44 (s, 1 H), 2,50 - 2,60 (m, 4 H), 2,72 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 2,98 - 3,03 (m, 2 H), 3,03 - 3,07 (m, 3 H), 6,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,47 (m, 2 H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,31 (s a, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,31 (s a, 1 H), 10,24 (s, 1 H). MS (M+H, ES+) 750.

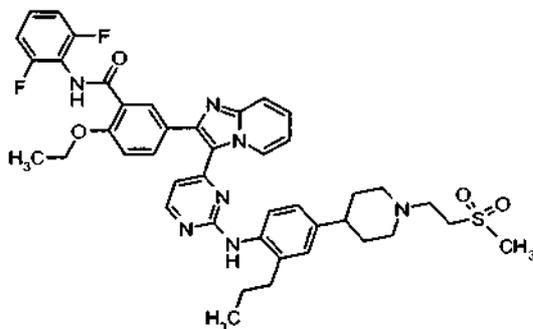
**Ejemplo 167: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-[2-[(4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil)-2-propilfenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

5 El compuesto del título (0,063 g, 0,080 mmol, 32%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 1;
- b) se usó 4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}-2-propilanilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinil)metil]-1-piperidinil]-anilina.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 3 H), 1,56 - 1,67 (m, 3 H), 1,75 (d, *J* = 9,9 Hz, 2 H), 2,04 (t, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 2,49 - 2,58 (m, 2 H), 2,69 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,98 (d, *J* = 9,9 Hz, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,78 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 3 H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,24 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H). MS (M-H, ES-) 779.

15 **Ejemplo 168: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-[2-[(4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil)-2-propilfenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

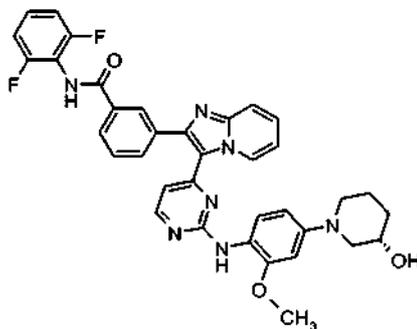
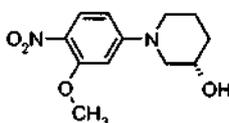


El compuesto del título (0,12 g, 0,15 mmol, 58%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 36, etapa E con las siguientes excepciones a destacar:

- 20 a) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) en lugar del Ejemplo Intermedio 1 en el procedimiento descrito en la etapa;
- b) se usó 4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}-2-propilanilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(1-piperidinil)metil]-1-piperidinil]-anilina.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 3 H), 1,47 - 1,56 (m, *J* = 7,6, 7,6, 7,6, 7,6 Hz, 2 H), 1,58 - 1,70 (m, 2 H), 1,77 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,06 (t, *J* = 0,6 Hz, 2 H), 2,51 - 2,61 (m, 3 H), 2,72 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,01 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 3,26 - 3,30 (m, 2 H), 4,27 (c, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,75 - 6,84 (m, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,39 (td, *J* = 15,0, 7,0 Hz, 2 H), 7,67 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,26 (s a, 1 H), 9,75 (s, 1 H). MS (M-H, ES-) 793.

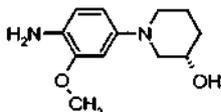
30

**Ejemplo 169: *N*-(2,6-difluorofenil-3-[3-(2-[[4-[(3*S*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida****Etapa A: (3*S*)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-piperidinol**

5

Una solución de hidrocloreto de (3*S*)-3-piperidinol (3,00 g, 21,7 mmol), 5-fluoro-2-nitrofenil metil éter (Ejemplo 22, etapa A) (3,38 g, 19,76 mmol) y  $K_2CO_3$  (9,00 g, 65,22 mmol) en DMSO (75 ml) se agitó durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se diluyó con éter dietílico y cloruro sódico acuoso saturado. La fase de éter se lavó tres veces con  $H_2O$ , y las fases acuosas combinadas se lavaron posteriormente dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se llevaron a un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre  $SiO_2$  para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,90 g, 15,47 mmol, 78% de rendimiento). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,79 (s, 1 H), 1,86 - 1,96 (m,  $J = 12,96, 6,41, 6,27, 3,48$  Hz, 1 H), 1,96 - 2,04 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,47 (ddd,  $J = 12,59, 6,36, 3,20$  Hz, 1 H), 3,66 (dd,  $J = 12,82, 3,48$  Hz, 1 H), 3,86 - 3,92 (m,  $J = 7,44, 3,94, 3,74, 3,74$  Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 6,34 (d,  $J = 2,56$  Hz, 1 H), 6,43 (dd,  $J = 9,34, 2,38$  Hz, 1 H), 7,98 (d,  $J = 9,34$  Hz, 1 H).

15

**Etapa B: (3*S*)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinol**

20

Una solución de (3*S*)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-3-piperidinol (3,90 g, 15,5 mmol),  $FeCl_3$  (0,630 g, 3,9 mmol), carbón activado (4,0 g), e hidrato de hidrazina (3,9 ml, 124 mmol) se calentó en MeOH (100 ml) durante 3 h. Una vez se juzgó que se había consumido el material de partida por TLC, la mezcla se filtró sobre celita y se concentró para proporcionar el compuesto del título de la etapa B en forma de un sólido de color púrpura oscuro (2,56 g, 11,53 mmol, 74% de rendimiento). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,75 (d,  $J = 3,30$  Hz, 1 H), 1,93 (td,  $J = 8,07, 4,40$  Hz, 1 H), 2,44 (s, 2 H), 2,88 (s, 1 H), 2,93 (d,  $J = 9,53$  Hz, 1 H), 2,99 (dd,  $J = 10,81, 6,05$  Hz, 2 H), 3,12 (d,  $J = 10,63$  Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,95 (s, 1 H), 6,44 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,64 (d,  $J = 8,07$  Hz, 1 H).

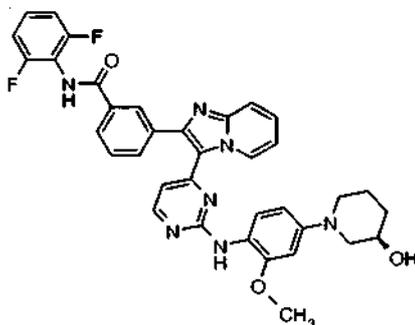
25

**Etapa C: *N*-(2,6-difluorofenil-3-[3-(2-[[4-[(3*S*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

El compuesto del título (0,104 g, 0,160 mmol, 59%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 74, etapa C, con la siguiente excepción a destacar: se usó (3*S*)-1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinol en lugar de 1-[4-amino-3-(metiloxi)fenil]-*N,N*-dimetil-4-piperidinamina. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,23 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,20 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,48-6,44 (m, 2H), 4,80 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,26 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z = 648 [M+H]^+$ .

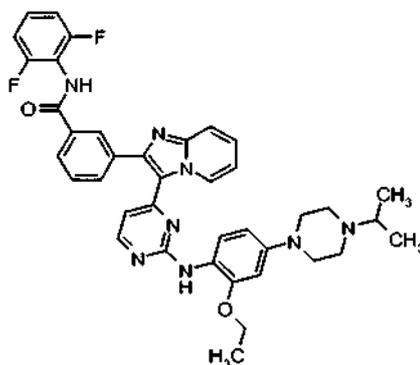
35

**Ejemplo 170: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-([4-((3*R*)-3-hidroxi-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

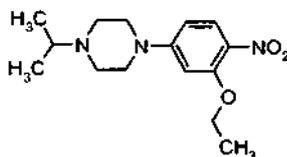


5 El compuesto del título (0,101 g, 0,156 mmol, 58% en la etapa final) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 169 con la siguiente excepción a destacar: se usó hidrocloreto de (3*R*)-3-piperidinol en lugar de hidrocloreto de (3*S*)-3-piperidinol en el procedimiento descrito en el Ejemplo 169, etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,97 (m, 1 H), 6,64 (m, 1H), 6,48-6,44 (m, 2H), 4,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,26 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* = 648 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 171: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-({2-(etiloxi)-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil)amino]-1-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

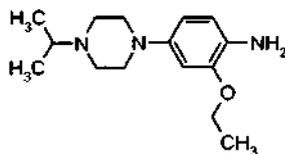


Etapa A: 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina



15 Una mezcla de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (Ejemplo 143, etapa A) (0,285 g, 1,13 mmol) y acetona (0,13 g, 2,26 mmol) se agitó en DCE (5 ml) a ta en atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta mezcla se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (0,60 g, 2,8 mmol) y HOAc (0,136 g, 2,26 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 24 h. La reacción se diluyó con DCM y NaHCO<sub>3</sub> acuoso (saturado). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron, y se cromatografiaron sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa A (291 mg, 0,99 mmol, 88%) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): 294 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa B: {2-(etiloxi)-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil}amina

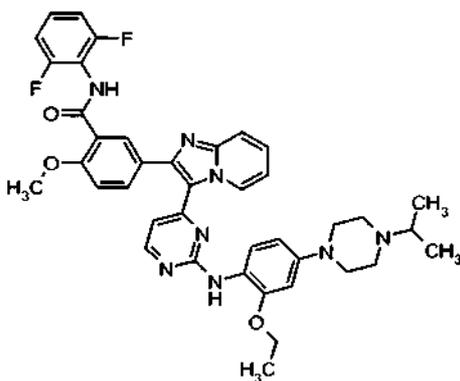


Una mezcla de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-(1-metiletil)piperazina (0,285 g, 0,97 mmol) y hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,116 g, 0,48 mmol) se agitó en MeOH/THF 2:1 (10 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a ta. A esta mezcla se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,129 g, 3,4 mmol) en 2 porciones iguales durante 5 min. La reacción se agitó a ta durante aproximadamente 45 min, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se vertió a través de Celita, lavando con DCM y EtOAc. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa B (238 mg, 0,90 mmol, 93%) en forma de un aceite de color gris. MS (ESI): 264 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-((2-(etiloxi)-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol) y {2-(etiloxi)-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil}amina (57 mg, 0,22 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,1 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (108 ml, 0,43 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 30 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (98 mg, 0,14 mmol, 66%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,36 (d, 2H, *J* = 14,66 Hz), 8,23 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,05 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,73 (d, 1H, *J* = 9,16 Hz), 7,61 (t, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,97 (t, 1H, *J* = 6,87 Hz), 6,65 (s, 1H), 6,45-6,50 (m, 2H), 4,06 (c, 2H, *J* = 7,03 Hz), 3,08-3,14 (m, 4H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 4H), 1,24 (t, 3H, *J* = 6,96 Hz), 1,00 (d, 6H, *J* = 6,23 Hz). MS (ESI): 689 [M+H]<sup>+</sup>.

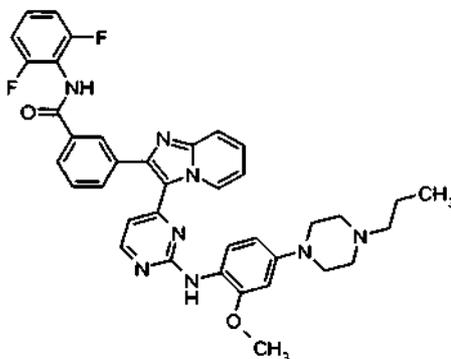
## 25 Ejemplo 172: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-[2-((2-(etiloxi)-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil)-amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida



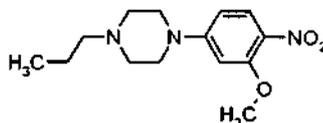
A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,20 mmol) y {2-(etiloxi)-4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]fenil}amina (Ejemplo 171, etapa B) (54 mg, 0,20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (102 ml, 0,41 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 30 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (86 mg, 0,12 mmol, 60%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,79 (s, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, 1H, *J* = 5,32 Hz), 8,11 (d, 1H, *J* = 2,02 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J* = 2,02 y 8,61 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,98 Hz), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,93 (t, 1H, *J* = 6,96 Hz), 6,66 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,55 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 6,47 (dd, 1H, *J* = 2,38 y 8,80 Hz), 4,06 (c, 2H, *J* = 6,96 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,08-3,16 (m, 4H), 2,55-2,75 (m, 5H), 1,24 (t, 3H, *J* =

6,96 Hz), 1,02 (d, 6H,  $J = 6,42$  Hz). MS (ESI): 719 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 173:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

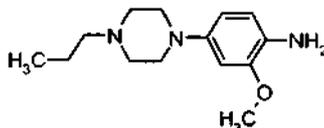


5 *Etapa A: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina*



Una mezcla de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (Ejemplo 135, etapa A) (0,50 g, 2,1 mmol) y 1-yodo-propano (0,72 g, 4,22 mmol) se agitó en acetonitrilo (42 ml) a ta en atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta mezcla se añadió NaHCO<sub>3</sub> (0,27 g, 2,5 mmol). A continuación la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 24 h. La reacción se enfrió a ta, se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa A (206 mg, 0,74 mmol, 35%) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): 280 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa B: [2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amina*



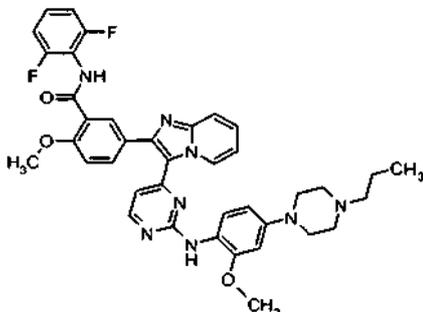
Una mezcla de 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-propilpiperazina (0,204 g, 0,73 mmol) y hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,087 g, 0,37 mmol) se agitó en MeOH/THF 2:1 (7 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a ta. A esta mezcla se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,097 g, 2,6 mmol) en 2 porciones iguales durante 5 min. La reacción se agitó a ta durante aproximadamente 45 min, y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se vertió a través de Celita, lavando con DCM y EtOAc. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa B (170 mg, 0,68 mmol, 93%) en forma de un aceite de color gris. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 6,50 (d, 1H,  $J = 8,25$ ), 6,47 (d, 1H,  $J = 2,38$  Hz), 6,26 (dd, 1H,  $J = 2,47$  y 8,34 Hz), 4,19 (s a, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 4H), 2,43-2,47 (m, 4H), 2,25 (t, 2H,  $J = 7,42$  Hz), 1,44 (c, 2H,  $J = 7,39$  Hz), 0,86 (t, 3H,  $J = 7,33$  Hz).

*N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol) y [2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amina (54 mg, 0,22 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,1 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (108 ml, 0,43 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (103 mg, 0,15 mmol, 70%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, 1H,  $J = 5,13$  Hz), 8,05 (d, 1H,  $J = 7,69$  Hz), 7,82 (d, 1H,  $J = 7,69$  Hz), 7,73 (d, 1H,  $J = 8,97$  Hz), 7,61 (t, 1H,  $J = 7,78$  Hz), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,21 (t, 2H,  $J = 8,15$  Hz), 6,98 (t, 1H,  $J = 6,87$  Hz), 6,68 (d, 1H,  $J = 2,20$  Hz), 6,45-6,50 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 4H), 2,28 (t,

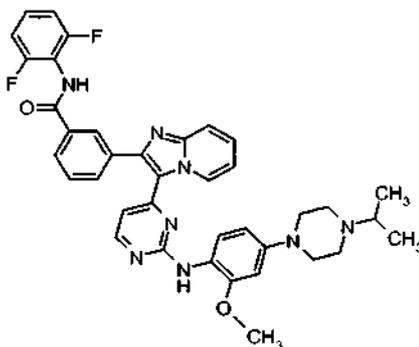
2H,  $J = 7,42$  Hz), 1,47 (c, 2H,  $J = 7,39$  Hz), 0,87 (t, 3H,  $J = 7,32$  Hz). MS (ESI): 675  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 174:** N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



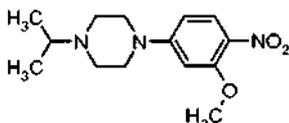
- 5 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,20 mmol) y [2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amina (Ejemplo 173, etapa B) (51 mg, 0,20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (102 ml, 0,41 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre  
10 gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,14 mmol, 70%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,77 (s, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (d, 1H,  $J = 5,13$  Hz), 8,09 (m, 1H),  
15 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, 1H,  $J = 8,97$  Hz), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,27 (d, 1H,  $J = 8,61$  Hz), 7,17 (t, 2H,  $J = 8,06$  Hz), 6,93 (t, 1H,  $J = 6,87$  Hz), 6,66 (d, 1H,  $J = 2,20$  Hz), 6,44-6,53 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,10-3,15 (m, 4H), 2,44-2,54 (m, 4H), 2,27 (t, 2H,  $J = 7,42$  Hz), 1,45 (c, 2H,  $J = 7,45$  Hz), 0,86 (t, 3H,  $J = 7,32$  Hz). MS (ESI): 705  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 175:** N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida



20

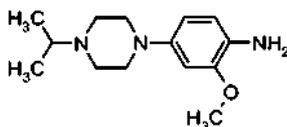
Etapa A: 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



25

A 4-cloro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (3,0 g, 16,0 mmol) en dioxano (75 ml) se añadió 1-(1-metiletil)piperazina (4,1 g, 32,0 mmol), XANTPHOS (1,4 g, 2,4 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 g, 32,0 mmol). La mezcla se burbujó con N<sub>2</sub> durante 15 min antes de la adición de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,5 g, 1,6 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se llevó a un residuo a presión reducida, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (4,0 g, 90% de rendimiento). MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> = 280.

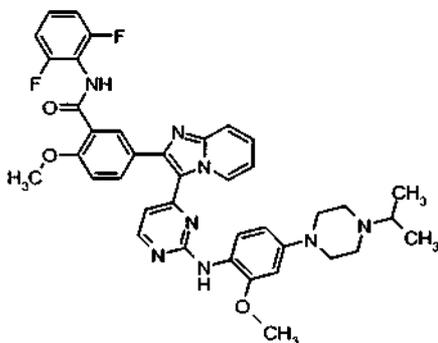
## Etapa B: 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina



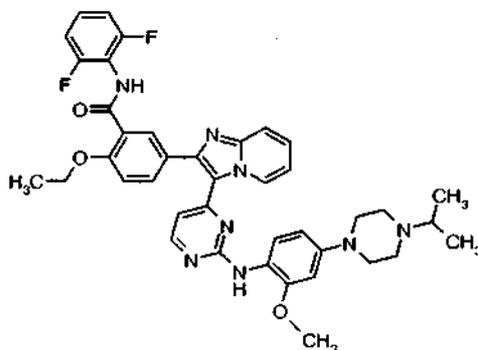
En un recipiente de presión se puso una solución de 1-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (4,0 g, 14,3 mmol) en EtOH (100 ml). La solución se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 min antes de la adición de Pd al 10% sobre carbono (0,5 g). La reacción se agitó a ta durante 5 h a una presión de 414 kPa de H<sub>2</sub>. Después de liberar la presión de H<sub>2</sub>, se retiró la resina sólida por filtración, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (3,6 g, 99% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 2,66 - 2,75 (m, 5 H), 3,05 - 3,10 (m, 4 H), 3,47 (s, 3 H), 3,83 (s, 2 H), 6,42 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

## 10 Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

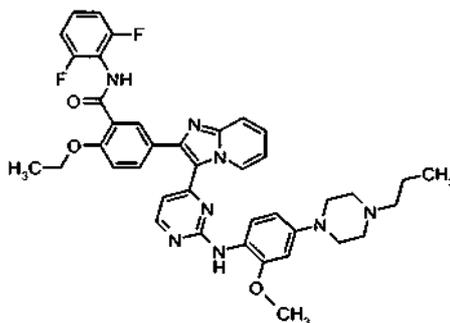
El compuesto del título (0,093 g, 0,14 mmol, 51%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 38, etapa B) con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[4-(1-metiletil)-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina en lugar de 2-(metiloxi)-4-[4-(4-morfolinil)-1-piperidinil]anilina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,46-6,44 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 4H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 4H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 6H). MS (ESI) m/z = 675 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 176: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]-amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,20 mmol) y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 175, etapa B) (51 mg, 0,20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (102 ml, 0,41 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (95 mg, 0,13 mmol, 66%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,79 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, J = 5,32 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 1,83 Hz), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 8,98 Hz), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J = 8,61 Hz), 7,19 (t, 2H, J = 8,06 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 6,87 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 2,38 Hz), 6,53 (d, 1H, J = 5,13 Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 2,47 y 8,71 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,11-3,16 (m, 4H), 2,64-2,72 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 4H), 1,01 (d, 6H, J = 6,42 Hz). MS (ESI): 705 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 177: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[4-(4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

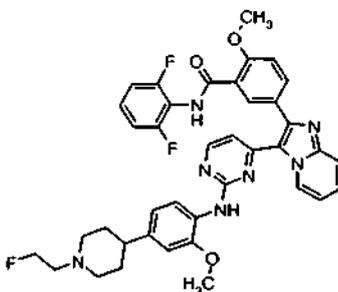
5 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,20 mmol) y 4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]-2-(metiloxi)anilina (49 mg, 0,20 mmol) (Ejemplo 175, etapa B) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (99 ml, 0,40 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (110 mg, 0,15 mmol, 77%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,75 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,31 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 8,97 Hz), 7,35-7,47 (m, 3H), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,95 (t, 1H, *J* = 6,87 Hz), 6,67 (d, 1H, *J* = 2,01 Hz), 6,53 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 6,47 (dd, 1H, *J* = 2,11 y 8,70 Hz), 4,27 (c, 2H, *J* = 6,78 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,11-3,16 (m, 4H), 2,64-2,71 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 4H), 1,43 (t, 3H, *J* = 6,78 Hz), 1,00 (d, 6H, *J* = 6,41 Hz). MS (ESI): 719 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 178: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-[3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**

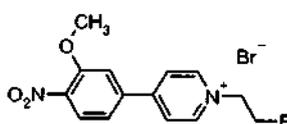
20 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,20 mmol) y [2-(metiloxi)-4-(4-propil-1-piperazinil)fenil]amina (Ejemplo 173, etapa B) (49 mg, 0,20 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (99 ml, 0,40 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 175 °C durante 35 minutos, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 minutos, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (120 mg, 0,16 mmol, 85%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,75 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,31 Hz), 8,05 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,69 (d, 1H, *J* = 8,97 Hz), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,27 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,95 (t, 1H, *J* = 6,68 Hz), 6,68 (d, 1H, *J* = 2,01 Hz), 6,53 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 6,48 (dd, 1H, *J* = 2,20 y 8,61 Hz), 6,24-6,30 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,11-3,16 (m, 4H), 2,45-2,54 (m, 4H), 2,28 (t, 2H, *J* = 7,42 Hz), 1,41-1,50 (m, 4H), 0,87 (t, 3H, *J* = 7,42 Hz). MS (ESI): 719 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 179: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil-amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**

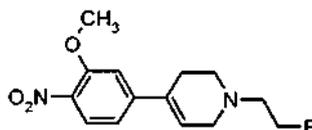


*Etapa A: bromuro de 1-(2-fluoroetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridinio*



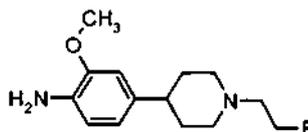
5 A 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (Ejemplo 137, etapa A) (2,3 g, 10 mmol) en pinacolona (25 ml) se añade 1-bromo-2-fluoroetano (2,5 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La solución se enfrió a ta y el sólido se recogió por filtración al vacío lavando con acetona. El compuesto del título de la etapa A (2,0 g, 5,6 mmol, 56%) se obtuvo en forma de un sólido de color beige. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 8,68 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H) 5,00-4,90 (m, 2H), 4,07 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* = 277 [M].

*Etapa B: 1-(2-fluoroetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina*



15 A bromuro de 1-(2-fluoroetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridinio (2,0 g, 5,6 mmol) en MeOH (10 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,1 g, 28 mmol) a una velocidad tal que se controlara la formación de espuma que se produjo. La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se sometió a evaporación rotatoria. Se añadió EtOAc (200 ml), y la solución se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se sometió a evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,90 g, 3,2 mmol, 57%) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,22-6,18 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 5,1, 4,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 5,1, 4,8 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 2H).

*Etapa C: 4-(1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil)-2-(metiloxi)anilina*

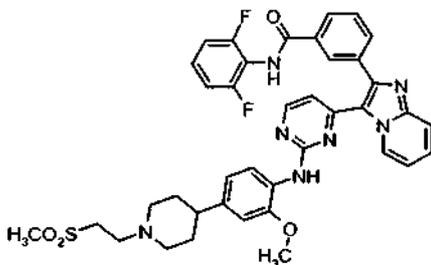


25 A 1-(2-fluoroetil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,90 g, 3,2 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió Pd (10%) sobre carbono (100 mg). La reacción se evacuó y a continuación se rellenoó con gas H<sub>2</sub> a una presión de 69 kPa. La reacción se agitó durante 3 días. La reacción se evacuó y la atmósfera se reemplazó con N<sub>2</sub>. La solución se filtró para retirar el Pd/carbono y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa C en forma de un sólido cristalino de color rojo (800 mg, 3,2 mmol, 100% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,69 (s, 1H), 6,66-6,64 (m, 2H), 4,70 (dd, *J* = 5,1, 4,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 5,1, 4,81 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s a, 2H), 3,17-3,05 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 4H).

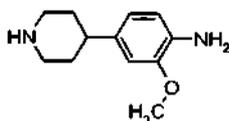
*Etapa D: N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-(1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)-fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida*

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (238 mg, 0,50 mmol) y 4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (140 mg, 0,50 mmol) en iPrOH (1 ml) en un vial de microondas se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1,0 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 175 °C durante 1000 segundos. Después de enfriar a ta el material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor para obtener el producto contaminado con una impureza. El material se puso al vacío durante 3 días y a continuación se trituró con éter dietílico. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 0,033 mmol, 6,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,08, (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,1, 6,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,1, 7,9 Hz, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (dt, *J* = 48,0, 4,8 Hz, 2H), 3,95, (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 2,60 (dt, *J* = 28,2, 4,8 Hz, 2H), 2,08 (dd, *J* = 11,5, 8,8 Hz, 2H), 1,77-1,59 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* = 708 [M+1].

**Ejemplo 180: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[[2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]fenil]amino}-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

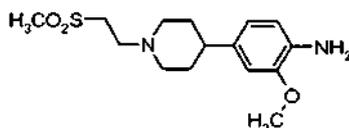


*Etapa A: 2-(metiloxi)-4-(4-piperidinil)anilina*



A 4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piridina (Ejemplo 137, etapa A) (4,6 g, 20 mmol) en HOAc(20 ml) se añade óxido de platino (460 mg, 2 mmol). La reacción se evacuó y a continuación se rellenó con gas H<sub>2</sub> a una presión de 414 kPa. La reacción se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 3 días. La reacción se evacuó y la atmósfera se reemplazó con N<sub>2</sub>. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se recogió en DCM/MeOH. Se añadió sílice, y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó un material que contenía el producto y otras impurezas. Este material se disolvió en iPrOH y se dejó reposar durante una noche. Los cristales que se formaron se recogieron por decantación del disolvente y aclarado con iPrOH. Se obtuvo el compuesto del título de la etapa A (500 mg, 2,4 mmol, 12%) ligeramente humedecido con iPrOH en forma de unos cristales incoloros. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,68-6,60 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s a, 2H) 3,38-3,31 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 2H) 2,59-2,49 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 5H).

*Etapa B: 2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina*



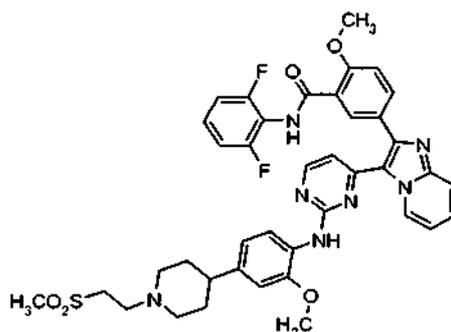
A 2-(metiloxi)-4-(4-piperidinil)anilina (0,50 g, 2,4 mmol) en DCM (5 ml) se añadió metil vinil sulfona (0,25 g, 2,4 mmol). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. Se añadió gel de sílice, el disolvente se retiró al vacío, y el material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,45 g, 1,4 mmol, 58%) en forma de un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,63-6,57 (m,

3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s a, 2H) 3,13 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,01 (s, 3H) 2,97 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2H), 2,83 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H) 2,42-2,32 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,80 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2H) 1,69-1,57 (m, 2H).

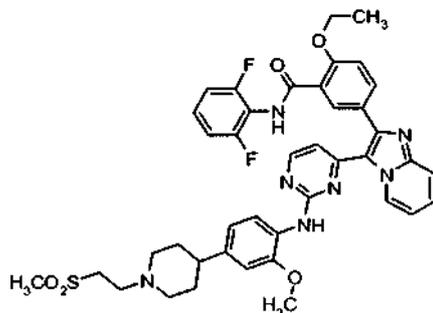
**Etapa C:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

- 5 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (230 mg, 0,50 mmol) y 2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina (150 mg, 0,48 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (230 mg, 1,2 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor para obtener el producto contaminado con una impureza. El material se disolvió en DCM y se precipitó con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (170 mg, 0,23 mmol, 48% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,46 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 8,33-8,26 (m, 3H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 7,54 (dd,  $J = 7,7, 7,7$  Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,00 (dd,  $J = 8,1, 7,7$  Hz, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,65 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,19 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,09-3,02 (m, 5H), 2,92 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z = 738$  [M+1].

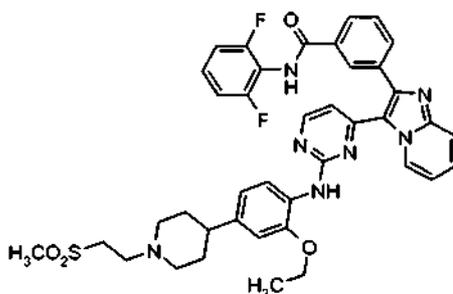
- 20 **Ejemplo 181:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



- 25 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (245 mg, 0,50 mmol) y 2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina (Ejemplo 180, etapa B) (150 mg, 0,48 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (230 mg, 1,2 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/ MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor para obtener el producto contaminado con una impureza. El material se trituroó con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (212 mg, 0,28 mmol, 58% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,38 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,10, (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,79-7,63 (m, 3H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J = 8,4, 8,1$  Hz, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,59 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,98, (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 5H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,72 (dd,  $J = 7,0, 6,6$  Hz, 2H), 2,06 (dd,  $J = 11,4, 10,6$  Hz, 2H), 1,82-1,61 (m, 5H). MS (ESI)  $m/z = 384,5$  [M+2]/2.

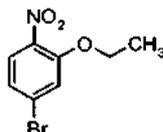
**Ejemplo 182: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

5 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (250 mg, 0,50 mmol) y 2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina (Ejemplo 180, etapa B) (150 mg, 0,48 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (230 mg, 1,2 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 85 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor para obtener el producto contaminado con una impureza. El material se trituró con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (158 mg, 0,20 mmol, 42% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1H), 9,38 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,64 (m, 3H), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,26 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 3H), 3,04-2,98 (m, 5H), 2,72 (dd, *J* = 7,0, 6,6 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,81-1,61 (m, 4H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* = 391,5 [*M*+2]/2.

**Ejemplo 183: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

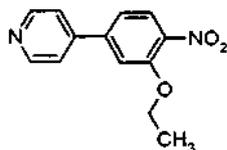
20

*Etapas A: 5-bromo-2-nitrofenil etil éter*



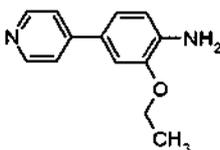
25 A 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (8,2 g, 37,27 mmol) en 50 ml de etanol se añadió etóxido sódico al 21% en peso (16,4 ml, 52,2 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. El EtOH se retiró por evaporación rotatoria. El producto en bruto se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa A (9,14 g, 37,14 mmol, 99,7%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,71 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 8,61, 1,83 Hz, 1 H), 4,16 (c, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 1,47 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

## Etapa B: 4-(3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piridina

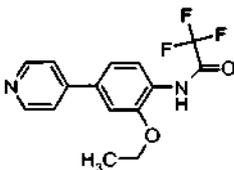


5 Una solución de 5-bromo-2-nitrofenil etil éter (4,64 g, 18,86 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*DCM (0,69 g, 0,94 mmol) y ácido 4-piridilborónico (4,03 g, 32,8 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (113 ml) se desoxigenó por burbujeo con N<sub>2</sub> (g) durante aproximadamente 15 min. A esta solución se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac.) 1,6 N desgasificado (56,6 ml, 6,0 eq.) y la suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en 300 ml de H<sub>2</sub>O y se neutralizó con HOAc. El producto se extrajo con DCM, y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (3,57 g, 14,62 mmol, 77,5%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,66 - 8,70 (m, 2 H), 7,97 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 2 H), 7,64 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8,42, 1,65 Hz, 1 H), 4,33 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 1,34 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

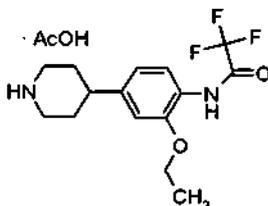
## Etapa C: 2-(etiloxi)-4-(4-piridinil)anilina



15 Se puso 4-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]piridina (3,57 g, 14,62 mmol) en un recipiente de alta presión de 250 ml y se disolvió en 60 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (2,85 g, 0,73 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante 6 horas. El recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título de la etapa C (2,62 g, 12,2 mmol, 83%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,44 - 8,48 (m, 2 H), 7,57 (dd, *J* = 4,58, 1,46 Hz, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 6,70 (d, *J* = 7,87 Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,09 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 1,34 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

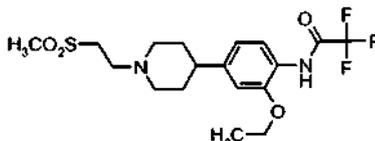
Etapa D: *N*-[2-(etiloxi)-4-(4-piridinil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

25 A 2-(etiloxi)-4-(4-piridinil)anilina (2,62 g, 12,2 mmol) en THF se añadió TEA (3,71 g, 36,73 mmol) y anhídrido trifluoroacético (5,14 g, 24,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa D con un equivalente de TEA presente (4,6 g, 14,82 mmol, 120%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,71 (s, 1 H), 8,62 (dd, *J* = 4,67, 1,56 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J* = 4,58, 1,47 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 1,65 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,06, 1,83 Hz, 1 H), 4,20 (c, *J* = 6,96 Hz, 2 H), 1,32 (t, *J* = 6,96 Hz, 3 H).

30 Etapa E: acetato de *N*-[2-(etiloxi)-4-(4-piperidinil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida

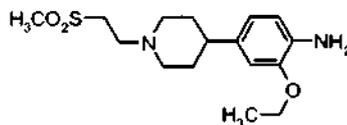
Se puso *N*-[2-(etiloxi)-4-(4-piridinil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (4,6 g, 14,82 mmol) en un recipiente de alta presión de 250 ml y se disolvió en 70 ml de HOAc. Se añadió óxido de platino (0,373 g, 1,48 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El matraz se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante 24 h. El recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para obtener el compuesto del título de la etapa E (4,8 g, 7,46 mmol, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,27 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H), 6,81 (dd, *J* = 8,07, 1,83 Hz, 1 H), 4,05 (c, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 3,20 (d, *J* = 12,10 Hz, 2 H), 2,79 (td, *J* = 12,56, 2,38 Hz, 2 H), 2,68 - 2,74 (m, 1 H), 1,84 (s, 3 H), 1,78 - 1,83 (m, 2 H), 1,70 (td, *J* = 12,56, 3,48 Hz, 2 H), 1,28 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H).

10 *Etapa F: N*-(2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



A acetato de *N*-[2-(etiloxi)-4-(4-piperidinil)fenil]-2,2,2-trifluoroacetamida (2,2 g, 5,9 mmol) y metil vinil sulfona (0,74 g, 7,0 mmol) en DCM (50 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,8 mmol). Se añadieron unas pocas gotas de MeOH para ayudar a solubilizar los reactivos. La reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La reacción se filtró y a continuación se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron, y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título de la etapa F en forma de un sólido de color blanco (1,4 g, 3,3 mmol, 58%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (s a, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H) 3,15 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H) 3,00 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H) 1,73-1,60 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

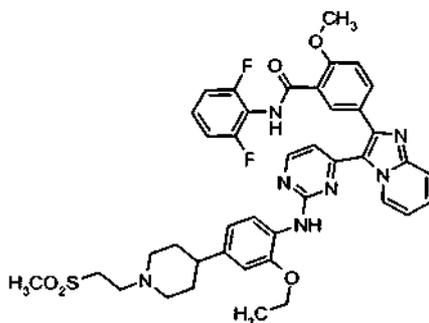
*Etapa G: 2*-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}anilina



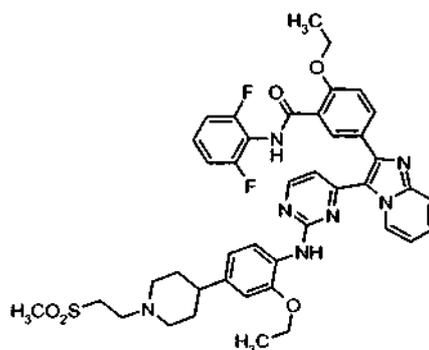
A *N*-(2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (1,4 g, 3,3 mmol) en THF (25 ml) y H<sub>2</sub>O (25 ml) se añadió LiOH (0,21 g, 5,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se añadió más LiOH (0,21 g, 5,0 mmol). Después de agitar durante 1 h, el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la etapa G en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 3,1 mmol, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,66-6,56 (m, 3H), 4,02 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H) 2,99 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H) 2,42-2,32 (m, 1H), 2,13 (dd, *J* = 11,9, 11,7 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H) 1,70-1,58 (m, 2H) 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

30 *Etapa H: N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}benzamida

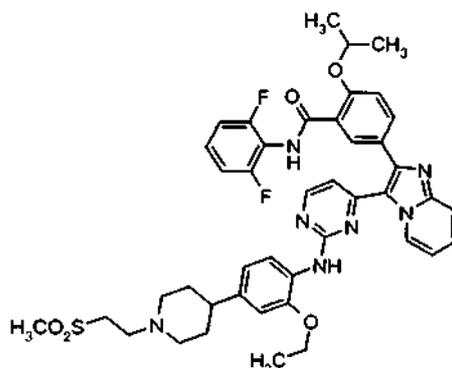
A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (230 mg, 0,50 mmol) y 2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonyl)etil]-4-piperidinil}anilina (250 mg, 0,76 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (190 mg, 1,0 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor. El material se disolvió en DCM y se precipitó con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (25 mg, 0,033 mmol, 6,6% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,31-8,25 (m, 3H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 7,9, 7,7 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,1, 7,9 Hz, 2H), 6,87 (dd, *J* = 6,8, 6,6 Hz, 1H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,06-2,99 (m, 5H), 2,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,53-2,42 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* = 752 [M+1].

**Ejemplo 184: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}-fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**

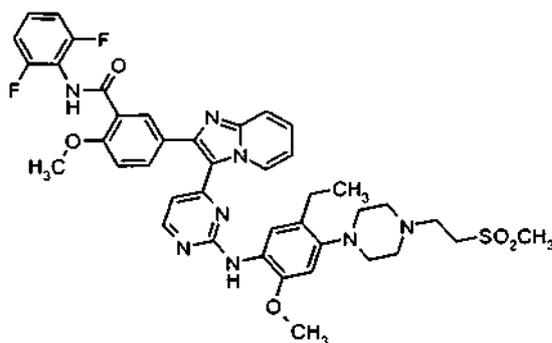
5 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (245 mg, 0,50 mmol) y 2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina (Ejemplo 183, etapa G) (250 mg, 0,76 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1, mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor. El material se disolvió en DCM y se precipitó con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (155 mg, 0,20 mmol, 40% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 3H), 6,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,16 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 5H), 2,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* = 391,5 [M+2]/2.

**Ejemplo 185: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

20 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (250 mg, 0,50 mmol) y 2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina (Ejemplo 183, etapa G) (250 mg, 0,76 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1, mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor. El material se disolvió en DCM y se precipitó con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (70 mg, 0,088 mmol, 18% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,33 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 5H), 2,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,59 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* = 796 [M+1].

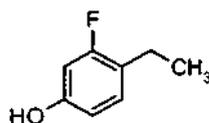
**Ejemplo 186: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida**

5 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) (260 mg, 0,50 mmol) y 2-(etiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}anilina (Ejemplo 183, etapa G) (250 mg, 0,76 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (190 mg, 1, mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió a la solución metóxido sódico 0,5 N en MeOH (5 ml). El material se transfirió a otro matraz, aclarando con una solución de DCM/MeOH. Se añadió gel de sílice y el disolvente se retiró en un rotavapor. Los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró en un rotavapor. El material se disolvió en DCM y se precipitó con éter dietílico. El compuesto del título, en forma de un sólido de color blanco, se recogió por filtración al vacío, aclarando con éter dietílico (98 mg, 0,12 mmol, 24% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,65 (s, 1H), 9,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 3H), 6,67 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,06-2,98 (m, 5H), 2,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z = 405,5 [M+2]/2.

**Ejemplo 187: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**

20

Etapa A: 4-etil-3-fluorofenol

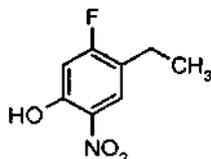


25

Se suspendieron 2-fluoro-4-hidroxiacetofenona (15,14 g, 100 mmol) y polvo de zinc (19,61 g, 300 mmol) en 50 ml de H<sub>2</sub>O con agitación. Se añadió HCl concentrado (37%, 50 ml, 610 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a ta, y se añadió éter dietílico. La mezcla se saturó con NaCl, y se filtró a través de celita lavando con éter dietílico. El filtrado se vertió en salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 7,24 g (52%) del compuesto del título de la etapa A. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 - 6,40 (m, 2H), 2,44 (c, J = 7,5 Hz, 2H),

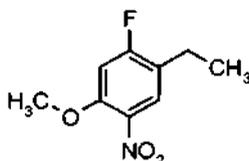
1,06 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Etapa B: 4-etil-5-fluoro-2-nitrofenol



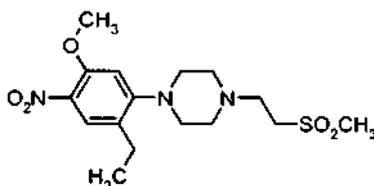
5 Se disolvió 4-etil-3-fluorofenol (7,24 g, 51,6 mmol) en 100 ml de dicloroetano con agitación. Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (1,66 g, 5,15 mmol). Se preparó una solución acuosa al 7% de HNO<sub>3</sub> (66 ml) y se añadió a la reacción. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante una noche. La reacción se vertió en DCM y H<sub>2</sub>O, y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5,72 g (60%) del compuesto del título de la etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,17 (s, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,56 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Etapa C: 1-etil-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno



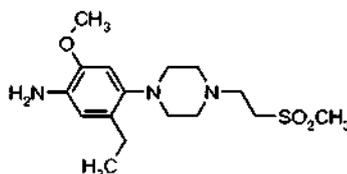
15 Se disolvió 4-etil-5-fluoro-2-nitrofenol (5,72 g, 30,9 mmol) en 60 ml de DMSO con agitación. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,41 g, 46,4 mmol). Se añadió yoduro de metilo (2,5 ml, 40 mmol) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante una noche y se vertió en H<sub>2</sub>O y éter dietílico. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5,13 g (83%) del compuesto del título de la etapa C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,56 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

20 Etapa D: 1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina



25 Se disolvió 1-etil-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno (1,0 g, 5,0 mmol) en DMSO (8 ml). Se añadieron carbonato potásico (2,1 g, 15 mmol) e hidrocloreto de 1-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (Ejemplo 148, etapa B) (1,1 g, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se mantuvo en agitación durante un fin de semana. La mezcla se vertió a continuación en agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título sin purificación adicional (1,7 g, 4,7 mmol, 93%). MS (M+H, ES+) 372.

Etapa E: 5-etil-2-(metiloxi)-4-[4-(2-(metilsulfonyl)etil)-1-piperazinil]anilina



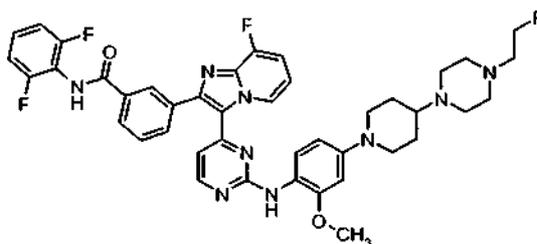
30 Se recogió 1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (1,7 g, 4,7 mmol) en EtOAc (30 ml) y EtOH (15 ml). Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (300 mg). La reacción se puso en 1

atm de gas H<sub>2</sub> y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 5 días. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título sin purificación adicional (1,4 g, 4,1 mmol, 86%). MS (M+H, ES+) 342.

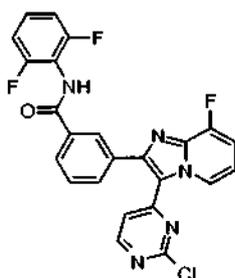
5 **Etapa F:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-((5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

10 En un vial de microondas con tapón de septo, se recogieron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,246 g, 0,5 mmol) y 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (0,171 g, 0,5 mmol) en 1,1,1-trifluoroetanol (3 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,25 ml, 1,0 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 180 °C durante 40 min. Se comprobó que la reacción se había completado por MS, se enfrió a ta, se neutralizó con NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH, y se concentró al vacío sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto del título (0,150 g, 0,19 mmol, 38%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,34 (dd, *J* = 3,1, 2,2 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,33 - 7,50 (m, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,28 - 3,40 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,82 - 2,92 (m, 4 H), 2,77 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,50 - 2,69 (m, 6 H), 1,08 (c, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 797.

20 **Ejemplo 188:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[8-fluoro-3-(2-{[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



**Etapa A:** 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida



25 A una solución agitada de 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1, etapa B) (4,0 g, 10,34 mmol) en DCM (103 ml) a ta en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió NBS (1,84 g, 10,34 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 30 min, y a continuación se concentró al vacío hasta un sólido de aspecto espumoso. El sólido se disolvió en dioxano (103 ml) y se añadió 2-amino-3-fluoropiridina (3,47 g, 31,0 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub>, se calentó a 80 °C, y se agitó durante aproximadamente 40 h, y a continuación se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso semisaturado (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se añadió éter hasta que se formó un precipitado. La suspensión se filtró, lavando los sólidos con éter frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa A (1,58 g, 3,29 mmol, 32%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): 480 [M+H]<sup>+</sup>.

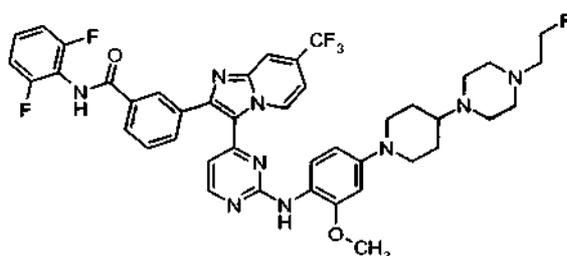
35

**Etapa B:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[8-fluoro-3-(2-{[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (100 mg, 0,21 mmol) y 4-[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 57, etapa E) (63 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-

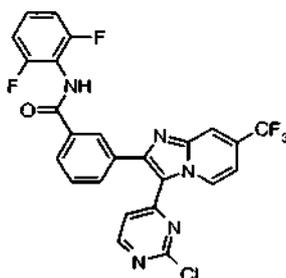
trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (135 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas Biotage a 150 °C durante 30 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (71 mg, 0,09 mmol, 49%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,26 (s, 1H), 9,20 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,79 Hz), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,67 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,46-6,50 (m, 2H), 4,57 (t, 1H, *J* = 4,86 Hz), 4,45 (t, 1H, *J* = 4,86 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 2,59-2,69 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 2,40-2,46 (m, 4H), 2,25-2,34 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H). MS (ESI): 780 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 189: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida**



15

*Etapa A: 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida*



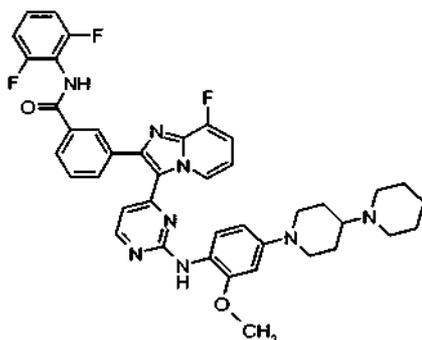
A una solución agitada de 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-*N*-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1, etapa B) (0,4 g, 1,03 mmol) en DCM (10 ml) a ta en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió NBS (0,193 g, 1,09 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 30 min, y a continuación se concentró al vacío hasta un sólido de aspecto espumoso. El sólido se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió 4-(trifluorometil)-2-piridinamina (0,5 g, 3,10 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno, se calentó a 80 °C, y se agitó durante aproximadamente 48 h, y a continuación se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso semisaturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se filtró, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío, sin embargo los datos de RMN de protón indicaron impurezas, de modo que el sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se añadió éter hasta que se formó un precipitado. La suspensión se filtró, lavando los sólidos con éter frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,250 g, 0,47 mmol, 46%) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): 530 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa B: N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida*

A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (110 mg, 0,21 mmol) y 4-{4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 57, etapa E) (63 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (134 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 150 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -

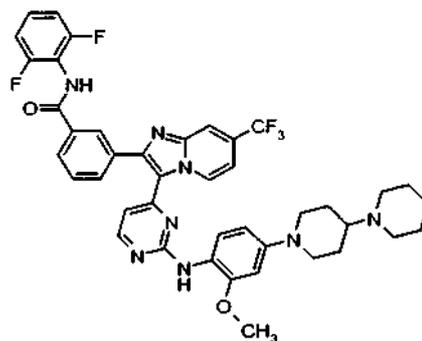
10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (59 mg, 0,07 mmol, 38%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,26 (s, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, *J* = 5,32 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,79 Hz), 7,31-7,45 (m, 2H), 7,21 (t, 3H, *J* = 8,06 Hz), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,47-6,53 (m, 2H), 4,56 (t, 1H, *J* = 4,86 Hz), 4,44 (t, 1H, *J* = 4,86 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 8H), 2,25-2,34 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H). MS (ESI): 830 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 190: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metil)fenil]amino]-4-pirimidinil)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida**



A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 188, etapa A) (100 mg, 0,21 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) (54 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (95 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 145 °C durante 30 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,12 mmol, 66%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,26 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,79 Hz), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,66 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,45-6,50 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,77 (m, 2H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 4H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,35-1,60 (m, 8H). MS (ESI): 733 [M+H]<sup>+</sup>.

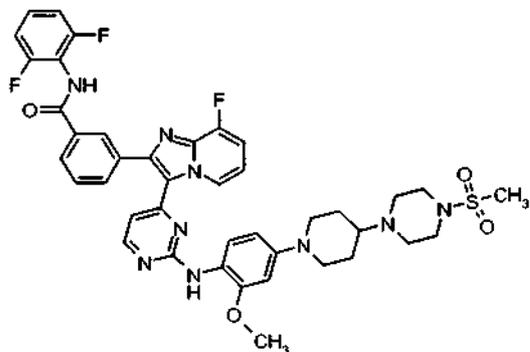
**Ejemplo 191: 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida**



A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 189, etapa A) (110 mg, 0,21 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) (54 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (95 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 145 °C durante 40 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (95 mg, 0,12 mmol, 65%) en forma de un sólido

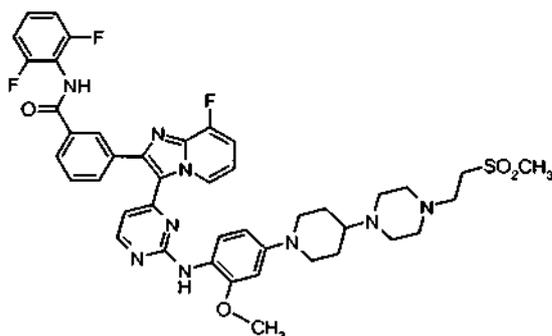
de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,26 (s, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,23-8,28 (m, 2H), 8,08 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,64 (t, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,18-7,45 (m, 5H), 6,70 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,47-6,53 (m, 2H), 3,74-3,81 (m, 5H), 2,61-2,68 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 4H), 2,28-2,37 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,34-1,59 (m, 8H). MS (ESI): 782 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 192:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(8-fluoro-3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



10 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 188, etapa A) (80 mg, 0,17 mmol) y 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 58, etapa B) (61 mg, 0,17 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,80 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (84 ml, 0,33 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (111 mg, 0,13 mmol, 83%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,27 (s, 1H), 9,21 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,62 (t, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,66-6,69 (m, 1H), 6,46-6,50 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,57-2,71 (m, 5H), 2,38-2,46 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H). MS (ESI): 812 [M+H]<sup>+</sup>.

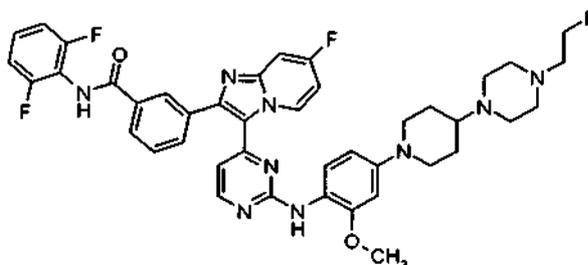
20 **Ejemplo 193:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[8-fluoro-3-(2-[[2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



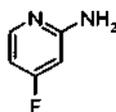
25 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-8-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 188, etapa A) (90 mg, 0,19 mmol) y 2-(metiloxi)-4-(4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 60, etapa B) (74 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,90 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (94 ml, 0,38 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 175 °C durante 40 minutos, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en metanol. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 minutos, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (110 mg, 0,13 mmol, 71%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,27 (s, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,07 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,62

(t, 1H,  $J = 7,70$  Hz), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,21 (t, 2H,  $J = 8,06$  Hz), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 2H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 6H), 2,38-2,46 (m, 6H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 2H). MS (ESI): 840  $[M+H]^+$ .

5 **Ejemplo 194:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[7-fluoro-3-(2-[[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-metoxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida

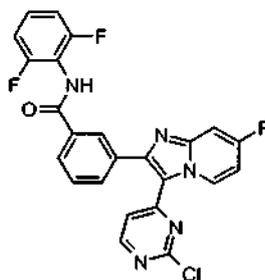


Etapa A: 4-fluoro-2-piridinamina



10 A una mezcla de 2-cloro-4-fluoropiridina (2,5 g, 19,1 mmol), imina de la benzofenona (4,14 g, 22,9 mmol), tris(dibencilidena)acetona)paladio (0) (349 mg, 0,4 mmol), XANTPHOS (662 mg, 1,1 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (8,68 g, 26,7 mmol) se añadió THF (76 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de  $N_2$  y se purgó con vacío/ $N_2$  (3 x), y a continuación se agitó en atmósfera de  $N_2$  y se calentó a 65 °C. La reacción se agitó durante 4 h, a continuación la temperatura se redujo a 60 °C y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con éter (700 ml) y se vertió a través de Celita. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (75 ml) y se trató con HCl acuoso 2 N (20 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min, y a continuación la solución se diluyó con HCl acuoso 0,5 N (aproximadamente 300 ml) y hexano/EtOAc 2:1 (aproximadamente 150 ml). La fase acuosa se separó. La fase acuosa se trató con  $NaHCO_3$  hasta que el pH de la disolución fue básico, y a continuación la solución se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa A (645 mg, 30%) en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,02 (dd, 1H,  $J = 5,77$  y 9,07 Hz), 6,39-6,44 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H,  $J = 2,20$  y 10,81 Hz), 4,55 (s a, 2H); MS (ESI): 113  $[M+H]^+$ .

Etapa B: 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida

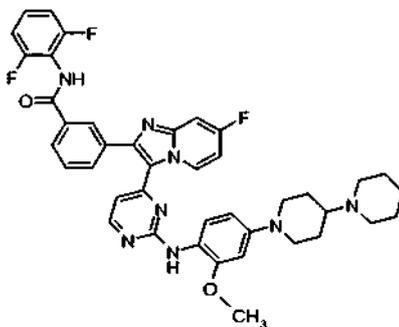


25 A una solución agitada de 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1, etapa B) (0,6 g, 1,49 mmol) en DCM (15 ml) a ta en atmósfera de  $N_2$  se añadió NBS (0,278 g, 1,56 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 60 min, y a continuación se concentró al vacío hasta un sólido de aspecto espumoso. El sólido se disolvió en dioxano (15 ml) y se añadió 4-fluoro-2-piridinamina (0,5 g, 4,46 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de  $N_2$ , se calentó a 75 °C, y se agitó durante aproximadamente 18 h, y a continuación se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y  $NaHCO_3$  acuoso semisaturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,391 g, 0,81 mmol, 55%) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): 480  $[M+H]^+$ .

*Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-3-[7-fluoro-3-(2-{[4-(4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida*

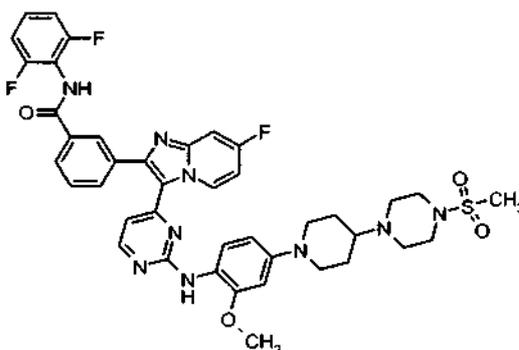
5 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida (100 mg, 0,21 mmol) y 4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 59, etapa E) (63 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (135 mg, 0,71 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 minutos, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (81 mg, 0,10 mmol, 55%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,32 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,70 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,43-6,51 (m, 2H), 4,57 (t, 1H, *J* = 4,95 Hz), 4,45 (t, 1H, *J* = 4,86 Hz), 3,80 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,40-2,46 (m, 8H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H). MS (ESI): 780 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 195: 3-[3-(2-{[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino}-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida**



20 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 194, etapa B) (100 mg, 0,21 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) (54 mg, 0,19 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (95 mg, 0,50 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (84 mg, 0,11 mmol, 62%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,88 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,43-6,51 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 5H), 2,65 (t, 2H, *J* = 11,36 Hz), 2,42-2,48 (m, 4H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,44-1,59 (m, 6H), 1,34-1,41 (m, 2H). MS (ESI): 733 [M+H]<sup>+</sup>.

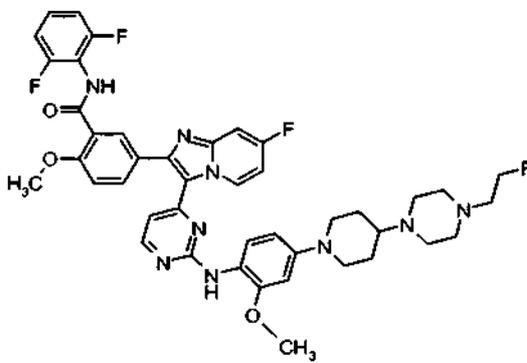
**Ejemplo 196: N-(2,6-difluorofenil)-3-(7-fluoro-3-(2-{[2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil]amino}-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**



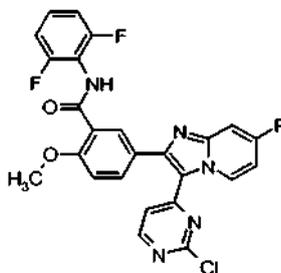
35

5 A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo 194, etapa B) (80 mg, 0,17 mmol) y 2-(metiloxi)-4-[4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]anilina (Ejemplo 58, etapa B) (61 mg, 0,17 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,80 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (84 ml, 0,33 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (95 mg, 0,11 mmol, 70%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 8,06 (d, 1H, *J* = 7,87 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* = 7,69 Hz), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,21 (t, 2H, *J* = 8,15 Hz), 7,02-7,08 (m, 1H), 6,68-6,71 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H, *J* = 2,11, 8,70 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 5,13 Hz), 3,73-3,81 (m, 5H), 3,06-3,11 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,68 (t, 2H, *J* = 11,45 Hz), 2,58-2,62 (m, 4H), 2,38-2,46 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H). MS (ESI): 812 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 197: N-(2,6-difluorofenil)-5-[7-fluoro-3-(2-[[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**



Etapa A: 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida



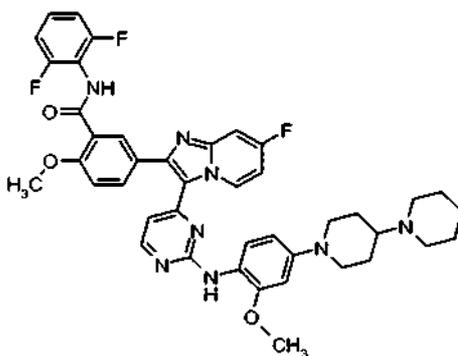
20 A una solución agitada de 3-[(2-cloro-4-pirimidinil)acetil]-N-(2,6-difluorofenil)-4-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2, etapa E) (0,950 g, 2,28 mmol) en diclorometano (23 ml) a ta en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió NBS (0,426 g, 2,39 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 30 min, y a continuación se concentró al vacío hasta un sólido de aspecto espumoso. El sólido se disolvió en dioxano (23 ml) y se añadió 4-fluoro-2-piridinamina (Ejemplo 194, etapa A) (0,765 g, 6,83 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub>, se calentó a 80 °C, y se agitó durante 25 aproximadamente 16 h, y a continuación se enfrió a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y NaHCO<sub>3</sub> acuoso semisaturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,700 g, 1,37 mmol, 61%) en forma de un sólido de color castaño claro. MS (ESI): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Etapa B: N-(2,6-difluorofenil)-5-[7-fluoro-3-(2-[[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida**

35 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (114 mg, 0,22 mmol) y 4-[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 57, etapa E) (75 mg, 0,22 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (112 ml, 0,45 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 150 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a

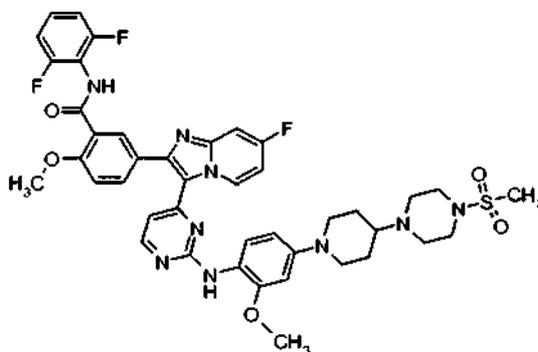
continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 minutos, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (112 mg, 0,14 mmol, 62%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,79 (s, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, *J* = 2,02 Hz), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H, *J* = 2,57, 9,71 Hz), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,80 Hz), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,69 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,48-6,53 (m, 2H), 4,57 (t, 1H, *J* = 4,95 Hz), 4,45 (t, 1H, *J* = 4,86 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 2,39-2,46 (m, 4H), 2,26-2,34 (m, 1H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,46-1,56 (m, 2H). MS (ESI): 810 [M+H]<sup>+</sup>.

5  
10 **Ejemplo 198:** 5-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida



15 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo 197, etapa A) (114 mg, 0,22 mmol) y 4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)anilina (Ejemplo 22, etapa C) (65 mg, 0,22 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (112 ml, 0,45 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 150 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (147 mg, 0,19 mmol, 86%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,79 (s, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,32 Hz), 8,09 (d, 1H, *J* = 2,02 Hz), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H, *J* = 2,66, 9,62 Hz), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,80 Hz), 7,19 (t, 2H, *J* = 8,06 Hz), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,68 (d, 1H, *J* = 2,20 Hz), 6,48-6,53 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70-3,81 (m, 5H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,41-2,48 (m, 4H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 6H), 1,34-1,41 (m, 2H). MS (ESI): 763 [M+H]<sup>+</sup>.

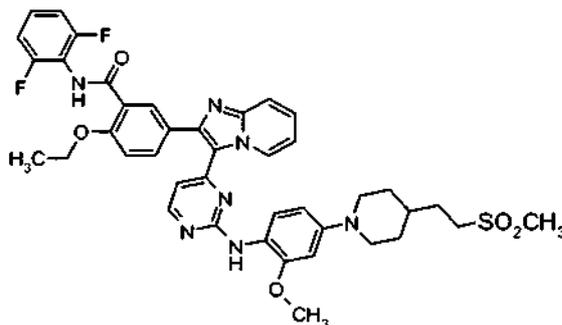
25 **Ejemplo 199:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(7-fluoro-3-{2-[[2-(metiloxi)-4-{4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



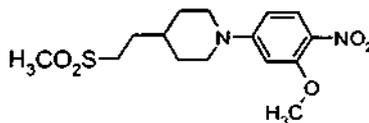
30 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo 197, etapa A) (85 mg, 0,17 mmol) y 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 58, etapa B) (61 mg, 0,17 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (9,80 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (83 ml, 0,33 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 175 °C durante 35 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad

mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (85 mg, 0,10 mmol, 61%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,78 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, *J* = 5,31 Hz), 8,07-8,11 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H, *J* = 2,56, 9,52 Hz), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, *J* = 8,61 Hz), 7,18 (t, 2H, *J* = 7,97 Hz), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 5H), 3,06-3,11 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,68 (t, 2H, *J* = 11,54 Hz), 2,58-2,62 (m, 4H), 2,38-2,46 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H). MS (ESI): 842 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 200:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

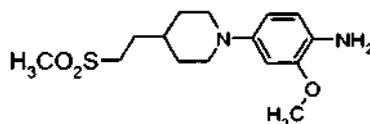


*Etapa A:* 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina



El compuesto del título de la etapa A (0,43 g, 1,3 mmol, 58%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22, etapas A-B con la siguiente excepción a destacar: se usó 4-[2-(metilsulfonil)etil] piperidina (Ejemplo 101, etapa D) en lugar de 1,4'-bipiperidina en el Ejemplo 22, etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 - 1,57 (m, 3H), 1,72 - 1,80 (m, 1H), 1,83 - 1,89 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,93 - 2,98 (m, 1H), 3,00 - 3,07 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

*Etapa B:* 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina



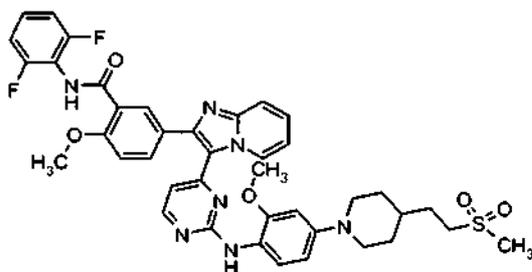
A 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (0,42 g, 1,3 mmol) en THF (60 ml) enfriado a 0 °C se añadió gota a gota SnCl<sub>2</sub> (1,0 g, 5,4 mmol) disuelto en HCl conc. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente (TLC confirmó el consumo del material de partida). La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaOH 6 N (25 ml). La solución se vertió en EtOAc y H<sub>2</sub>O se lavó con salmuera, se extrajo de nuevo con EtOAc, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,39 g, 1,3 mmol, 96%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 - 1,29 (m, 2H), 1,31 - 1,43 (m, 1H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,70 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 2,37 - 2,43 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,07 - 3,14 (m, 2H), 3,34 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,40 - 6,48 (m, 2H).

*Etapa C:* *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,13 g, 0,25 mmol) y 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina (0,077 g, 0,25 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 ml) se añadió HCl (0,13 ml, 4 M en dioxano, 0,50 mmol). La reacción se calentó a 180 °C durante 40 min en un microondas. La mezcla de reacción se inactivó con metóxido sódico (0,5 M en MeOH) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, y la recristalización en EtOH proporcionaron el compuesto del título

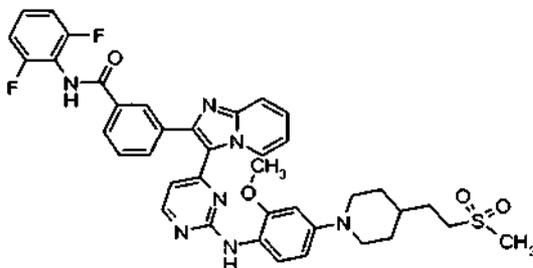
(0,082 g, 0,11 mmol, 43%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,19 - 1,30 (m, 2 H), 1,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,43 - 1,53 (m, 1 H), 1,57 - 1,68 (m, 2 H), 1,74 (d, *J* = 13,9 Hz, 2 H), 2,53 - 2,64 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,66 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 6,43 - 6,53 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,86 - 6,97 (m, 1 H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 7,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* = 782 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 201: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**



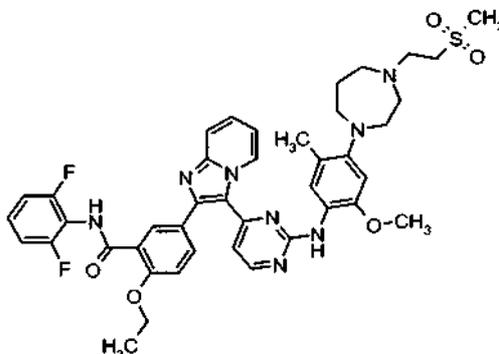
El compuesto del título (0,088 g, 0,11 mmol, 46%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 200, etapa C con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar del Ejemplo Intermedio 6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,19 - 1,31 (m, 2 H), 1,41 - 1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 2 H), 1,75 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 2,54 - 2,64 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 3,08 - 3,17 (m, 2 H), 3,66 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,85 - 6,97 (m, 1 H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* = 768 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 202: N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

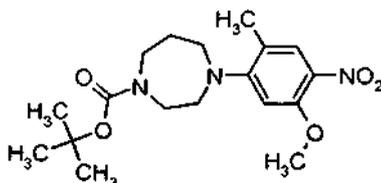


El compuesto del título (0,055 g, 0,07 mmol, 30%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 200, etapa C con la siguiente excepción a destacar: se usó 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-benzamida (Ejemplo Intermedio 1) en lugar del Ejemplo Intermedio 6. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,22 - 1,34 (m, 2 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,78 (d, *J* = 13,9 Hz, 2 H), 2,62 (t, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,10 - 3,21 (m, 2 H), 3,69 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 6,41 - 6,52 (m, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* = 738 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 203: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**



*Etapa A: 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo*

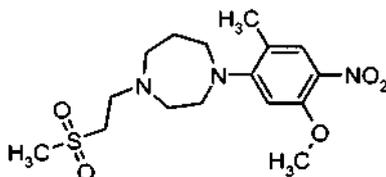


5

A 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenceno (1,6 g, 8,64 mmol) (Ejemplo 113, Etapa B) en 25 ml de DMSO se añadieron hexahidro-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,6 g, 13 mmol) y  $K_2CO_3$  (3,6 g, 26 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 24 h. La mezcla se vertió a continuación en 400 ml de  $H_2O$  y se extrajo con EtOAc. El producto se aisló por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,7 g, 1,96 mmol, 22%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,73 (s, 1 H), 6,66 (d,  $J = 4,58$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,40 - 3,52 (m, 4 H), 3,33 (d,  $J = 9,34$  Hz, 2 H), 3,24 (d,  $J = 4,58$  Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,36 (s, 5 H), 1,30 (s, 4 H).

10

*Etapa B: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]hexahidro-1H-1,4-diazepina*

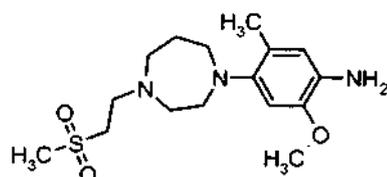


15

Se recogió 4-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]hexahidro-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,7 g, 2,0 mmol) en 20 ml de DCM y se trató con 7 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se redujo al vacío. Los sólidos se transfirieron a un tubo cerrado herméticamente de 50 ml y se recogieron en 20 ml de dioxano. Se añadió TEA (0,58 g, 5,75 mmol) seguido de etenil metil sulfona (0,51 g, 4,79 mmol). La mezcla se calentó a 30 °C durante 24 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,7 g, 1,88 mmol, 98%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,73 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,33 - 3,42 (m, 4 H), 3,26 (t,  $J = 6,68$  Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,87 (t,  $J = 6,59$  Hz, 2 H), 2,74 - 2,81 (m, 2 H), 2,67 - 2,74 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,81 - 1,89 (m, 2 H).

20

*Etapa C: 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]anilina*

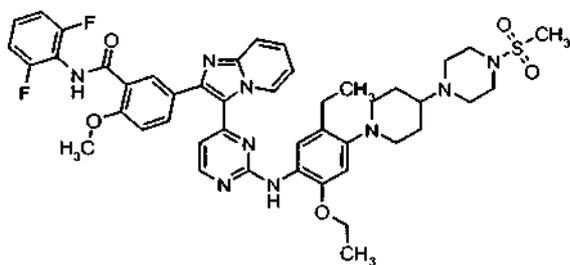


Se puso 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]hexahidro-1H-1,4-diazepina (0,70 g, 1,9 mmol) en un recipiente de alta presión de 200 ml y se disolvió en 40 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (0,51 g, 0,132 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante 2 h. El recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa C (0,585 g, 1,71 mmol, 91%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,54 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,27 (s a, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,24 (t, *J* = 6,59 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,86 - 2,97 (m, 6 H), 2,75 (t, *J* = 5,49 Hz, 2 H), 2,68 - 2,73 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,74 - 1,81 (m, 2 H).

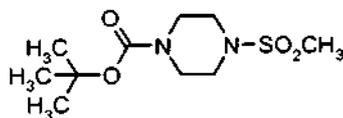
10 **Etapa D:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il}anilina (67 mg, 0,2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preadsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (94 mg, 0,12 mmol, 59%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,74 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,22 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,62, 2,02 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,94 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,55 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,26 (c, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,28 (t, *J* = 7,15 Hz, 2 H), 3,06 - 3,14 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,92 (t, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 2,80 (t, *J* = 5,68 Hz, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,85 (cd, *J* = 5,74, 5,50 Hz, 2 H), 1,42 (t, *J* = 6,78 Hz, 3 H); MS (ESI): 811 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 204:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

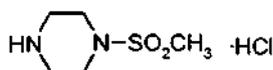


*Etapa A:* 4-(metilsulfonyl)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



30 A 1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (568 g, 3,05 mol) en DCM (4 l) se añadió TEA (617 g, 6,10 mol). Después de agitar durante 10 min a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonylo (384 g, 3,35 mol) mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (1 l) y se extrajo con DCM (1 l). La fase orgánica se separó, se lavó con H<sub>2</sub>O (1 l), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (720 g, 2,72 mol, 90%) que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9 H), 2,76 (s, 3 H), 3,11 - 3,17 (m, 4 H), 3,50 - 3,53 (m, 4 H).

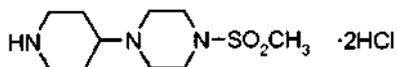
35 *Etapa B:* hidrocloreto de 1-(metilsulfonyl)piperazina



A 4-(metilsulfonyl)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (360 g, 1,36 mol) en MeOH (1 l) se añadió gota a gota HCl (6 M en MeOH, 2 l). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se retiró aproximadamente 1 l de MeOH por evaporación rotatoria. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó a alto vacío para proporcionar

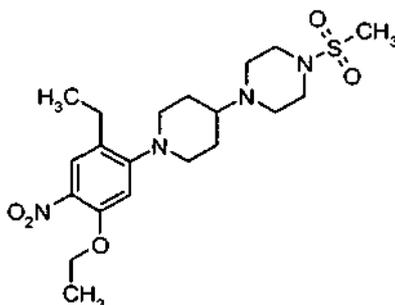
el compuesto del título de la Etapa B (combinación de 2 lotes, 570 g) que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2,95 (s, 3 H), 3,27 - 3,29 (m, 4 H), 3,42 - 3,46 (m, 4 H).

*Etapa C: dihidrocloruro de 1-(metilsulfonil)-4-(4-piperidinil)piperazina*



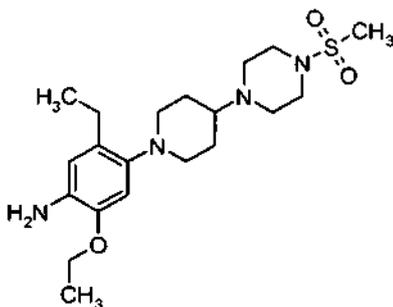
- 5 A hidrocloreuro de 1-(metilsulfonil)piperazina (150 g, 632 mmol) en DCE (3,5 l) se añadió TEA (192 g, 1,90 mol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y a continuación se añadieron ácido acético (94,8 g, 1,58 mol) y 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (251 g, 1,26 mol). Después de agitar otra hora, la reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (294 g, 1,39 mol) en cuatro porciones. La mezcla se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado hasta pH 8-9. La fase orgánica se lavó con salmuera y H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar la amina protegida con Boc en bruto (combinación de 3 lotes, 720 g). Esta cantidad se dividió en 2 lotes y se usó sin purificación adicional. A 4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (360 g, 1,04 mol) en MeOH (1 l) se añadió HCl (6 M en MeOH, 2 l). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se retiró aproximadamente 1 l de MeOH por evaporación rotatoria. El precipitado resultante se filtró, se lavó con MeOH, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título de la Etapa C (combinación de 2 lotes, 600 g, 1,87 mol, 89% en 2 etapas). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,87 - 1,91 (m, 2 H), 2,33 - 2,36 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,99 - 3,05 (m, 2 H), 3,45 - 3,59 (m, 11 H).

*Etapa D: 1-{1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)-piperazina*



- 20 Una mezcla de 1-etil-4-(etiloxi)-2-fluoro-5-nitrobenceno (Ejemplo 208, etapa A) (0,80 g, 3,75 mmol), 1-(metilsulfonil)-4-(4-piperidinil)piperazina (0,928 g, 3,75 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,622 g, 4,50 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 90 °C durante 48 h. La reacción no había progresado suficientemente de modo que la reacción se calentó a continuación a 120 °C durante un período adicional de 4 h. La reacción se enfrió a ta, se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo exhaustivamente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O y a continuación se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución resultante se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-{1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)piperazina (0,551 g, 33%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 4,19 (c, *J* = 6,93 Hz, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 3,06 - 3,14 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,52 - 2,79 (m, 9 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,46 - 1,67 (m, 2 H), 1,33 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H), 1,19 (t, *J* = 7,47 Hz, 3 H).

- 30 *Etapa E: 5-etil-2-(etiloxi)-4-[4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]anilina*



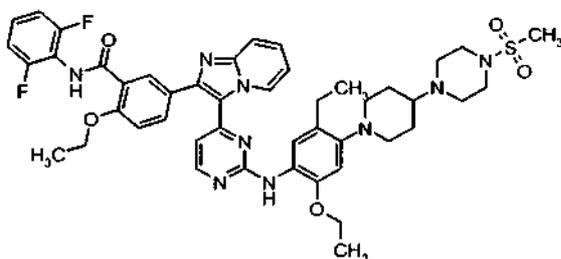
Una mezcla de 1-{1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)piperazina (0,511 g, 1,160 mmol) y platino sulfurado sobre carbono (0,181 g, 0,046 mmol) en EtOAc (30 ml) se cerró herméticamente en un matraz de

fondo redondo con un septo de goma. La mezcla de reacción se purgó con gas N<sub>2</sub> y a continuación se conectó un globo de gas H<sub>2</sub> y el recipiente se lavó abundantemente con el gas H<sub>2</sub>. La reacción se agitó a ta durante 48 h. El análisis por TLC mostró el consumo total del nitrocompuesto de partida de modo que el recipiente de reacción se purgó con N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se filtró a través de celita para retirar el catalizador. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,452 g, 95%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,58 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,33 (s a, 2 H), 3,94 (c, *J* = 6,93 Hz, 2 H), 3,04 - 3,15 (m, 4 H), 2,79 - 2,93 (m, 5 H), 2,54 - 2,66 (m, 6 H), 2,28 - 2,40 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 1,45 - 1,61 (m, 2 H), 1,30 (t, *J* = 6,92 Hz, 3 H), 1,09 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H).

*Etapas F:* N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

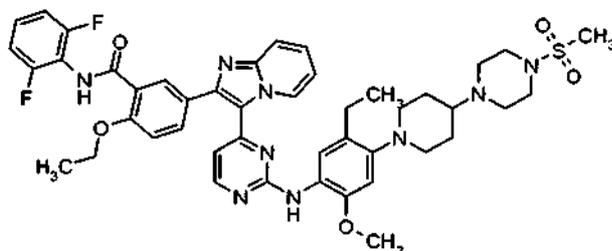
Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,1 g, 0,203 mmol), (5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amina (0,083 g, 0,203 mmol) y HCl (4 N, 1,4-dioxano, 0,102 ml, 0,407 mmol) en trifluoroetanol (8 ml) se calentó a 170 °C durante 40 min en un microondas. El análisis por LCMS indicó que se habían consumido los materiales de partida. La reacción se interrumpió con NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió a continuación en DCM y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida seguido de recristalización en DCM y EtOH proporcionó el compuesto del título N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida (0,119 g, 64%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,79 (s, 1 H), 9,27 - 9,38 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 1,92 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 8,39, 1,88 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,98 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,35 - 7,51 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,71 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,06 (c, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,07 - 3,15 (m, 4 H), 2,98 - 3,06 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 2,60 - 2,74 (m, 6 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 1,80 - 1,87 (m, 2 H), 1,50 - 1,67 (m, 2 H), 1,26 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H), 1,09 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 866.

**Ejemplo 205:** N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida

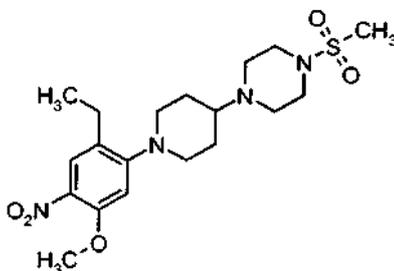


Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,10 g, 0,198 mmol), 5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 204, Etapa E) (0,081 g, 0,198 mmol) y HCl (4 N, 1,4-dioxano, 0,099 ml, 0,395 mmol) en trifluoroetanol (8 ml) se calentó a 170 °C durante 40 min en un microondas. La reacción se interrumpió con NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió a continuación en DCM y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida seguido de recristalización en DCM y EtOH proporcionaron el compuesto del título N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida (0,112 g, 61%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,26 - 9,40 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8,57, 2,25 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,98 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,33 - 7,51 (m, 2 H), 7,27 (d, *J* = 8,61 Hz, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 6,88 - 6,98 (m, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 4,21 - 4,34 (m, 2 H), 4,07 (c, *J* = 6,93 Hz, 2 H), 3,07 - 3,17 (m, 4 H), 2,97 - 3,06 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 2,59 - 2,77 (m, 6 H), 2,55 (c, *J* = 7,45 Hz, 2 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 1,44 (t, *J* = 6,92 Hz, 3 H), 1,26 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H), 1,10 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H). MS (M-2H, ES-) 878.

**Ejemplo 206: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida**



*Etapa A: 1-{1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonyl)piperazina*



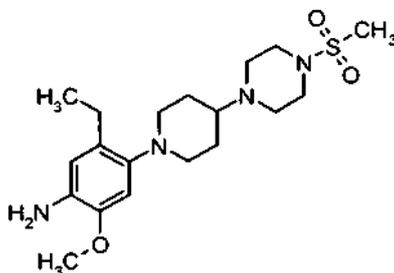
5

Una mezcla de 1-etil-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno (Ejemplo 187, etapa C) (0,93 g, 4,67 mmol), 1-(metilsulfonyl)-4-(4-piperidinil)piperazina (Ejemplo 204, etapa C) (1,16 g, 4,67 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,774 g, 5,60 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 90 °C durante 48 h. La reacción no había progresado suficientemente de modo que la reacción se calentó a continuación a 120 °C durante un periodo adicional de 4 h. La reacción se enfrió a ta, se vertió en  $H_2O$  y se extrajo con DCM. Se añadió solución de salmuera saturada y la solución resultante se extrajo exhaustivamente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$  y a continuación se secaron sobre  $MgSO_4$ . La solución resultante se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-{1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonyl)piperazina (1,12 g, 56%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,73 - 7,80 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,05 - 3,19 (m, 3 H), 2,87 (s, 2 H), 2,70 - 2,84 (m, 2 H), 2,53 - 2,67 (m, 5 H), 1,77 - 1,94 (m, 2 H), 1,48 - 1,67 (m, 2 H), 1,19 (t,  $J = 7,42$  Hz, 3 H).

10

15

*Etapa B: 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina*



20

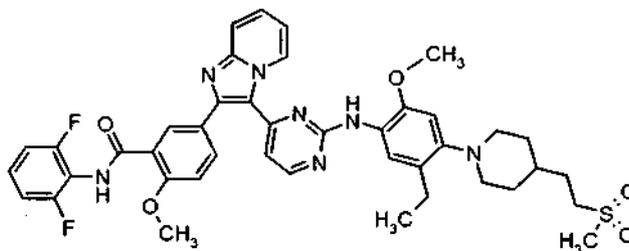
25

Una mezcla de 1-{1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonyl)piperazina (1,12 g, 2,63 mmol) y platino sulfurado sobre carbono (0,410 g, 0,105 mmol) en EtOAc (40 ml) se cerró herméticamente en un matraz de fondo redondo con un septo de goma. La mezcla de reacción se purgó con gas  $N_2$  y a continuación se conectó un globo de gas  $H_2$  y el recipiente se lavó abundantemente con el gas  $H_2$ . La reacción se agitó a ta durante 2 d. El análisis por TLC mostró el consumo completo del nitrocompuesto de partida de modo que la mezcla de reacción se filtró a través de celita para retirar el catalizador. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,479 g, 46%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 6,60 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 4,35 (s a, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,03 - 3,16 (m, 4 H), 2,81 - 2,93 (m, 5 H), 2,56 - 2,68 (m, 6 H), 2,29 - 2,42 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H), 1,09 (t,  $J = 7,51$  Hz, 3 H).

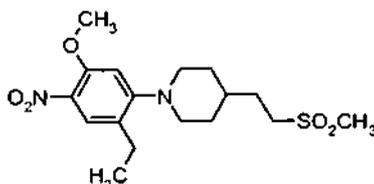
*Etapas C: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida*

Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,125 g, 0,247 mmol), 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,098 g, 0,247 mmol) y HCl (4 N, 1,4-dioxano, 0,12 ml, 0,494 mmol) en trifluoroetanol (8 ml) se calentó a 170 °C durante 40 min en un microondas. La reacción se interrumpió con NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió a continuación en DCM y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida seguido de recristalización en DCM y EtOH proporcionó el compuesto del título N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida (0,150 g, 67%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 9,30 - 9,43 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,89 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,34 - 7,49 (m, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,58 (d, *J* = 5,04 Hz, 1 H), 4,20 - 4,33 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,08 - 3,16 (m, 4 H), 3,00 - 3,08 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,67 - 2,78 (m, 2 H), 2,61 - 2,66 (m, 4 H), 2,56 (c, *J* = 7,51 Hz, 2 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 2 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 1,44 (t, *J* = 6,92 Hz, 3 H), 1,11 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 866.

**Ejemplo 207: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**

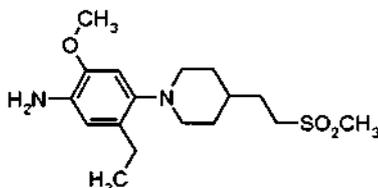


20 *Etapas A: 1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina*



A 1-etil-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno (Ejemplo 187, Etapa C) (0,20 g, 1,0 mmol), 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (Ejemplo 101, Etapa D) (0,23 g, 1,2 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,49 g, 3,5 mmol) se añadió DMSO (10 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante dos días. Se determinó por TLC que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo secuencialmente con DCM y EtOAc en dos repeticiones. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la Etapa A (0,25 g, 0,68 mmol, 68%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,22 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 3,00 - 3,14 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,69 (t, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 2,57 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,76 - 1,97 (m, 4 H), 1,35 - 1,70 (m, 3 H), 1,24 (t, 3 H).

30 *Etapas B: 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina*



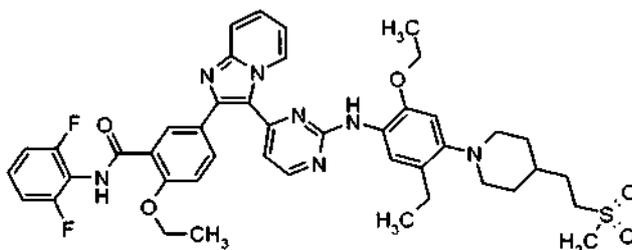
A 1-[2-etil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (0,25 g, 0,68 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió platino sobre carbono (sulfurado) (0,13 g, 0,034 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante una noche. La filtración de la mezcla a través de Celita® y la concentración proporcionaron el compuesto del título de la

Etapa B (0,18 g, 0,54 mmol, 79%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,55 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,30 (s a, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,04 - 3,16 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,77 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,52 (t, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 2,38 - 2,44 (m, 2 H), 1,56 - 1,75 (m, 4 H), 1,39 (ddd, *J* = 10,7, 7,1, 3,5 Hz, 1 H), 1,24 (cd, *J* = 11,7, 3,2 Hz, 2 H), 1,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

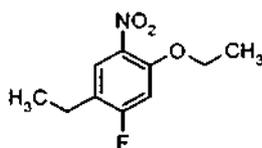
5 **Etapa C:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

En un vial de microondas con tapón de septo, se recogieron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,131 g, 0,267 mmol) y 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina (0,091 g, 0,27 mmol) en 1,1,1-trifluoroetanol (1,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,134 ml, 0,535 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 180 °C durante 40 min. Se comprobó que la reacción se había completado por MS, se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, y se concentró al vacío sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto del título (0,12 g, 0,15 mmol, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,23 - 9,40 (m, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,07 - 7,21 (m, 2 H), 6,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,06 - 3,20 (m, 2 H), 2,86 - 3,01 (m, 5 H), 2,57 - 2,72 (m, 2 H), 2,51 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,75 (dd, *J* = 11,6, 0,6 Hz, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,40 - 1,55 (m, 1 H), 1,20 - 1,39 (m, 2 H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 796.

20 **Ejemplo 208:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida

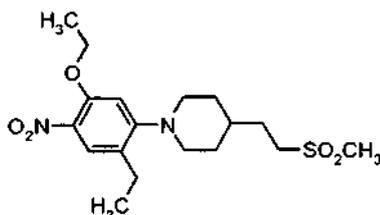


**Etapa A:** 1-etil-4-(etiloxi)-2-fluoro-5-nitrobenzono



25 El compuesto del título de la Etapa A (1,6 g, 6,8 mmol, 90%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 187, Etapa C, con la siguiente excepción: se usó yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 4,14 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,65 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,43 - 1,54 (m, 3 H), 1,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H).

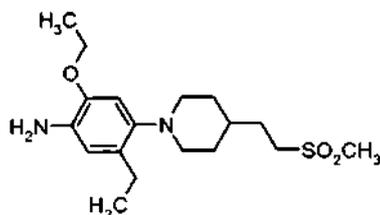
**Etapa B:** 1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina



30 A 1-etil-4-(etiloxi)-2-fluoro-5-nitrobenzono (0,19 g, 0,89 mmol), 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (Ejemplo 101, Etapa D) (0,20 g, 1,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 3,1 mmol) se añadió DMSO (12 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante dos días. Se determinó que la reacción se había completado por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo secuencialmente con DCM y EtOAc en dos repeticiones. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se

sometió a evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la Etapa B (0,22 g, 0,57 mmol, 65% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,13 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,20 (d, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 3,00 - 3,13 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,67 (t, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 2,57 (c, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 1,77 - 1,97 (m, 4 H), 1,36 - 1,68 (m, 6 H), 1,24 (t, 3 H).

5 **Etapa C: 5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina**

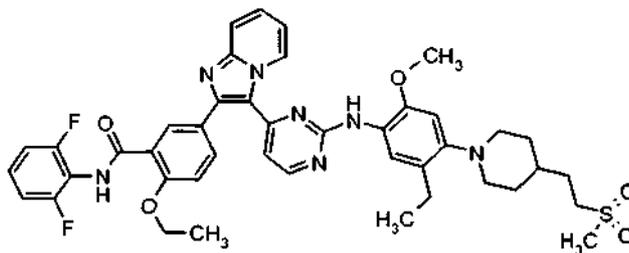


10 A 1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperidina (0,22 g, 0,57 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió platino sobre carbono (sulfurado) (0,11 g, 0,029 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante una noche. La filtración de la mezcla a través de Celita® y la concentración proporcionaron el compuesto del título de la Etapa C (0,21 g, 0,56 mmol, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,55 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,91 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,02 - 3,21 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 2,37 - 2,59 (m, 6 H), 1,57 - 1,77 (m, 3 H), 1,34 - 1,49 (m, 1 H), 1,18 - 1,34 (m, 4 H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H).

**Etapa D: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida**

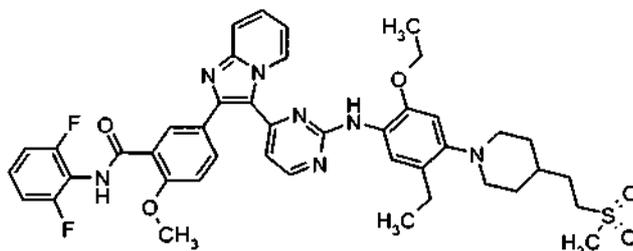
15 En un vial de microondas con tapón de septo, se recogieron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,148 g, 0,293 mmol) y 5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina (0,104 g, 0,293 mmol) en 1,1,1-trifluoroetanol (1,5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (0,147 ml, 0,587 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas a 180 °C durante 40 min. Se determinó que la reacción se había completado por MS, se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, y se concentró al vacío sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto del título (0,14 g, 0,17 mmol, 58%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,70 (s, 1 H), 9,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61 - 7,79 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 2 H), 7,08 - 7,28 (m, 3 H), 6,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,23 (c, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 4,03 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 2,84 - 3,04 (m, 5 H), 2,60 (t, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 2,51 (c, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,35 - 1,55 (m, 4 H), 1,15 - 1,36 (m, 5 H), 1,05 (td, *J* = 7,2, 1,9 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 824.

**Ejemplo 209: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida**



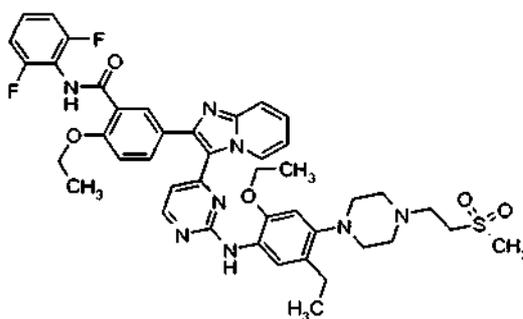
30 El compuesto del título (0,14 g, 0,17 mmol, 65%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 207, con la siguiente excepción a destacar en la etapa C: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 9,31 (td, *J* = 2,7, 1,0 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,61 - 7,80 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,28 - 7,46 (m, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,91 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,16 - 4,30 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 2,88 - 3,01 (m, 5 H), 2,63 (t, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 2,51 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,75 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,20 - 1,53 (m, 6 H), 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 810.

40

**Ejemplo 210: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**

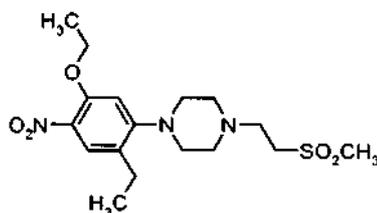
5 El compuesto del título (0,12 g, 0,15 mmol, 50%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 208, con la siguiente excepción a destacar en la etapa D: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,02 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,06 - 3,19 (m, 2 H), 2,86 - 3,01 (m, 5 H), 2,56 - 2,66 (m, 2 H), 2,47 - 2,55 (m, 2 H), 1,70 - 1,81 (m, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,38 - 1,54 (m, 1 H), 1,15 - 1,36 (m, 5 H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 810.

10

**Ejemplo 211: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida**

15

*Etapa A: 1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina*

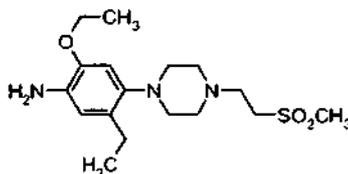


20

25

Se disolvió 1-etil-2-fluoro-4-(etiloxi)-5-nitrobenzoceno (Ejemplo 208, etapa A) (0,50 g, 2,3 mmol) en DMSO (15 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,97 g, 7,0 mmol) e hidrócloruro de 1-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (Ejemplo 148, etapa B) (1,0 g, 4,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante un fin de semana. A continuación la mezcla se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a ta y a continuación se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna ISCO de 40 g (EtOAc hasta 10% de MeOH en EtOAc). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para obtener el compuesto del título de la Etapa A (0,63 g, 1,6 mmol, 66%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,12 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,23-3,12 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 6H), 2,72-2,62 (m, 4H), 2,57 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS (M+H, ES<sup>+</sup>) 386.

## Etapa B: 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}anilina



5 Se recogió 1-[2-etil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil] piperazina (0,63 g, 1,6 mmol) en EtOAc (30 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (0,25 g). La reacción se puso en 1 atm de gas H<sub>2</sub> y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título sin purificación adicional (0,55 g, 1,5 mmol, 91%). MS (ESI) m/z = 356 [M+H]<sup>+</sup>.

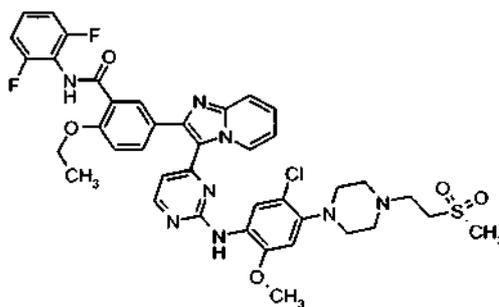
## Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida

10 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,43 g, 0,84 mmol) y (5-etil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazinil}fenil)amina (0,30 g, 0,84 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,32 g, 1,7 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante una noche. A continuación la reacción se enfrió a ta y se añadió un exceso de NH<sub>3</sub> en MeOH (10% en DCM). La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se añadió sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó sobre una columna ISCO de 40 g. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria. La espuma resultante se disolvió en DCM y se añadió éter para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,26 mmol, 30% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 9,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,73 - 7,70 (m, 1 H), 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,42 - 7,31 (m, 2 H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,23 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,04 (c, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,31 - 3,26 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,84 - 2,78 (m, 2 H), 2,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,63 - 2,46 (m, 6 H), 1,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z = 824 [M+H]<sup>+</sup>.

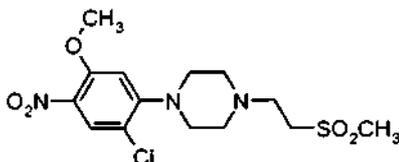
15

20

## Ejemplo 212: 5-(3-{2-[(5-cloro-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperazil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida

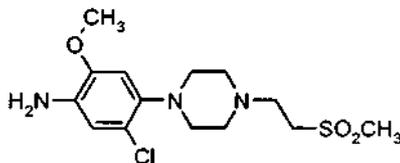


## Etapa A: 1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina



30 A 1-cloro-2-fluoro-4-(metiloxi)-5-nitrobenzoceno (Ejemplo 104, Etapa B) (0,822 g, 4,0 mmol), hidrocloreto de 4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperazina (Ejemplo 148, Etapa B) (0,915 g, 4,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g, 12 mmol) se añadió DMSO (8 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante dos días. Se determinó que la reacción se había completado por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo secuencialmente con DCM y EtOAc en dos repeticiones. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la Etapa A (1,38 g, 91%). MS (M+H, ES+) 378.

Etapa B: 5-cloro-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina

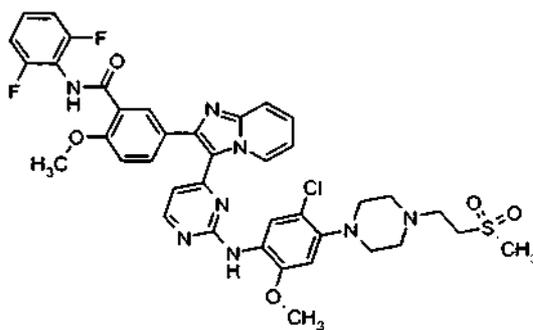


5 A 1-[2-cloro-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (1,38 g, 3,65 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió EtOAc para mejorar la solubilidad. Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (0,138 g, 0,035 mmol). La reacción se puso en un Hidrogenador de Fischer-Porter a una presión de 345 kPa de gas H<sub>2</sub> y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título de la etapa B (0,880 g, 69%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,58 - 6,70 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,22 - 3,37 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,84 (t, *J* = 4,4 Hz, 4 H), 2,74 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,50 - 2,63 (m, 4 H).

10 **Etapa C: 5-(3-[2-[(5-cloro-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida**

15 En un vial de 10 ml con tapón de septo, se recogieron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,200 g, 0,395 mmol) y 5-cloro-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}anilina (0,165 g, 0,474 mmol) en iPrOH (3 ml) y se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,238 g, 0,949 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. Cuando se comprobó por MS que la reacción se había completado, se enfrió a ta, se neutralizó con amoníaco 7 N en MeOH, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó con aire para obtener el compuesto del título (0,12 g, 0,15 mmol, 37%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 9,38 (dd, *J* = 4,4, 1,1 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 0,4 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 2 H), 7,28 - 7,50 (m, 2 H), 7,10 - 7,28 (m, 3 H), 6,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,23 (c, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,27 - 3,34 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,93 - 3,01 (m, 4 H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,51 - 2,64 (m, 4 H), 1,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 817.

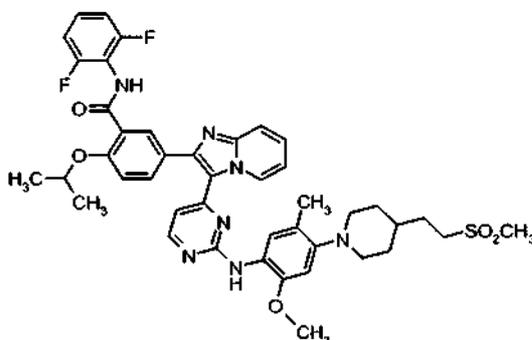
25 **Ejemplo 213: 5-(3-[2-[(5-cloro-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida**



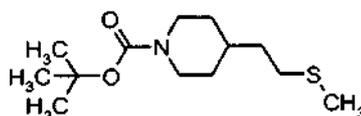
30 El compuesto del título (0,16 g, 0,20 mmol, 49%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 212, con la siguiente excepción a destacar en la etapa C: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,23 - 3,32 (m, 2 H), 2,90 - 3,10 (m, 7 H), 2,75 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,50 - 2,65 (m, 4 H). MS (M+H, ES+) 803.

35

**Ejemplo 214: N-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**



*Etapa A: 4-[2-(metiltio)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

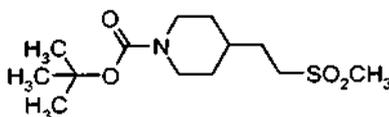


5

A 4-(2-yodoetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 101, Etapa A) (23,6 g, 69,5 mmol) en DMF (100 ml) se añadió tiometóxido sódico (5,37 g, 76,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O (6 x), se seco (MgSO<sub>4</sub>), y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la Etapa A (17,9 g, 68,8 mmol, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (dd, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,53 (t, J = 5,6 Hz, 3 H), 1,65 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 2,08 (s, 3 H), 2,51 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,67 (t, J = 12,6 Hz, 2 H), 4,06 (d, J = 13,2 Hz, 2 H).

10

*Etapa B: 4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

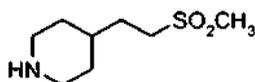


15

A un lote combinado (dos reacciones separadas) de 4-[2-(metiltio)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20,2 g, 77,9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (700 ml) se añadió KMnO<sub>4</sub> (77,5 g, 491 mmol) durante un periodo de unas horas. La mezcla se agitó a ta durante aproximadamente 4 h. La mezcla se filtró a través de Celita® y se lavó con CH<sub>3</sub>CN. Se añadió lentamente monohidrato de hidrazina (12 ml), el sólido se filtró, y la solución se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la Etapa B (22,2 g, 76,3 mmol, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (cd, J = 12,3, 4,0 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,64 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 1,72 - 1,83 (m, 2 H), 2,53 - 2,77 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,96 - 3,04 (m, 2 H), 3,95 - 4,22 (m, 2 H).

20

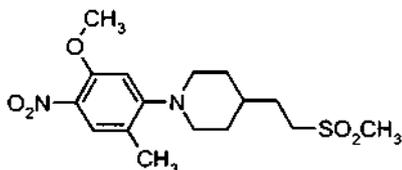
*Etapa C: 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina*



25

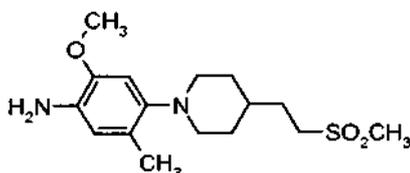
El compuesto del título de la etapa C (9,85 g, 51,5 mmol, 67%) se preparó a partir de 4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo de forma análoga a la del Ejemplo 89, etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (c, 2 H), 1,45 - 1,60 (m, 1 H), 1,68 (d, J = 12,6 Hz, 2 H), 1,72 - 1,82 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 12,1 Hz, 2 H), 2,88 (s, 4 H), 2,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 12,5 Hz, 2 H).

*Etapa D: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperidina*



5 A 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (Ejemplo 113, Etapa B) (2,02 g, 10,9 mmol) y 4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperidina (2,48 g, 13,0 mmol) en DMSO (75 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (5,26 g, 38,1 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  (4 x), y se sometió a evaporación rotatoria. El residuo en bruto se recogió en DCM y se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la Etapa D (3,26 g, 9,14 mmol, 84%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30 (c,  $J = 11,0$  Hz, 2 H), 1,52 (s a, 1 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 (d,  $J = 12,1$  Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 2,67 (t,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 2,95 (s, 3 H), 3,07 - 3,21 (m, 2 H), 3,21 - 3,35 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,66 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H).

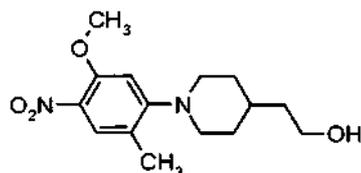
10 *Etapa E: 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil]anilina*



15 A 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonyl)etil]piperidina (3,26 g, 9,14 mmol) en EtOAc (100 ml) se añadió platino sobre carbono (sulfurado) (1,77 g, 0,460 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de  $H_2$  (1 atm) durante una noche. La filtración la mezcla a través de Celita® y la concentración proporcionaron el compuesto del título de la Etapa E (1,77 g, 5,42 mmol, 59%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,55 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,88 (d, 2 H), 2,51 - 2,58 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,61 - 1,79 (m, 4 H), 1,19 - 1,52 (m, 3 H).

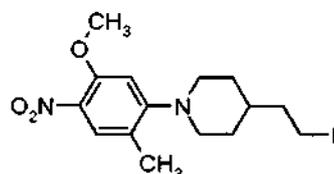
*Procedimiento alternativo para la preparación de la anilina descrita en las Etapas A-E.*

*Etapa F: 2-[1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]etanol*



20 A 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (Ejemplo 113, Etapa B) (21,5 g, 116 mmol) en DMSO (100 ml) se añadieron 2-(4-piperidinil)etanol (15 g, 116 mmol) y  $K_2CO_3$  (48,1 g, 348 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se vertió en  $H_2O$ . El sólido resultante se filtró, se secó con aire, se disolvió en DCM, se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la Etapa F (32,6 g, 111 mmol, 95%). RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,71 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,33 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,23 (d,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 2,65 (t,  $J = 11,3$  Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,72 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2 H), 1,46 - 1,61 (m, 1 H), 1,39 (c,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 1,25 (cd,  $J = 12,0$ , 3,4 Hz, 2 H).

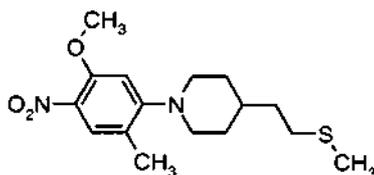
*Etapa G: 4-(2-yodoetil)-1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina*



30

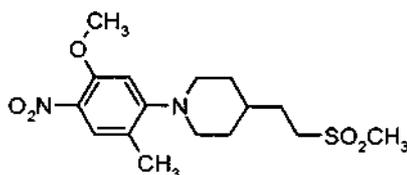
A 2-[1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]etanol (32,6 g, 111 mmol), trifetilfosfina (32,0 g, 122 mmol) e imidazol (8,29 g, 122 mmol) en THF (554 ml) se añadió yodo (30,9 g, 122 mmol) en una porción, lentamente debido a la reacción exotérmica que se observó. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita® y se lavó con DCM. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título en bruto que se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado para retirar cualquier residuo de yodo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, y se sometieron a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa G (40,6 g, 100 mmol, 91% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,74 (d, *J* = 0,5 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,26 (d, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,78 (c, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 1,46 - 1,61 (m, *J* = 7,2, 7,2, 7,1, 3,8 Hz, 1 H), 1,30 (cd, *J* = 12,0, 3,6 Hz, 2H).

10 *Etapa H: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metiltio)etil]piperidina*



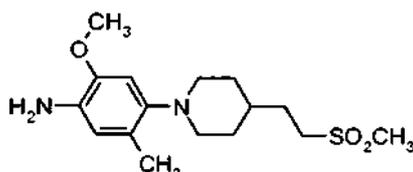
15 A 4-(2-yodoetil)-1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperidina (40,6 g, 100 mmol) se añadió tiometóxido sódico (7,75 g, 111 mmol) y se diluyó con DMF (201 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la etapa H (33,5 g) que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,23 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 2,46 - 2,52 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 1,75 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 1,50 (t, *J* = 5,7 Hz, 3 H), 1,16 - 1,35 (m, 2 H).

*Etapa I: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina*



20 A OXONE® (155 g, 253 mmol) en H<sub>2</sub>O (425 ml) y EtOH (250 ml) a 0 °C se añadió 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metiltio)etil]piperidina (32,8 g, 101 mmol) en EtOAc (250 ml) mediante un embudo de adición durante un período de una hora. La reacción se calentó a ta y se mantuvo en agitación durante 30 min, momento en el que se determinó que se había completado por LCMS. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. El precipitado resultante se filtró y se lavó con EtOAc. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (3 x). Los sólidos filtrados se disolvieron con DCM y H<sub>2</sub>O y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con DCM (2 x). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. El sólido resultante se trituró con éter dietílico, se filtró, y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título de la Etapa I (26,1 g, 73,2 mmol, 73%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,74 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,27 (d, *J* = 12,3 Hz, 2 H), 3,10 - 3,20 (m, 2 H), 2,96 (s, 3 H), 2,68 (t, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,79 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 1,46 - 1,60 (m, *J* = 10,7, 7,0, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 1,31 (cd, *J* = 11,9, 3,5 Hz, 2 H).

*Etapa J: 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]anilina*

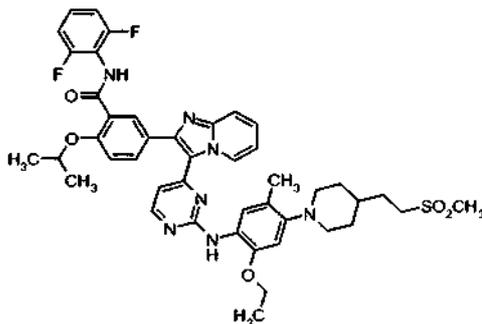


35 A 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (26 g, 73 mmol) en EtOAc (1 l) y MeOH (200 ml) se añadió platino sobre carbono (sulfurado) (14 g, 73 mmol) en forma de una suspensión en EtOAc (100 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 2 días. Se retiró el catalizador por filtración y se aclaró con EtOAc, MeOH, y DCM y el filtrado se sometió a evaporación rotatoria. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título de la Etapa J (20 g, 61 mmol, 82%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,50 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,83 (d, 2 H), 2,39 - 2,54 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,55 - 1,76 (m, 4 H), 1,32 - 1,46 (m, *J* = 10,6, 7,0, 3,5, 3,5 Hz, 1 H), 1,24 (cd, *J* = 11,7, 3,4 Hz, 2 H).

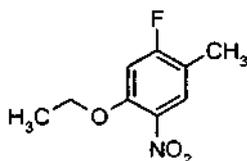
*Etapa K: N-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]-5-(3-[2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida*

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) (1,72 g, 3,31 mmol) y 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]anilina (1,08 g, 3,31 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (20 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (1,654 ml, 6,62 mmol). La reacción se calentó a 180 °C durante 40 min en un microondas. Se determinó que la reacción se había completado por HPLC. El análisis por HPLC reveló que aproximadamente un 10% del producto se había convertido en el fenol. La mezcla se inactivó con NaOMe 0,5 N (20 ml) y se extrajo con DCM y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. El residuo se recogió en DCM (80 ml) y se trató con imidazol (0,495 g, 7,28 mmol) seguido de cloruro de t-butildimetilsililo (0,499 g, 3,31 mmol). Se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por HPLC. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título con un 94% de pureza. El compuesto impuro se recogió en DCM y se trató con ácido p-toluenosulfónico unido a poliestireno (1,20 g, 3,31 mmol) y TEA (0,461 ml, 3,31 mmol). Se determinó que la reacción se había completado por HPLC. La mezcla se filtró y se sometió a evaporación rotatoria. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> semisaturado. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró, y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título de la Etapa K (1,61 g, 1,99 mmol, 60% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,72 (s, 1 H), 9,26 - 9,44 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 7,65 - 7,82 (m, 2 H), 7,26 - 7,53 (m, 4 H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,97 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 4,89 (dt, *J* = 11,3, 5,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,07 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,63 (t, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,80 (d, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 1,51 (s a, 1 H), 1,26 - 1,46 (m, 8 H). MS (M+H, ES+) 810.

**Ejemplo 215: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida**

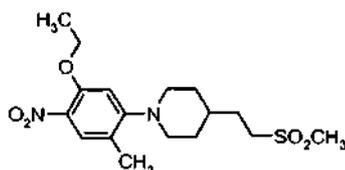


25 *Etapa A: 1-metil-2-fluoro-4-(etiloxi)-5-nitrobenzenceno*



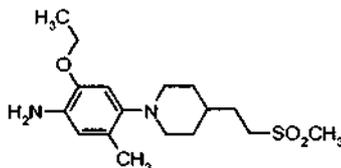
Se disolvieron 4-metil-5-fluoro-2-nitrofenol (11,1 g, 65,0 mmol) y yodoetano (12,2 g, 78,0 mmol) en 100 ml de DMSO con agitación. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,5 g, 97,5 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y a continuación se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se vertió en H<sub>2</sub>O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (8,0 g, 39,4 mmol) en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

*Etapa B: 1-[5-(etiloxi)-2-metil-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina*



El compuesto del título de la Etapa B (3,0 g, 8,0 mmol, 79%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 214, Etapa D, con la siguiente excepción a destacar: se usó 1-(etiloxi)-5-fluoro-4-metil-2-nitrobenzoceno (Ejemplo 215, etapa A) en lugar de 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (Ejemplo 113, Etapa B). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,22 - 1,39 (m, 5 H), 1,52 (s a, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,78 (d, *J* = 12,1 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,65 (t, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,24 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 4,16 (c, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H).

Etapa C: 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-9-piperidinil}anilina

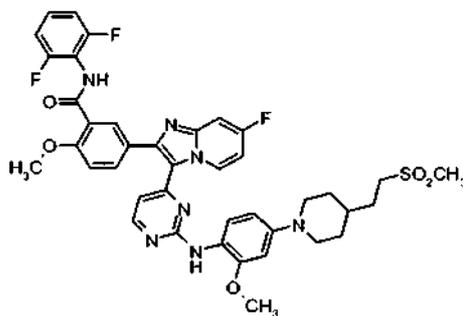


El compuesto del título de la Etapa C (2,59 g, 7,62 mmol, 95%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 214, Etapa E, con la siguiente excepción: se usó 1-[5-(etiloxi)-2-metil-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina en lugar de 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (Ejemplo 214, Etapa E). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,18 - 1,25 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 4 H), 1,33 - 1,48 (m, 1 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,70 (d, *J* = 11,9 Hz, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 2,44 (s a, 1 H), 2,49 (s a, 1 H), 2,84 (d, *J* = 11,4 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,91 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H).

Etapa D: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-{3-[2-{[2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil]amino}-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) (0,13 g, 0,25 mmol) y 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina (0,087 g, 0,25 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,13 ml, 0,50 mmol). La reacción se calentó a 180 °C durante 40 min en un microondas. Se determinó que la reacción se había completado por HPLC. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo secuencialmente con DCM y EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título (0,05 g, 0,06 mmol, 24%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,72 (s, 1 H), 9,36 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,28 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 14,1, 8,9 Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,27 - 7,52 (m, 3 H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 6,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,79 - 4,97 (m, 1 H), 4,07 (c, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,05 (d, *J* = 11,1 Hz, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,61 (t, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,62 - 1,87 (m, 4 H), 1,17 - 1,59 (m, 12 H). MS (M+H, ES+) 824.

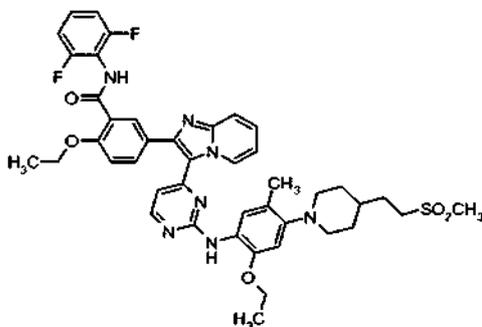
**Ejemplo 216:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(7-fluoro-3-[2-{[2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil]amino}-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo 197, etapa A) (126 mg, 0,25 mmol) y 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 200, etapa B) (70 mg, 0,22 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (112 ml, 0,45 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 170 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (135 mg, 0,17 mmol, 77%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,80 (s, 1 H), 9,40 - 9,53 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,33 - 7,46 (m,

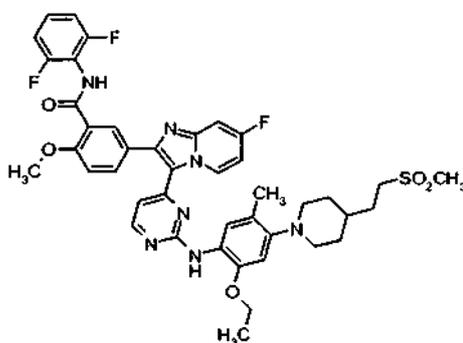
2 H), 7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,20 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 6,97 - 7,07 (m, 1 H), 6,70 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 6,45 - 6,58 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,70 - 3,75 (m, 2 H), 3,14 - 3,22 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,64 (t,  $J = 11,4$  Hz, 2 H), 1,74 - 1,85 (m, 2 H), 1,62 - 1,72 (m, 2 H), 1,46 - 1,58 (m, 1 H), 1,21 - 1,37 (m, 2 H). MS (ESI): 785 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **Ejemplo 217:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il})benzamida

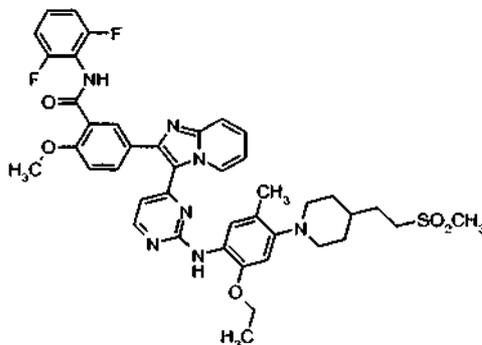
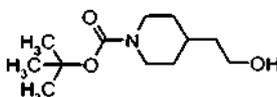


10 El compuesto del título (0,08 g, 0,1 mmol, 39%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 215, con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) en etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,76 (s, 1 H), 9,37 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,27 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1 H), 8,07 (s a, 1 H), 7,74 (dd,  $J = 16,4, 8,7$  Hz, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 2 H), 7,11 - 7,33 (m, 3 H), 6,96 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,59 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1 H), 4,28 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 4,07 (c,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 3,12 - 3,25 (m, 2 H), 2,94 - 3,12 (m, 5 H), 2,61 (t, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,63 - 1,87 (m, 4 H), 1,19 - 1,58 (m, 9 H). MS (M+H, ES+) 810.

15 **Ejemplo 218:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



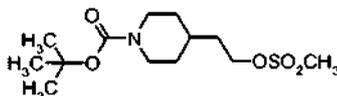
20 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo 197, etapa A) (132 mg, 0,26 mmol) y 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 215, etapa C) (80 mg, 0,24 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (120 ml, 0,47 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 170 °C durante 45 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (139 mg, 0,17 mmol, 73%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,79 (s, 1 H), 9,39 - 9,48 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,27 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 8,12 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 7,79 (dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz, 1 H), 7,61 (dd,  $J = 9,6, 2,5$  Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 2 H), 6,99 - 7,04 (m, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,59 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,07 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,14 - 3,22 (m, 2 H), 3,03 - 3,10 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,61 (t,  $J = 10,9$  Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,77 - 1,84 (m, 2 H), 1,67 - 1,73 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 1 H), 1,30 - 1,41 (m, 2 H), 1,23 - 1,28 (m, 3 H). MS (ESI): 813 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 219: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(2-etiloxi-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida***Etapa A: 4-(2-hidroxietil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

5

La reacción se preparó en 2 lotes, siendo purificados ambos lotes juntos. Las cantidades de reactivos y productos reflejan la suma de ambos lotes. A 2-(4-piperidinil)etanol (175 g, 1,35 mol) en THF y NaOH (1 N, 1,6 l) a 0 °C se añadió gota a gota dicarbonato de dit-butilo (310 g, 1,42 mol). La solución se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la Etapa A (344 g). El compuesto se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 - 1,12 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,40 - 1,55 (m, 4 H), 2,10 - 2,16 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 2 H), 3,55 - 3,68 (m, 2 H), 3,92 - 4,08 (m, 2 H).

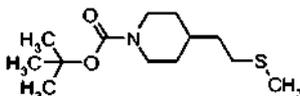
10

*Etapa B: 4-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

15

La reacción se preparó en 2 lotes, siendo purificados ambos lotes juntos. Las cantidades de reactivos y productos reflejan la suma de ambos lotes. A 4-(2-hidroxietil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (172 g, 750 mmol) en DCM (4 l) se añadió TEA (304 g, 1,50 mol). La mezcla se enfrió 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (190 g, 827 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se determinó que la reacción se había completado por TLC. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título de la Etapa B (280 g, 911 mmol, 61%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 - 1,15 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,47 - 1,68 (m, 5 H), 2,53 - 2,70 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 4,21 (t, J = 8,8 Hz, 2 H).

20

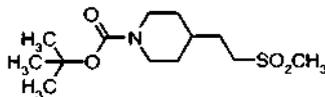
*Etapa C: 4-[2-(metiltio)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo*

25

El compuesto del título de la Etapa C (280 g, en bruto, usado sin purificación adicional) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 214, Etapa A, con la siguiente excepción: se usó 4-[2-[(metilsulfonil)oxi]etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 219, Etapa B) en lugar de 4-(2-yodoetil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (Ejemplo 101, Etapa A). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,95 - 1,10 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 1,41 - 1,52 (m, 3 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 2,00 (s, 3 H), 2,39 - 2,54 (m, 2 H), 3,95 - 4,09 (m, 2 H).

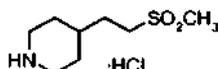
30

Etapa D: 4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



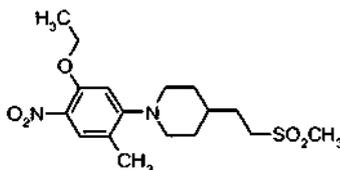
El compuesto del título de la Etapa D (240 g, 824 mmol, 83%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 214, Etapa B. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,05 - 1,18(m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,50 - 1,70 (m, 3 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,60 - 2,71 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 4,01 - 4,19 (m, 2 H).

Etapa E: hidrocloreto de 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina



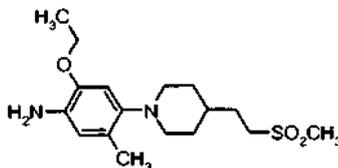
A 4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (240 g, 824 mmol) en MeOH a 0 °C se añadió lentamente HCl saturado en MeOH. La suspensión se agitó a ta durante una noche. La mezcla se lavó con MeOH y a continuación se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título de la Etapa E (135 g, 593 mmol, 72%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,25 - 1,40 (m, 2 H), 1,52 - 1,65 (m, 3 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 2,68 - 2,83 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 4 H).

Etapa F: 1-[5-(etiloxi)-2-metil-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina



A 1-(etiloxi)-5-fluoro-4-metil-2-nitrobenzono (Ejemplo 215, etapa A) (13,1 g, 65,9 mmol), hidrocloreto de 4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (15,0 g, 65,9 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,9 g, 231 mmol) se añadió DMSO (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y DCM. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se sometieron a evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la Etapa F (16,2 g, 43,6 mmol, 66% de rendimiento). Esta reacción se realizó por duplicado para proporcionar una cantidad total de 33,2 g, 89,4 mmol del compuesto del título de la Etapa F. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1 H), 6,56 - 6,73 (m, 1 H), 4,16 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,30 (d, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 3,04 - 3,15 (m, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,74 (t, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,81 - 1,97 (m, 4 H), 1,42 - 1,74 (m, 6 H).

Etapa G: 2-(etiloxi)-5-metil-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]anilina



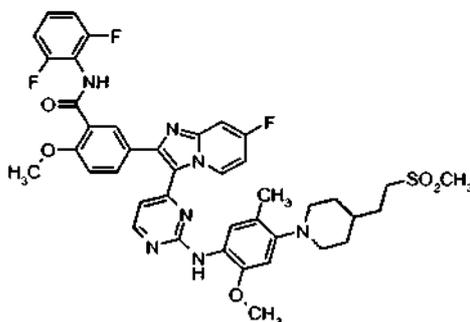
A 1-[5-(etiloxi)-2-metil-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperidina (33,1 g, 89,0 mmol) en EtOAc (800 ml) y MeOH (200 ml) se añadió platino sobre carbono (sulfurado) (17,5 g, 4,47 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante un fin de semana. La mezcla se filtró a través de Celita®, se lavó con DCM, y se sometió a evaporación rotatoria. El sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título de la Etapa G (27,3 g, 80 mmol, 90% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,54 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 3,94 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,11 - 3,22 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,87 (d, *J* = 11,5 Hz, 2 H), 2,44 - 2,56 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,59 - 1,80 (m, 4 H), 1,43 (ddd, *J* = 14,2, 7,0, 3,5 Hz, 1 H), 1,21 - 1,36 (m, 5 H).

Etapa H: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil]fenil]amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio

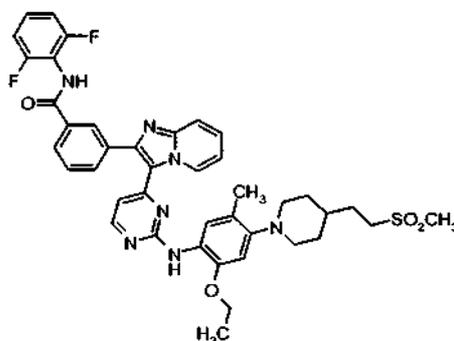
2) (19,7 g, 39,9 mmol) y 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina (13,6 g, 39,9 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (200 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (19,97 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 días. Se determinó que la reacción se había completado por LCMS. La reacción se enfrió y se interrumpió con NaOMe sólido. La suspensión se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida, seguido de trituración con EtOH proporcionó el compuesto del título de la Etapa H (18,1 g, 22,7 mmol, 57% de rendimiento). De forma alternativa, esta reacción se puede efectuar usando irradiación de microondas. Además, la purificación adicional del compuesto del título se puede efectuar por recristalización en partes iguales de DCM y EtOH. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,80 (s, 1 H), 9,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,64 - 7,83 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 3,92 - 4,15 (m, 5 H), 3,11 - 3,27 (m, 2H), 2,91 - 3,11 (m, 5 H), 2,61 (t, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,62 - 1,87 (m, 4 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H), 1,21 - 1,42 (m, 5 H). MS (M+H, ES+) 796.

**Ejemplo 220:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(7-fluoro-3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



15 A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo 197, etapa A) (137 mg, 0,27 mmol) y 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 214, etapa E) (80 mg, 0,25 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (1,0 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (120 ml, 0,47 mmol). La mezcla se agitó y se calentó en un microondas a 175 °C durante 40 min, y a continuación se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con metóxido sódico 0,5 M en MeOH. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de DCM, y a continuación se añadió hexano hasta que se formó un precipitado. La suspensión se enfrió a -10 °C durante 30 min, y a continuación se vertió a través de un filtro de teflón, lavando los sólidos con hexano frío. Los sólidos se secaron al vacío para obtener el compuesto del título (83 mg, 0,10 mmol, 42%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9,80 (s, 1 H), 9,41 - 9,51 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 6,98 - 7,06 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,14 - 3,22 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,77 - 1,85 (m, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 2 H), 1,45 - 1,56 (m, 1 H), 1,28 - 1,42 (m, 2 H). MS (ESI): 799 [M+H]<sup>+</sup>.

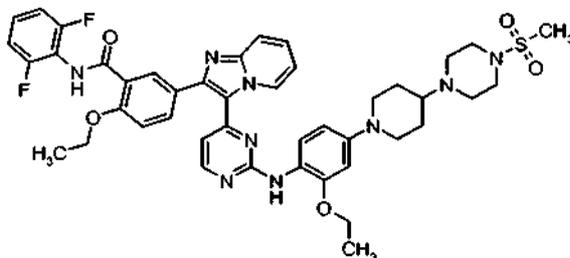
30 **Ejemplo 221:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



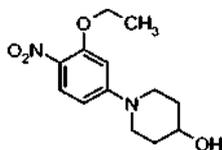
El compuesto del título (0,10 g, 0,13 mmol, 51%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 215, con la siguiente excepción a destacar: se usó 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) en la etapa D. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (s, 1 H), 9,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 8,19 - 8,50 (m, 3 H), 8,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1

H), 7,69 - 7,93 (m, 2 H), 7,33 - 7,69 (m, 4 H), 7,22 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2 H), 7,00 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,07 (c,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 3,12 - 3,26 (m, 2 H), 2,93 - 3,12 (m, 5 H), 2,61 (t, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,61 - 1,91 (m, 4 H), 1,18 - 1,61 (m, 6 H). MS (M+H, ES+) 766.

5 **Ejemplo 222:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



*Etapas A:* 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol

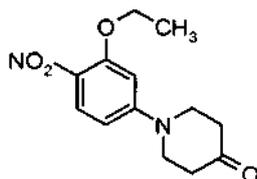


10 El compuesto del título de la Etapa A se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 22, etapa B, con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 2-(etiloxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno (Ejemplo 116, Etapa A) en lugar de 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno;
- b) se usó 4-piperidinol en lugar de 1,4'-bipiperidina.

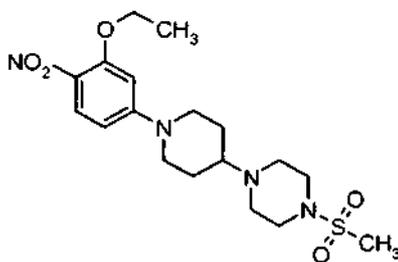
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,49 (t,  $J = 7,53$  Hz, 3 H), 1,60-1,71 (m, 2 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 3,13-3,23 (m, 2 H), 3,67-3,77 (m, 2 H), 3,90-4,02 (m, 1 H), 4,15 (c, 2 H), 6,32 (d,  $J = 2,26$ , 1 H), 6,43 (dd,  $J = 8,87$  Hz,  $J = 2,26$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J = 2,26$  Hz, 1 H).

*Etapas B:* 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona



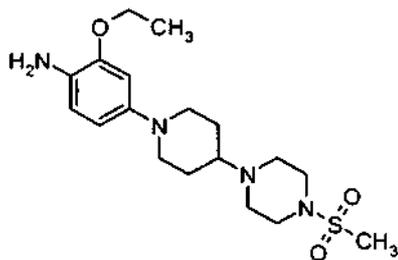
20 A una solución en agitación de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinol (4,00 g, 15,0 mmol) en DCM (150 ml) se añadieron secuencialmente NaHCO<sub>3</sub> sólido (6,31 g, 75,1 mmol), peryodinato de Dess-Martin (7,65 g, 18,0 mmol) y H<sub>2</sub>O (0,27 ml, 15,0 mmol). A continuación la reacción se agitó vigorosamente a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con volúmenes iguales de tiosulfato sódico (ac.) saturado y NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado y se mantuvo en agitación durante un periodo adicional de 0,5 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron a continuación, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (2,15 g, 54%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,91 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1 H), 6,61 (dd,  $J = 9,4$ , 2,6 Hz, 1 H), 6,53 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H), 4,21 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,81 (t,  $J = 6,1$  Hz, 4 H), 2,46 - 2,53 (m, 4 H), 1,36 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H).

*Etapa C: 1-[1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]4-piperidinil]-4-(metilsulfonyl)piperazina*



Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,59 g, 12,2 mmol) a una suspensión en agitación de 1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinona (2,15 g, 8,14 mmol), 1-(metilsulfonyl)piperazina (2,67 g, 16,3 mmol), ácido acético (0,70 ml, 12,2 mmol) y TEA (1,13 ml, 8,14 mmol) en 1,2-DCE (100 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche y a continuación se vertió en NaHCO<sub>3</sub> (ac.) saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron a continuación, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-[1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-4-(metilsulfonyl)piperazina (1,50 g, 45%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,86 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 6,58 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,18 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 3,04 - 3,12 (m, 4 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,55 - 2,61 (m, 4 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,39 - 1,50 (m, 2 H), 1,35 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H).

*Etapa D: 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina*

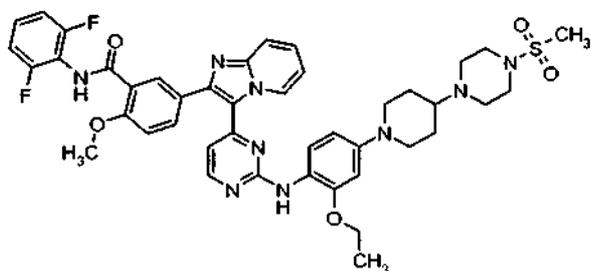


Se añadió borohidruro sódico (0,41 g, 10,9 mmol) en porciones a una suspensión en agitación de 1-[1-[3-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil]-4-(metilsulfonyl)piperazina (1,50 g, 3,64 mmol) y NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0,26 g, 1,1 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (30 ml) a ta. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a ta durante una noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se pasó a través de un lecho de celita. El filtrado resultante se concentró a continuación sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,40 g, 30%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,42 - 6,56 (m, 2 H), 6,29 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 4,21 (s a, 2 H), 3,96 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,37 - 3,48 (m, 2 H), 3,05 - 3,12 (m, 4 H), 2,86 (s, 3 H), 2,56 - 2,63 (m, 4 H), 2,26 - 2,37 (m, 1 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,42 - 1,61 (m, 2 H), 1,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

*Etapa E: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il})benzamida*

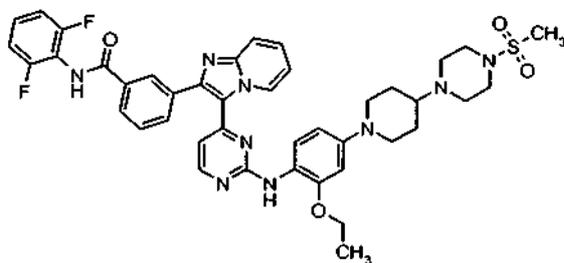
Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,10 g, 0,20 mmol), 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,076 g, 0,20 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico (0,090 g, 0,47 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización en DCM y éter dietílico proporcionó *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il})benzamida (0,072 g, 43%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 9,35 (s a, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,66 - 7,81 (m, 2 H), 7,35 - 7,48 (m, 3 H), 7,15 - 7,32 (m, 3 H), 6,89 - 7,01 (m, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,54 - 6,60 (m, 1 H), 6,44 - 6,53 (m, 1 H), 4,23 - 4,33 (m, 2 H), 4,07 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,66 - 3,80 (m, 2 H), 3,05 - 3,13 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,56 - 2,73 (m, 5 H), 2,36 - 2,46 (m, 2 H), 1,78 - 1,89 (m, 2 H), 1,49 - 1,61 (m, 2 H), 1,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (M-H, ES-) 850.

**Ejemplo 223:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

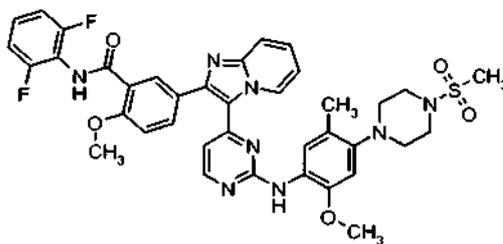
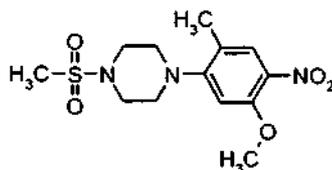


Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,10 g, 0,20 mmol), 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 222, Etapa D) (0,078 g, 0,20 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (0,093 g, 0,49 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización en DCM y éter dietílico proporcionó *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida (0,090 g, 53%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,80 (s, 1 H), 9,35 (s a, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 3 H), 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 6,88 - 7,01 (m, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,49 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 4,07 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,68 - 3,80 (m, 2 H), 3,04 - 3,17 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,57 - 2,73 (m, 6 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,79 - 1,89 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 1,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H). MS (M-H, ES-) 836.

**Ejemplo 224:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



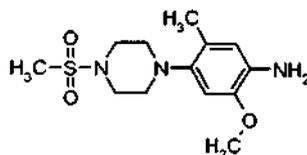
Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,10 g, 0,22 mmol), 2-(etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 222, Etapa D) (0,083 g, 0,22 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (0,099 g, 0,52 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización en DCM y éter dietílico proporcionó *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-etiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida (0,110 g, 63%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,25 (s, 1 H), 9,39 (s a, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,52 (m, 3 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,45 - 6,54 (m, 2 H), 4,07 (c, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 2 H), 3,04 - 3,15 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,57 - 2,72 (m, 6 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 1,78 - 1,91 (m, 2 H), 1,45 - 1,62 (m, 2 H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (M-H, ES-) 806.

**Ejemplo 225: N-(2,6-difluorofenil)-5-{3-[2-({5-metil-2-(metiloxi)-4[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-(metiloxi)benzamida****Etapa A: 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina**

5

A 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenceno (Ejemplo 113, etapa B) (0,5 g, 2,7 mmol) en 25 ml de DMSO se añadieron 1-(metilsulfonyl) piperazina (0,53 g, 3,24 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,12 g, 8,1 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 24 h. La mezcla se vertió en 500 ml de  $H_2O$ , se filtró, se lavó con  $H_2O$ , se secó con aire durante 15 min, se disolvió en DCM, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró, y se sometió a evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa A (0,87 g, 2,64 mmol, 98%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,77 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,23 - 3,28 (m, 4 H), 3,06 - 3,11 (m, 4 H), 2,93 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

10

**Etapa B: 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]anilina**

15

Se puso 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)piperazina (0,87 g, 2,64 mmol) en un recipiente de alta presión de 100 ml y se disolvió en 60 ml de una mezcla 1/1/1 de EtOAc/MeOH/DCM. Se añadió platino (sulfurado) al 5% del peso sobre el carbono (1,03 g, 0,26 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El recipiente se evacuó y se llenó con  $N_2$  seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El recipiente se presurizó a continuación con  $H_2$  (414 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con  $N_2$  seis veces para retirar cualquier resto de  $H_2$ . La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (0,602 g, 2,01 mmol, 76%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 6,58 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,15 - 3,23 (m, 4 H), 2,90 (s, 3 H), 2,77 - 2,83 (m, 4 H), 2,06 (s, 3 H).

20

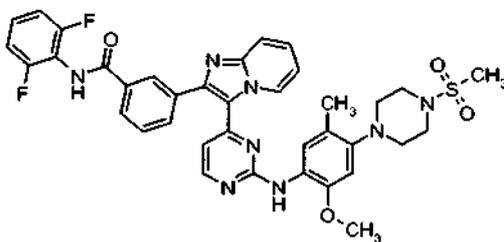
**Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-5-{3-[2-({5-metil-2-(metiloxi)-4[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-(metiloxi)benzamida**

En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]anilina (53 mg, 0,18 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (50 mg, 0,066 mmol, 37%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,78 (s, 1 H), 9,38 (d,  $J = 6,97$  Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,24 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 8,10 (d,  $J = 2,20$  Hz, 1 H), 7,78 (dd,  $J = 8,80, 2,20$  Hz, 1 H), 7,70 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 7,28 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1 H), 7,18 (t,  $J = 8,07$  Hz, 2 H), 6,92 - 7,01 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,57 (d,  $J = 5,13$  Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,24 - 3,30 (m, 4 H), 2,95 - 2,99 (m, 4 H), 2,94 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H); MS (ESI): 755  $[M+H]^+$ .

30

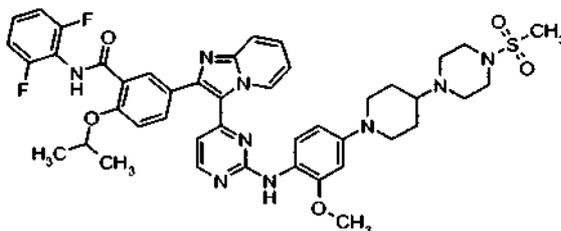
35

**Ejemplo 226:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-{3-[2-({5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



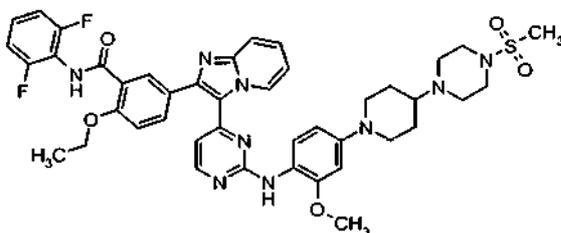
5 En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]anilina (Ejemplo 225, etapa B) (53 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoniaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (67 mg, 0,092 mmol, 52%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 5,50 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,17 Hz, 1 H), 7,61 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,20 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 7,00 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,51 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,23 - 3,30 (m, 4 H), 2,95 - 2,99 (m, 4 H), 2,94 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H); MS (ESI): 725 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 227:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]-5-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



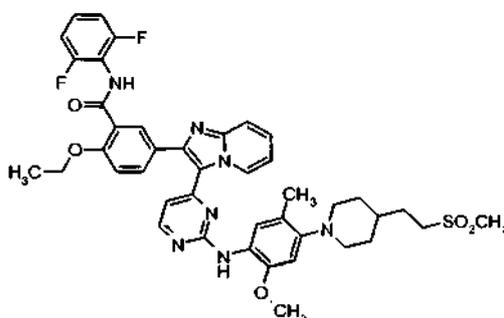
20 Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) (0,10 g, 0,19 mmol), 2-(metiloxi)-4-[4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]anilina (Ejemplo 58, Etapa B) (0,071 g, 0,19 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico (0,088 g, 0,46 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización en DCM y éter dietílico proporcionó *N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]-5-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida (0,057 g, 35%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,72 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,66 - 7,80 (m, 2 H), 7,35 - 7,49 (m, 3 H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,26 (m, 2 H), 6,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,49 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 4,83 - 4,95 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 - 3,78 (m, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,64 - 2,72 (m, 2 H), 2,58 - 2,63 (m, 4 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 1,77 - 1,90 (m, 2 H), 1,47 - 1,63 (m, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,0 Hz, 6 H). MS (M-H, ES-) 850.

30 **Ejemplo 228:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-[2-[(2-(metiloxi)-4-[4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (0,10 g, 0,20 mmol), 2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 58, Etapa B) (0,073 g, 0,20 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico (0,090 g, 0,47 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización en DCM y éter dietílico proporcionó *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida (0,066 g, 40%) en forma de un sólido de color pardo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 9,37 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,65 - 7,81 (m, 2 H), 7,35 - 7,50 (m, 3 H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 6,88 - 7,02 (m, 1 H), 6,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,46 - 6,61 (m, 2 H), 4,22 - 4,33 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 - 3,79 (m, 2 H), 3,03 - 3,15 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,64 - 2,73 (m, 2 H), 2,58 - 2,64 (m, 4 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,80 - 1,89 (m, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 838.

**Ejemplo 229: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

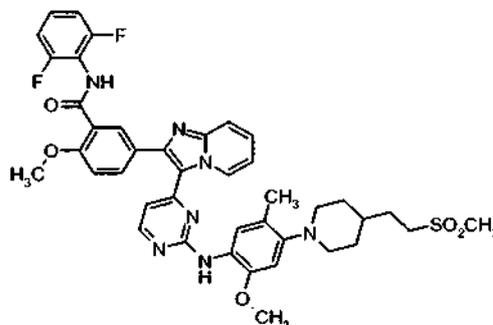


El compuesto del título (0,11 g, 0,13 mmol, 53%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 215, etapa D, con las siguientes excepciones a destacar:

- (a) se usó 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 214, etapa E) en lugar de 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}anilina;
- (b) se usó [3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,76 (s a, 1 H) 9,26 - 9,53 (m, 1 H) 8,47 (s a, 1 H) 8,25 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H) 8,06 (s a, 1 H) 7,74 (dd, *J* = 18,8, 8,1 Hz, 2 H) 7,34 - 7,62 (m, 3 H) 7,11 - 7,34 (m, 3 H) 6,84 - 7,10 (m, 1 H) 6,77 (s a, 1 H) 6,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H) 4,28 (d, *J* = 6,2 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,84 - 3,28 (m, 7 H) 2,63 (t, 2 H) 2,15 (s a, 3 H) 1,60 - 1,93 (m, 4 H) 1,24 - 1,60 (m, 6 H). MS (M+H, ES+) 796.

**Ejemplo 230: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**



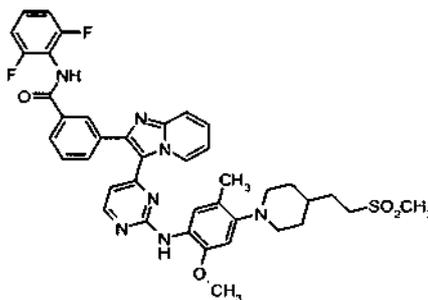
El compuesto del título (0,08 g, 0,1 mmol, 42%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 215, etapa D, con las siguientes excepciones a destacar:

- a) se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7);

b) se usó 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 214, etapa E) en lugar de 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,80 (s a, 1 H), 9,39 (ddd, *J* = 2,7, 1,6, 1,4 Hz, 1 H), 8,47 (s a, 1 H), 8,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,61 - 7,87 (m, 2 H), 7,35 - 7,61 (m, 3 H), 7,12 - 7,36 (m, 3 H), 6,87 - 7,08 (m, 1 H), 6,77 (s a, 1 H), 6,48 - 6,66 (m, 1 H), 4,00 (s a, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,90 - 3,25 (m, 7 H), 2,57 - 2,76 (m, 2 H), 2,15 (s a, 3 H), 1,62 - 1,90 (m, 4 H), 1,23 - 1,60 (m, 3 H). MS (M+H, ES+) 782.

**Ejemplo 231:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



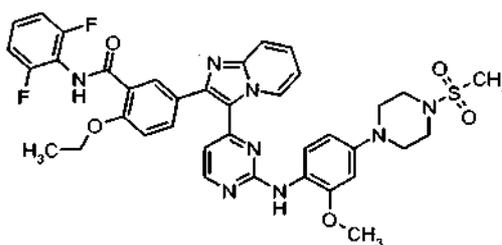
10 El compuesto del título (0,08 g, 0,1 mmol, 45%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Ejemplo 215, con las siguientes excepciones a destacar:

a) se usó 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7);

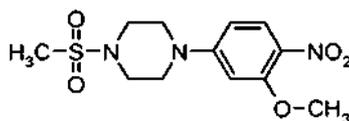
15 b) se usó 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 214, etapa E) en lugar de 2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonyl)etil]-1-piperidinil}anilina, descrito en el Ejemplo 214, Etapa B.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (s, 1 H) 9,33 - 9,54 (m, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H) 7,70 - 7,91 (m, 2 H) 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H) 7,33 - 7,57 (m, 3 H) 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H) 6,93 - 7,10 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,51 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,93 - 3,26 (m, 7 H) 2,56 - 2,72 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 1,63 - 1,87 (m, 4 H) 1,25 - 1,62 (m, 3 H). MS (M+H, ES+) 752.

**Ejemplo 232:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-{3-[2-[(2-(metiloxi)-4-{4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil}fenil)amino]-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}benzamida



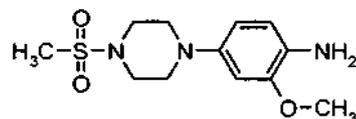
*Etapas A:* 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonyl)piperazina



25 A 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (Ejemplo 22, etapa A) (1 g, 5,8 mmol) en 10 ml de DMSO se añadieron 1-(metilsulfonyl) piperazina (1,15 g, 7,02 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,42 g, 17,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. A la mañana siguiente, la mezcla se vertió en 100 ml de H<sub>2</sub>O. Precipitó un sólido y se retiró por filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O y se dejó secar al aire durante unas pocas horas. Después de secar a alto vacío durante una noche, el compuesto del título de la etapa A se aisló en forma de un sólido de color amarillo. (1,09 g, 3,46 mmol, 60%). MS (ESI): 316 [M+H]<sup>+</sup>.

30

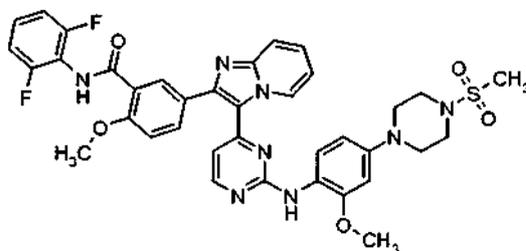
## Etapa B: 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]anilina



Se suspendió 1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-(metilsulfonil)piperazina (1,09 g, 3,46 mmol) en 5 ml de THF y 10 ml de MeOH en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió hexahidrato el cloruro de níquel (II) (0,247 g, 1,04 mmol) seguido de adición lenta de NaBH<sub>4</sub> (0,392 g, 10,38 mmol). El análisis por TLC indicó que la reacción se había completado después de la adición de NaBH<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se adsorbió sobre SiO<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía en columna usando un gradiente de 0-10% de MeOH en DCM. Las fracciones se combinaron y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título de la etapa B. (0,925 g, 3,24 mmol, 93%); MS (ESI): 285 [M+H]<sup>+</sup>.

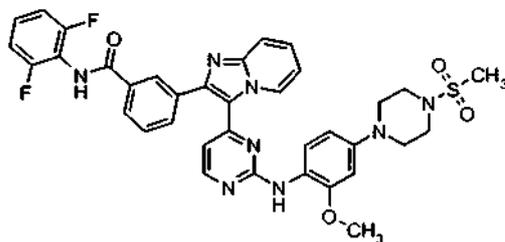
## Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-{3-[2-({2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida

En un vial de 20 ml se pesaron [3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]anilina (51 mg, 0,18 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (75 mg, 0,099 mmol, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,61, 2,38 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,96 (t, *J* = 7,15 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H), 6,50 - 6,56 (m, 2 H), 4,26 (c, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,25 (s a, 8 H), 2,92 (s, 3 H), 1,43 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H); MS (ESI): 755 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 233: N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-{3-[2-({2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]fenil}amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida**

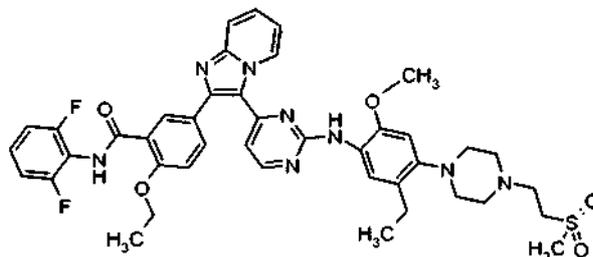
En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]anilina (Ejemplo 232, etapa B) (51 mg, 0,18 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (96 mg, 0,12 mmol, 69%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8,61, 2,02 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,28 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,96 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,49 - 6,57 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,25 (s a, 8 H), 2,92 (s, 3 H); MS (ESI): 741 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 234:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-[3-[2-((2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]benzamida



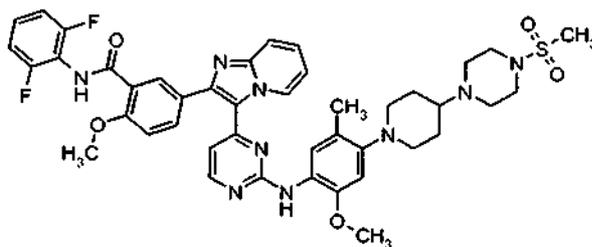
En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(metiloxi)-4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]anilina (Ejemplo 232, etapa B) (51 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (92 mg, 0,13 mmol, 73%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,24 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,61 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 6,99 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,52 (dd, *J* = 8,62, 2,38 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,25 (s a, 8 H), 2,92 (s, 3H); MS (ESI): 711 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 235:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-((5-etil-2-(metiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(etiloxi)benzamida

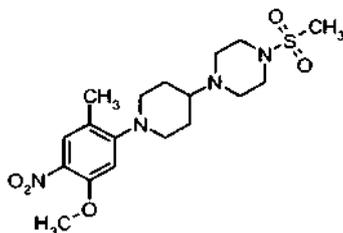


El compuesto del título (0,09 g, 0,10 mmol, 22%) se preparó de forma análoga a la que se ha descrito para el Ejemplo 187, con la siguiente excepción a destacar: se usó 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) en lugar de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) en la etapa F. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,71 (s, 1 H), 9,24 - 9,40 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,61 - 7,78 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 2 H), 7,10 - 7,28 (m, 3 H), 6,86 - 6,98 (m, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,23 - 3,34 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,79 - 2,90 (m, 4 H), 2,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,47 - 2,65 (m, 6 H), 1,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 811.

**Ejemplo 236:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-((5-metil-2-(metiloxi)-4-[4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil)amino)-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

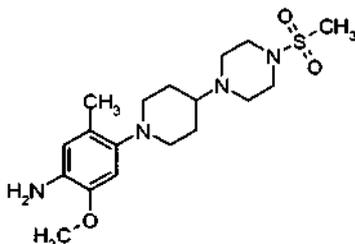


*Etapas A: 1-{1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)-piperazina*



5 Una mezcla de 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzato (Ejemplo 113, Etapa B) (0,90 g, 4,9 mmol), 1-(metilsulfonil)-4-(4-piperidinil)piperazina (Ejemplo 204, etapa C) (1,20 g, 4,9 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,81 g, 5,8 mmol) en DMSO (15 ml) se calentó a 100 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a ta, se vertió en  $H_2O$  y se extrajo exhaustivamente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $H_2O$  y a continuación se secaron sobre  $MgSO_4$ . La solución resultante se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 1-{1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)piperazina (1,09 g, 55%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,77 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,29 - 3,38 (m, 2 H), 3,06 - 3,15 (m, 4 H), 2,87 (s, 3 H), 2,68 - 2,79 (m, 2 H), 2,59 - 2,66 (m, 4 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,49 - 1,67 (m, 2 H).

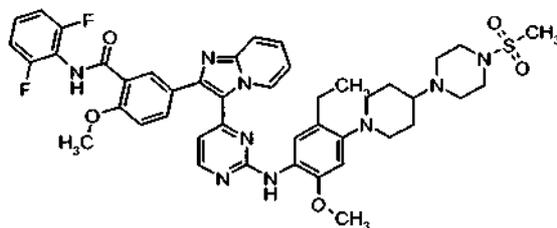
*Etapas B: 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}-anilina*



15 Se añadió borohidruro sódico (0,30 g, 7,93 mmol) en porciones a una suspensión en agitación de 1-{1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-piperidinil}-4-(metilsulfonil)piperazina (1,09 g, 2,64 mmol) y hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,19 g, 0,8 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (20 ml) a ta. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a ta durante 2 h y a continuación se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM y se pasó a través de un lecho de celita. El filtrado resultante se concentró a continuación sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,58 g, 57%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 6,55 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,05 - 3,15 (m, 4 H), 2,89 - 2,96 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,52 - 2,65 (m, 6 H), 2,26 - 2,41 (m, 1 H), 2,06 (s, 3 H), 1,74 - 1,85 (m, 2 H), 1,43 - 1,63 (m, 2 H).

*Etapas C: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida*

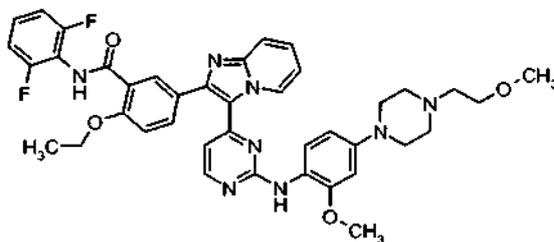
25 Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,075 g, 0,15 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (0,058 g, 0,15 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (0,070 g, 0,37 mmol) en i-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 25 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. La recristalización en DCM y éter dietílico proporcionó N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida (0,038 g, 30%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,80 (s, 1 H), 9,33 - 9,43 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,25 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 1 H), 7,71 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,34 - 7,55 (m, 3 H), 7,30 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 6,97 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,57 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,06 - 3,19 (m, 6 H), 2,88 (s, 3 H), 2,59 - 2,72 (m, 6 H), 2,38 - 2,44 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 1,50 - 1,71 (m, 2 H). MS ( $M+2H$ ,  $ES^+$ ) 839.

**Ejemplo 237: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**

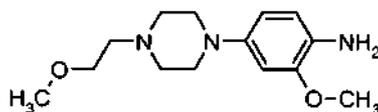
Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,60 g, 1,22 mmol), 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 206, Etapa B) (0,48 g, 1,22 mmol) y HCl (4 N, 1,4-dioxano, 0,61 ml, 2,44 mmol) en trifluoroetanol (15 ml) se calentó a 170 °C durante 40 min en un microondas. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. La recrystalización en DCM y EtOH proporcionó el compuesto del título *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida (0,61 g, 56%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,80 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 2,11 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 8,80, 2,02 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,07 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,58 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,08 - 3,15 (m, 4 H), 3,00 - 3,07 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H), 2,61 - 2,66 (m, 4 H), 2,56 (c, *J* = 7,51 Hz, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 1,50 - 1,68 (m, 2 H), 1,11 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 852.

De forma separada, el compuesto del título se preparó en la siguiente forma: Una mezcla de 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (23,0 g, 46,8 mmol), 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 206, Etapa B) (18,6 g, 46,8 mmol) y HCl (4 N, 1,4-dioxano, 23,4 ml, 93,6 mmol) en trifluoroetanol (200 ml) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 85 °C durante 48 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se trató con un exceso de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH y a continuación se sometió a filtración. El filtrado se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida. El producto cromatografiado se disolvió en DCM y se trató con un exceso de éter dietílico. El precipitado resultante de color amarillo intenso se recogió por filtración y a continuación se recrystalizó en DCM y EtOH para proporcionar el compuesto del título *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida (28,2 g, 67%).

**Ejemplo 238: *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**

**Etapa A: 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina**



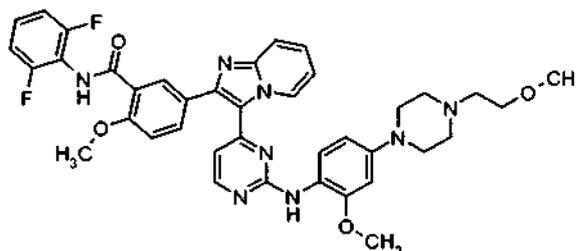
A 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenzenceno (que se puede preparar de acuerdo con Ejemplo 22, etapa A) (1 g, 5,8 mmol) en 15 ml de DMSO se añadieron 1-[2-(metiloxi)etil]piperazina (0,92 g, 6,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 g, 17,4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se vertió a continuación en 100 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se sometió a evaporación rotatoria hasta sequedad para obtener 1,8 g de 1-[2-(metiloxi)etil]-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina en bruto. MS

(ESI): 296 [M+H]<sup>+</sup>. Este material se disolvió en 15 ml de EtOH y 1 ml de DMF en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió platino sobre carbono (5% en peso) (0,2 g) y el matraz se lavó abundantemente con N<sub>2</sub>. Después de aproximadamente 15 min, se añadió un globo que contenía H<sub>2</sub> y se retiró el N<sub>2</sub>. Se burbujeó H<sub>2</sub> a través de la solución durante unos minutos. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante una noche a la presión del globo. A la mañana siguiente, se retiró el globo y el matraz se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> para retirar todo el H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa A (1,49 g, 5,62 mmol, 92%) ; MS (ESI): 266 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa B:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

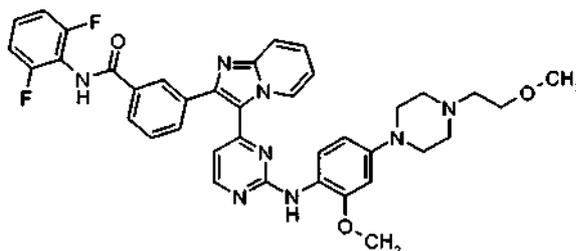
En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina (47 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (90 mg, 0,122 mmol, 69%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,80, 2,20 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,17 Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 7,26 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,94 (t, *J* = 6,78 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 6,43 - 6,50 (m, 1 H), 4,26 (c, *J* = 6,97 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,42 - 3,48 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,08 - 3,17 (m, 4 H), 2,53 - 2,58 (m, 4 H), 2,49 - 2,53 (m, 2 H), 1,43 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H); MS (ESI): 735 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 239:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)-5-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



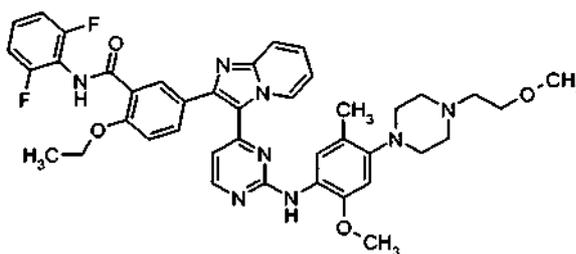
En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (100 mg, 0,2 mmol), 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 238, etapa A) (48 mg, 0,18 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (93 mg, 0,49 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (85 mg, 0,12 mmol, 64%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,50 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8,80, 2,20 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,17 Hz, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 7,28 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,90 - 6,98 (m, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 6,45 - 6,51 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,46 (t, *J* = 5,87 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,10 - 3,17 (m, 4 H), 2,53 - 2,58 (m, 4 H), 2,51 (t, *J* = 5,87 Hz, 2 H); MS (ESI): 721 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 240:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

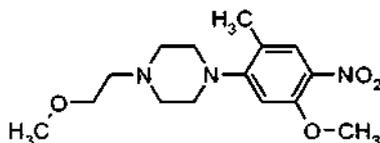


En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,22 mmol), 2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 238, etapa A) (51 mg, 0,194 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (99 mg, 0,52 mmol). Se añadió 1 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (72 mg, 0,104 mmol, 53%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,24 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,50 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,61 (t, *J* = 7,88 Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 2 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 6,97 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 5,50 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,46 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,09 - 3,16 (m, 4 H), 2,53 - 2,58 (m, 4 H), 2,51 (t, *J* = 5,87 Hz, 2 H); MS (ESI): 691 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 241: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida**

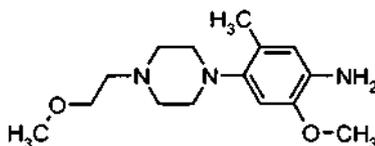


15 *Etapa A: 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metiloxi)etil]piperazina*



A 1-fluoro-2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrobenzoceno (preparado de acuerdo con el Ejemplo 113, Etapa B) (1 g, 5,4 mmol) en 10 ml de DMSO se añadieron 1-[2-(metiloxi)etil]piperazina (1 g, 7 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,27 g, 4,2 mmol). La mezcla se calentó a 130 °C durante 24 h. La mezcla se vertió a continuación en 100 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. El producto se aisló por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título de la etapa A (1,44 g, 4,65 mmol, 86%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,44 (t, *J* = 5,68 Hz, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,95 - 3,01 (m, 4 H), 2,50 - 2,58 (m, 6H), 2,17 (s, 3H).

*Etapa B: 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina*



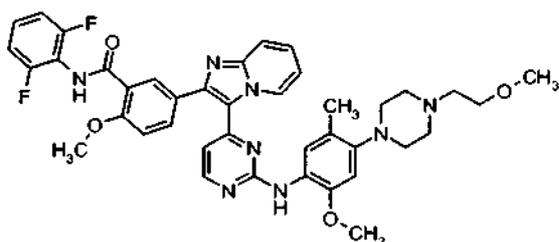
25 Se puso 1-[2-metil-5-(metiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metiloxi)etil]piperazina (1,44 g, 4,66 mmol) en un recipiente de alta presión de 100 ml y se disolvió en 60 ml de una mezcla 1/1 de EtOAc/MeOH. Se añadió platino (sulfurado) al 5% en peso sobre carbono (1,09 g, 0,28 mmol) seguido rápidamente de un septo de goma. El vial se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de oxígeno. El vial se presurizó a continuación con H<sub>2</sub> (414 kPa). La solución se agitó durante una noche. A la mañana siguiente el recipiente se evacuó y se llenó con N<sub>2</sub> seis veces para retirar cualquier resto de H<sub>2</sub>. La solución se filtró a través de celita y se evaporó para proporcionar el compuesto del título de la etapa B (1,15 g, 17,07 mmol, 88%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,56 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,43 (t, *J* = 5,87 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 2,71 (t, *J* = 4,58 Hz, 4 H), 2,45 - 2,56 (m, 6 H), 2,04 (s, 3 H).

35 *Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida*

En un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (200 mg, 0,4 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina

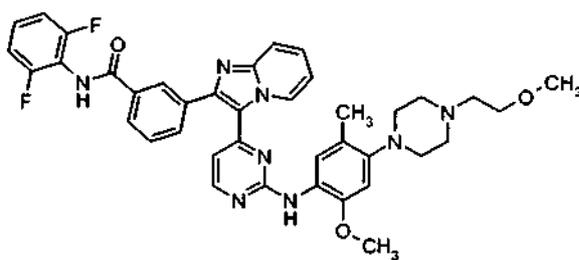
(99 mg, 0,36 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (180 mg, 0,95 mmol). Se añadieron 2 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (150 mg, 0,2 mmol, 56%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,43, 2,20 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 9,17 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,43 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,07 Hz, 2 H), 6,95 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,55 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 4,26 (c, *J* = 6,84 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,42 - 3,48 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,86 (t, *J* = 4,40 Hz, 4 H), 2,50 - 2,61 (m, 6 H), 2,14 (s, 3 H), 1,43 (t, *J* = 6,97 Hz, 3 H); MS (ESI): 749 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 242: *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida**



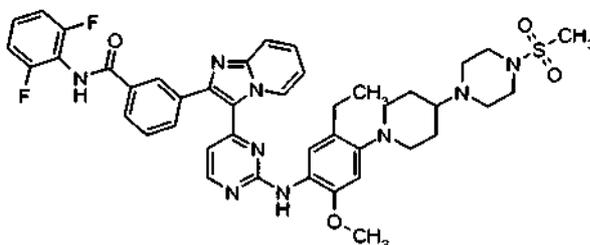
El un vial de 20 ml se pesaron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (200 mg, 0,4 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 241, etapa B) (102 mg, 0,37 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (185 mg, 0,98 mmol). Se añadieron 2 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 72 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (125 mg, 0,17 mmol, 47%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,70, 1,74 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,06 Hz, 2 H), 6,89 - 6,95 (m, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,53 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,43 (t, *J* = 5,77 Hz, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,83 (t, *J* = 4,40 Hz, 4 H), 2,47 - 2,58 (m, 6 H), 2,11 (s, 3 H); MS (ESI): 735 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 243: *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida**



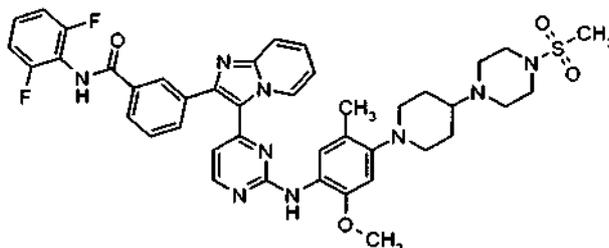
En un vial de 20 ml se pesaron 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (200 mg, 0,43 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metiloxi)etil]-1-piperazinil}anilina (Ejemplo 241, etapa B) (108 mg, 0,39 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (197 mg, 0,95 mmol). Se añadieron 2 ml de trifluoroetanol y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 h. Se añadieron 2 ml de amoníaco 2 N en MeOH. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en 3 ml de DCM. Se añadió 1 g de gel de sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y los sólidos preabsorbidos se purificaron por cromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (125 mg, 0,18 mmol, 46%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,23 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,07 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 9,16 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 2 H), 7,40 (tt, *J* = 8,43, 6,23 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 6,98 (t, *J* = 6,97 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,49 (d, *J* = 5,13 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,46 (t, *J* = 5,87 Hz, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,86 (t, *J* = 4,58 Hz, 4 H), 2,50 - 2,62 (m, 6 H), 2,14 (s, 3 H); MS (ESI): 705 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 244:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



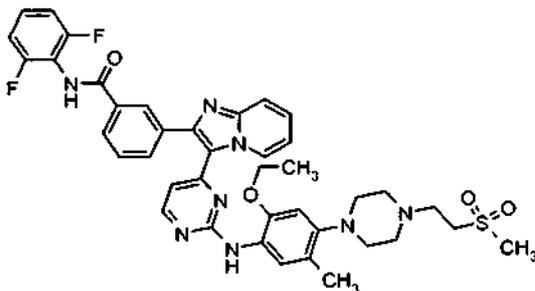
Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,050 g, 0,11 mmol), 5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 206, Etapa B) (0,043 g, 0,11 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (0,049 g, 0,26 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,031 g, 35%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,80 (s, 1 H), 9,36 (s a, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,26 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 2,11 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 8,80, 2,02 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,07 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 - 7,50 (m, 2 H), 7,30 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 6,91 - 7,00 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,58 (d, *J* = 5,22 Hz, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,08 - 3,15 (m, 4 H), 3,00 - 3,07 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H), 2,61 - 2,66 (m, 4 H), 2,56 (c, *J* = 7,51 Hz, 2 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 1,50 - 1,68 (m, 2 H), 1,11 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H). MS (M-H, ES-) 820.

**Ejemplo 245:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



Una mezcla de 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (0,050 g, 0,11 mmol), 5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}anilina (Ejemplo 236, Etapa B) (0,041 g, 0,11 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (0,049 g, 0,26 mmol) en *i*-PrOH (5 ml) se calentó en un microondas a 175 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (0,031 g, 35%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,24 (s, 1 H), 9,42 (s a, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,34 - 7,55 (m, 3 H), 7,17 - 7,29 (m, 2 H), 6,95 - 7,06 (m, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,05 - 3,17 (m, 6 H), 2,88 (s, 3 H), 2,59 - 2,73 (m, 6 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H). MS (M-H, ES-) 806.

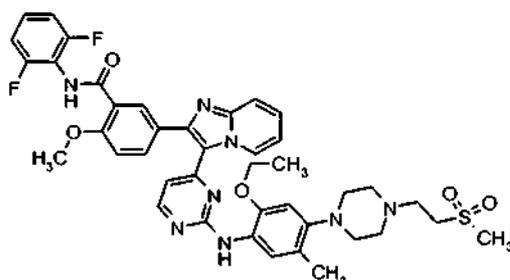
**Ejemplo 246:** *N*-(2,6-difluorofenil)-3-(3-[2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida



A 3-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)benzamida (Ejemplo Intermedio 1) (100 mg, 0,217 mmol) y (5-metil)-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil)amina (Ejemplo 248, Etapa B) (100 mg,

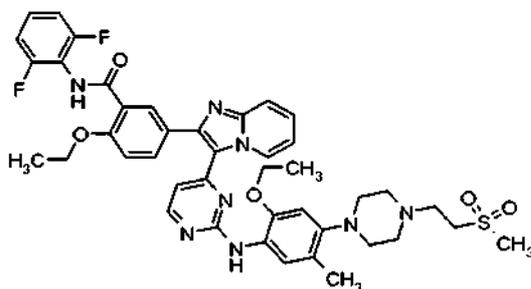
0,293 mmol) en trifluoroetanol (5 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0,526 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. A continuación la reacción se enfrió a ta y se añadió sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó sobre una columna ISCO de 12 g. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria. La espuma resultante se disolvió en DCM y se añadió éter para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,032 mmol, 15%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 9,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,60 - 7,51 (m, 2 H), 7,48 - 7,32 (m, 2 H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 6,95 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,03 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,36 - 3,24 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,86 - 2,79 (m, 4 H), 2,74 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,64 - 2,50 (m, 4 H), 2,10 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z* = 384 [M+2H]<sup>+</sup><sup>2</sup>.

**Ejemplo 247:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-(3-[2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida

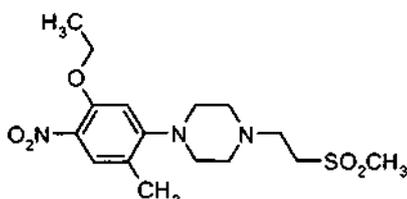


A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-*N*-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (200 mg, 0,407 mmol) y (5-metil-2-(etiloxi)-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil)amina (200 mg, 0,586 mmol) (Ejemplo 248, Etapa B) en trifluoroetanol (10 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (200 mg, 1,05 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. A continuación la reacción se enfrió a ta y se añadió sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó sobre una columna ISCO de 12 g. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria. La espuma resultante se disolvió en DCM y se añadió éter para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,125 mmol, 31%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,23 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,43 - 7,33 (m, 2 H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,92 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,03 (c, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,86 - 2,78 (m, 4 H), 2,74 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,63 - 2,50 (m, 4 H), 2,11 (s, 3H) 1,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z* = 398 [M+2H]<sup>+</sup><sup>2</sup>.

**Ejemplo 248:** *N*-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-[2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-[4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil]fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)benzamida

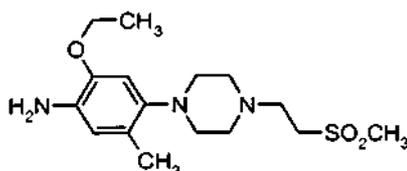


*Etapa A:* 1-[2-metil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina



Se disolvió 1-metil-2-fluoro-4-(etiloxi)-5-nitrobenzato (Ejemplo 215, etapa A) (5,74 g, 28,8 mmol) en DMSO (60 ml). Se añadieron  $K_2CO_3$  (11,9 g, 86,4 mmol) e hidrocloreto de 1-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (Ejemplo 148, etapa B) (9,85 g, 43,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se mantuvo la agitación durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y a continuación se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se vertió en  $H_2O$  y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $MgSO_4$ , se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título de la Etapa A (9,70 g, 26,1 mmol, 90%) en forma de un sólido de color naranja. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,11 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,16 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 6H), 2,72-2,62 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,44 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

Etapa B: 5-Metil-2-(etiloxi)-4-{4-(2-(metilsulfonil)etil)-1-piperazinil}anilina

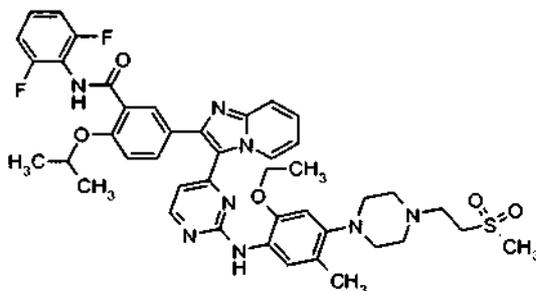


Se recogió 1-[2-metil-5-(etiloxi)-4-nitrofenil]-4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazina (9,7 g, 26 mmol) en EtOH (100 ml). Se añadió el catalizador, platino sulfurado al 5% sobre carbono (1,0 g). La reacción se puso a una presión de 1 atm de gas  $H_2$  y se mantuvo en agitación a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró sobre sílice al vacío. El producto se purificó en una columna ISCO de 120 g (DCM hasta 2% de  $(NH_3$  2 N en MeOH)) para obtener el compuesto del título de la Etapa B (1,9 g, 5,7 mmol, 22%) en forma de un aceite de color naranja pálido. Las fracciones mezcladas (producto y material de partida) se sometieron de nuevo a las condiciones anteriores para proporcionar una cantidad de producto adicional (5,2 g, 15 mmol, 58%). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,53 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,99 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,15 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,91 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,67-2,54 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

Etapa C: N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida

A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 6) (2,9 g, 5,7 mmol) y (5-metil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amina (2,0 g, 5,7 mmol) en trifluoroetanol (100 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (2,2 g, 11 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. A continuación la reacción se enfrió a ta y se añadió un exceso de NaOMe 0,5 M en MeOH. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se añadió sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó sobre una columna ISCO de 120 g. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria. La espuma resultante se disolvió en DCM y se añadió éter para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 3,1 mmol, 54% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 9,71 (s, 1 H), 9,33 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,23 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,73 - 7,70 (m, 1 H), 7,67 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,43 - 7,31 (m, 2 H), 7,23 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1 H), 7,16 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 6,92 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,56 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H), 4,23 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 4,04 (c,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 3,33 - 3,25 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,84 - 2,78 (m, 4 H), 2,74 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 2,63 - 2,46 (m, 4 H), 2,11 (s, 3H) 1,40 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H). MS (ESI)  $m/z = 811 [M+H]^+$ .

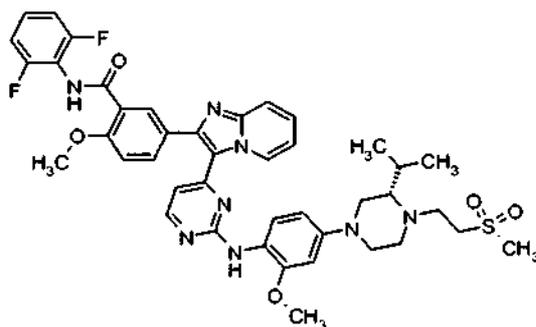
**Ejemplo 249: N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil}imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida**



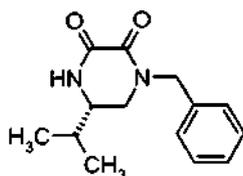
A 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-[(1-metiletil)oxi]benzamida (Ejemplo Intermedio 7) (200 mg, 0,385 mmol) y (5-metil-2-(etiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amina (Ejemplo 248, Etapa B) (200 mg, 0,586 mmol) en trifluoroetanol (10 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (200 mg, 1,05 mmol) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. A continuación la reacción se enfrió a ta y se añadió sílice. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el producto se purificó sobre una columna

ISCO de 12 g. Las fracciones deseadas se combinaron y se sometieron a evaporación rotatoria. La espuma resultante se disolvió en DCM y se añadió éter para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 0,133 mmol, 35%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1 H), 9,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,75 - 7,73 (m, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,46 - 7,34 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,91 - 4,81 (m, 1H), 4,08 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,39 - 3,28 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,88 - 2,81 (m, 4 H), 2,77 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,67 - 2,53 (m, 4 H), 2,13 (s, 3H) 1,39 (d, *J* = 5,8 Hz, 6 H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z* = 412 [M+2H]<sup>+</sup><sub>2</sub>.

**Ejemplo 250:** *N*-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-((3*S*)-3-(1-metiletil)-4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

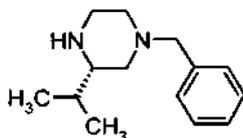


*Etapa A:* (5*S*)-5-(1-metiletil)-1-(fenilmetil)-2,3-piperazinadiona



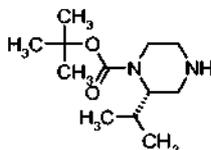
Se disolvió [(2*S*)-2-amino-3-metilbutil](fenilmetil)amina (Katritzky, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* 2002, 13, 933-938) (2,57 g, 13,4 mmol) en 100 ml de EtOH con agitación. Se añadió oxalato de dietilo (1,82 ml, 13,4 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 días y posteriormente se enfrió a ta. La mezcla se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa A (2,43 g, 9,87 mmol, 74%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,74 (s a, 1H), 7,38-7,24 (m, 5H), 4,54 (AB, δ<sub>VAB</sub> = 88,7 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 14,7 Hz, 2H), 3,48 (dd, *J* = 13,2, 4,2 Hz, 1H), 3,31 (dd, *J* = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

*Etapa B:* (3*S*)-3-(1-metiletil)-1-(fenilmetil)piperazina



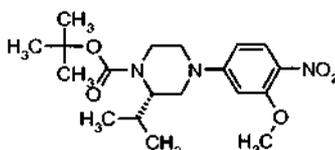
Se suspendió LAH (1,87 g, 49,3 mmol) en 60 ml de THF con agitación y se enfrió a 0 °C en una atmósfera inerte. Se disolvió (5*S*)-5-(1-metiletil)-1-(fenilmetil)-2,3-piperazinadiona (2,43 g, 9,87 mmol) en 50 ml de THF y se añadió gota a gota mediante un embudo de adición durante 20 min. El embudo se aclaró con una cantidad adicional de 10 ml de THF. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 días. La reacción se interrumpió mediante la adición secuencial cuidadosa de 1,9 ml de H<sub>2</sub>O, 1,9 ml de NaOH 1 N (ac.), y 5,7 ml de H<sub>2</sub>O. La suspensión se agitó durante 30 min y se filtró. Los sólidos se lavaron con DCM. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa B (1,68 g, 7,69 mmol, 78%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,33-7,18 (m, 5H), 3,40 (AB, Δ<sub>VAB</sub> = 34,5 Hz, *J*<sub>AB</sub> = 13,2 Hz, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,71-2,51 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,63 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

## Etapa C: (2S)-2-(1-metiletil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



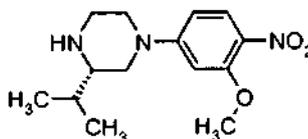
- Se disolvió (3S)-3-(1-metiletil)-1-(fenilmetil)piperazina (1,68 g, 7,69 mmol) en 75 ml de DCM con agitación. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (2,01 g, 9,21 mmol), y la reacción se agitó durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío.
- 5 La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto deseado, que se usó en la siguiente etapa. El compuesto se disolvió en 70 ml de EtOH con agitación. Se añadieron aproximadamente 10 gotas de ácido acético. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,409 g, 0,384 mmol), y la mezcla se puso a una presión de 1 atm de H<sub>2</sub> usando un globo. La reacción se agitó durante una noche, y posteriormente se filtró a través de celita, lavando con MeOH. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto
- 10 del título de la etapa C (1,58 g, 6,92 mmol, 90%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,65 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,88 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,72 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,48-2,33 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

## Etapa D: (2S)-2-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



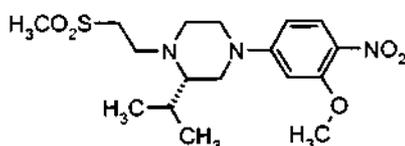
- 15 Se colocaron 4-fluoro-2-(metiloxi)-1-nitrobenceno (Ejemplo 22, etapa A) (0,429 g, 2,51 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,410 g, 2,97 mmol) en un matraz con 14 ml de DMSO y se agitó con una barra de agitación. Se disolvió (2S)-2-(1-metiletil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,521 g, 2,28 mmol) en 6,6 ml de THF y se añadió mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 8 días y se vertió en H<sub>2</sub>O y EtOAc. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron
- 20 sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa D (0,515 g, 1,36 mmol, 60%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,54 (dd, *J* = 9,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 1 H), 3,86 (s, 5 H), 3,60 - 3,75 (m, 1 H), 3,22 - 3,28 (m, 1 H), 3,06 (dd, *J* = 13,6, 3,7 Hz, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 1,79 - 1,92 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 0,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

## 25 Etapa E: (3S)-3-(1-metiletil)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina



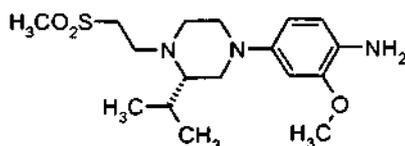
- Se disolvió (2S)-2-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,482 g, 1,27 mmol) en 20 ml de DCM con agitación. Se añadió TFA (4,0 ml, 52 mmol), y la reacción se agitó durante 4 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió lentamente con 40 ml de NaOH (ac.) 3 N. La mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O y DCM, y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
- 30 MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título de la etapa E (0,356 g, 1,27 mmol, 100%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,86 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 9,5, 2,6 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,77 - 3,86 (m, 2 H), 2,93 - 3,02 (m, 1 H), 2,82 (td, *J* = 11,9, 3,3 Hz, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 2 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H), 2,22 (s a, 1 H), 1,55 - 1,67 (m, 1 H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

## 35 Etapa F: (2S)-2-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-[2-(metilsulfonil)-etil]piperazina



Se disolvió (3S)-3-(1-metiletil)-1-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]piperazina (0,355 g, 1,27 mmol) en 15 ml de dioxano con agitación. Se añadió metil vinil sulfona (0,34 ml, 3,88 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a 60 °C durante 2,5 días. Se añadió una cantidad adicional de metil vinil sulfona (0,68 ml, 7,76 mmol), y se aumentó la temperatura a 90 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante una semana. La reacción se enfrió a ta y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título de la etapa F (0,383 g, 0,994 mmol, 78%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,77 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 3,66 (s a, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 3,28 - 3,39 (m, 1 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 3,00 - 3,13 (m, 2 H), 2,88 - 3,00 (m, 5 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 2,39 - 2,51 (m, 1 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 1,93 - 2,07 (m, 1 H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

10 **Etapa G:** 4-((3S)-3-(1-metiletil)-4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina



Se disolvió (2S)-2-(1-metiletil)-4-[3-(metiloxi)-4-nitrofenil]-1-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina (0,382 g, 0,991 mmol) en 15 ml de EtOH con agitación. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,105 g, 0,0987 mmol), y la reacción se puso a una presión de 1 atm de H<sub>2</sub> usando un globo. La reacción se agitó durante 8 h y se filtró a través de celita lavando con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título de la etapa G (0,349 g, 0,982 mmol, 99%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,25 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 4,17 (s a, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,28 - 3,39 (m, 1 H), 3,04 - 3,23 (m, 4 H), 2,98 (s, 3 H), 2,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 1 H), 2,48 - 2,58 (m, 1 H), 2,30 - 2,44 (m, 2 H), 2,16 - 2,25 (m, 1 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 0,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

20 **Etapa H:** N-(2,6-difluorofenil)-5-[3-(2-[[4-((3S)-3-(1-metiletil)-4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-2-(metiloxi)benzamida

Se disolvieron 5-[3-(2-cloro-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-N-(2,6-difluorofenil)-2-(metiloxi)benzamida (Ejemplo Intermedio 2) (0,241 g, 0,490 mmol) y 4-((3S)-3-(1-metiletil)-4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil)-2-(metiloxi)anilina (0,174 g, 0,489 mmol) en 5 ml de trifluoroetanol con agitación en un recipiente de presión. Se añadió cloruro de hidrógeno (0,49 ml, 4 N en dioxano, 2,0 mmol), y el recipiente se cerró herméticamente. La reacción se calentó a 80 °C durante 3 días y posteriormente se enfrió a ta. La reacción se vertió en 10 ml de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH y se concentró sobre gel de sílice. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida, y las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron al vacío. El material se trituró con éter dietílico, se filtró, y se lavó con éter dietílico. El sólido se recogió para proporcionar el compuesto del título (0,191 g, 0,236 mmol, 48%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 9,33 (s a, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 8,03 - 8,09 (m, 1 H), 7,70 - 7,78 (m, 1 H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,29 - 7,43 (m, 3 H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 2 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,43 - 6,52 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,30 - 3,41 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 2,68 - 2,85 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 2,22 - 2,30 (m, 1 H), 2,05 - 2,16 (m, 1 H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 0,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H). MS (M+H, ES+) 811.

35 **Ejemplos Biológicos**

A. Ensayo de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia a Tiempo Resuelto (TR-FRET) de IR y de IGF1R usando un péptido como fosfoceptor

Los ensayos de fosforilación del sustrato se llevaron a cabo como sigue a continuación:

• Fuente del péptido sustrato

40 El péptido sustrato biotinilado, SEC ID N° 1 (secuencia - Biotina-aminohehexil-AEEEEY\*MMMMAKKKK-NH<sub>2</sub>) se adquiere en QCB, Inc. (Hopkinton, MA). La pureza se determina por HPLC. La masa molecular calculada para el péptido es 2216 dalton. La fosforilación de la tirosina mediante IGF1R humano (hIGF1R) o IR humano (hIR) se produce como indica (Y\*) en la secuencia descrita del péptido. La muestra sólida del péptido se disuelve hasta aproximadamente 1 mM en DMSO, se alícuota, y se almacena a -20 °C hasta su uso. La concentración real de péptido se determina por análisis de aminoácidos.

• Fuente de enzima:

hIGF1R: Se purifica GST-rTEV-IGF-1R (957-1367) que contiene los restos de los aminoácidos 957-1367 de IGF1R humano (como lo anota el número de acceso NP\_000866 del Centro Nacional de Información sobre Biotecnología (NCBI)) a partir de un sistema de expresión de baculovirus en células Sf9 que usan cromatografía en columna de Glutación Sepharose 4FF seguido de cromatografía en columna de exclusión por tamaño Sephadex-200. Se

50

consigue una pureza enzimática de aproximadamente un 95%. Las muestras, en Tris-HCl 25 mM, NaCl 250 mM, glicerol al 5%, DTT 1 mM, y pH 7,5, se almacenan a -80 °C hasta su uso.

5 hIR: Se expresa y se purifica GST-rTEV-IR (979-1382) que contiene los restos de los aminoácidos 979-1382 de IR humano (como lo anota el número de acceso NP\_000199 del NCBI) mediante el mismo procedimiento que para hIGF1R. Se consigue una pureza enzimática de aproximadamente un 92%. Las muestras, en Tris-HCl 25 mM, NaCl 250 mM, glicerol al 5%, DTT 1 mM, y pH 7,5, se almacenan a -80 °C hasta su uso.

• Activación de hIGF1R y de hIR por autofosforilación:

10 hIGF1R: La activación de GST-rTEV-IGF-1R (957-1367) se consigue mediante una incubación de 4 minutos de hIGF1R (2,7 µM final) con ATP 2 mM en HEPES 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, y 0,1 mg/ml de BSA, a temperatura ambiente. La autofosforilación se detiene mediante la adición de EDTA (hasta 100 mM final). Las muestras alicuotadas se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenan a -80 °C hasta su uso.

15 hIR: La activación de GST-rTEV-IGF-1R (957-1367) se consigue mediante una incubación de 5 minutos de hIR (2,7 µM final) con ATP 2 mM en HEPES 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, y 0,1 mg/ml de BSA, a temperatura ambiente. La autofosforilación se detiene mediante la adición de EDTA (hasta 100 mM final). Las muestras alicuotadas se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenan a -80 °C hasta su uso.

• Ensayo de quinasas de hIGF1R o de hIR purificadas:

20 Los ensayos se realizan en placas para microtitulación de 384 pocillos (Greiner, N° de Catálogo 784076). El tampón de reacción (tampón de HEPES 50 mM, pH 7,5; MgCl<sub>2</sub> 10 mM; DTT 3 mM; CHAPS 1 mM; 0,1 mg/ml de BSA) para la fosforilación de los péptidos (volumen de 10 µl) contenía, en las concentraciones finales, sustrato de péptido biotinilado 500 nM; ATP 10 µM; y hIGF1R o hIR activadas y purificadas (0,5 nM). Algunos compuestos se ensayaron inicialmente frente a IGF1R en tampón sin DTT ni CHAPS. Los resultados obtenidos en estas condiciones son comparables con los resultados obtenidos en presencia de DTT y CHAPS. Los compuestos, titulados en DMSO, se evalúan a concentraciones que varían de 50 µM a 0,2 nM. Las concentraciones finales en el ensayo de DMSO no superan un 10%. No se observa ningún efecto en la actividad en relación a los controles sin DMSO para hIGF1R o IR con estas cantidades de DMSO. Las reacciones se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente y se detienen mediante la adición de 5 µl de EDTA (hasta 33 mM). Para la generación de la señal se necesita una adición adicional de 5 µl de reactivos para detección (para una concentración final 7 nM de Estreptavidina-APC (PerkinElmer #CR130-150), anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina marcado con Europio 1 nM (PerkinElmer #AD0067), añadido en tampón de reacción (sin DTT). Después de 30 minutos, la señal se lee en un generador de imágenes para microplacas PerkinElmer Viewlux o en un fluorómetro Wallac Victor.

25 Los datos para las respuestas de la concentración del compuesto se representaron como un % de Inhibición, calculado con la fórmula de reducción de datos  $100 * (1 - [(U1 - C2) / (C1 - C2)])$ , frente a la concentración del compuesto, en la que

U es el valor desconocido,

35 C1 es el valor medio del control obtenido para DMSO solo, y

C2 es el valor medio del control obtenido para las reacciones detenidas con EDTA a t = 0. Los datos se ajustaron a la curva descrita mediante:

$y = (V_{\text{máx}} * x) / (K + x)$  en la que

40 V<sub>máx</sub> es la asíntota superior y

K es el valor de Cl<sub>50</sub>.

Los resultados para cada compuesto ensayado se registraron como pCl<sub>50</sub> calculado como sigue a continuación:

$pCl_{50} = -\text{Log}_{10}(K)$ .

Los resultados se indican en la siguiente Tabla 1. En la Tabla 1:

45 "+" indica que no hay ninguna medida del valor medio de pCl<sub>50</sub> mayor que 6 frente a la quinasa ensayada  
 "++" indica al menos una medida del valor medio de pCl<sub>50</sub> mayor que 6 frente a la quinasa ensayada pero ninguna medida del valor medio de pCl<sub>50</sub> mayor que 7; y  
 "+++" indica al menos una medida del valor medio de pCl<sub>50</sub> mayor que 7 frente a la quinasa ensayada.

**Tabla 1 - Resultados de la Actividad de las Enzimas IGF-1R e IR**

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR	Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR	Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
1	+++	+++	17	+++	+++	33	+++	+++
2	+++	+++	18	+++	+++	34	+++	+++
3	+++	+++	19	+++	+++	35	+++	+++
4	+++	+++	20	+++	+++	36	+++	+++
5	+++	+++	21	+++	+++	37	+++	+++
6	+++	+++	22	+++	+++	38	+++	+++
7	+++	+++	23	+++	+++	39	+++	+++
8	+++	+++	24	+++	+++	40	+++	+++
9	+++	+++	25	+++	+++	41	+++	+++
10	+++	+++	26	+++	+++	42	+++	+++
11	+++	+++	27	+++	+++	43	+++	+++
12	+++	+++	28	+++	+++	44	+++	+++
13	+++	+++	29	+++	+++	45	+++	+++
14	+++	+++	30	+++	+++	46	+++	+++
15	+++	+++	31	+++	+++	47	+++	+++
16	+++	+++	32	+++	+++	48	+++	+++

ES 2 400 619 T3

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
49	+++	+++
50	+++	+++
51	+++	+++
52	+++	+++
53	+++	+++
54	+++	+++
55	+++	+++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	+++	+++
60	+++	+++
61	+++	+++
62	+++	+++
63	+++	+++
64	+++	+++
65	+++	+++
66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	+++
69	+++	+++
70	+++	+++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	+++
74	+++	+++
75	+++	+++
76	+++	+++
77	+++	+++
78	+++	+++
79	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
80	+++	+++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	+++
85	+++	+++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	+++
91	+++	+++
92	+++	+++
93	+++	+++
94	+++	+++
95	+++	+++
96	+++	+++
97	+++	+++
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+++	+++
104	+++	+++
105	+++	+++
106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
111	+++	+++
12	+++	+++
113	+++	+++
114	+++	+++
115	+++	+++
116	+++	+++
117	+++	+++
118	+++	+++
119	+++	+++
120	+++	+++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	+++	+++
124	+++	+++
125	+++	+++
126	+++	+++
127	+++	+++
128	+++	+++
129	+++	+++
130	+++	+++
131	+++	+++
132	+++	+++
133	+++	+++
134	+++	+++
135	+++	+++
136	+++	+++
137	+++	+++
138	+++	+++
139	+++	+++
140	+++	+++
141	+++	+++

ES 2 400 619 T3

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
142	+++	+++
143	+++	+++
144	+++	+++
145	+++	+++
146	+++	+++
147	+++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	+++	+++
151	+++	+++
152	+++	+++
153	+++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	+++
167	+++	+++
168	+++	+++
169	+++	+++
170	+++	+++
171	+++	+++
172	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	+++	+++
177	+++	+++
178	+++	+++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+++	+++
182	+++	+++
183	+++	+++
184	+++	+++
185	+++	+++
186	++	++
187	+++	+++
188	+++	+++
189	+++	+++
190	+++	+++
191	+++	+++
192	+++	+++
193	+++	+++
194	+++	+++
195	+++	+++
196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	+++
202	+++	+++
203	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
204	+++	+++
205	++	++
206	++	++
207	+++	+++
208	++	++
209	++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	+++	+++
213	+++	+++
214	++	+++
215	++	++
216	+++	+++
217	++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+++	+++
226	+++	+++
227	+++	+++
228	+++	+++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	+++	+++
233	+++	+++
234	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
235	+++	+++
236	+++	+++
237	+++	+++
238	+++	+++
239	+++	+++
240	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
241	+++	+++
242	+++	+++
243	+++	+++
244	+++	+++
245	+++	+++
246	+++	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub> IGF-1R	pCl <sub>50</sub> IR
247	+++	+++
248	+++	+++
249	++	+++
250	+++	+++

B. Ensayo de las Enzimas EGRF y ErbB2:

5 Los compuestos de la invención se ensayaron para la actividad inhibidora de proteína tirosina quinasa EGFR y ErbB-2 en ensayos de fosforilación de sustrato usando enzimas purificadas a partir de un sistema de expresión de baculovirus. La producción del reactivo se realizó fundamentalmente como se describe en Brignola, P.S., y col., (2002) J. Biol. Chem. 277(2): 1576-1585.

10 El procedimiento mide la capacidad de la enzima aislada para catalizar la transferencia de gamma-fosfato a partir de ATP sobre el resto de tirosina de un péptido sintético biotinilado con la referencia "Péptido C" en Brignola, P.S., y col., (2002) J. Biol. Chem. 277(2): 1576-1585. El grado de extensión de fosforilación de tirosina se midió usando un anticuerpo anti-fosfotirosina, y se cuantificó mediante fluorescencia homogénea a tiempo resuelto (HTRF).

15 Las reacciones se realizaron en placas negras de fondo plano de poliestireno de 384 pocillos en un volumen final de 10 µl. Los ensayos se llevaron a cabo añadiendo 5 µl de cada una de las siguientes soluciones de mezcla de sustrato y de mezcla de enzima; la Mezcla de Sustrato, concentración final en la placa, contenía ácido 3-[N-morfolino]propanosulfónico 50 mM (MOPS) (pH 7,5), MnCl<sub>2</sub> 2 mM, ATP 20 µM, Tween-20 al 0,01%, 0,1 mg/ml (BSA), sustrato de péptido 0,8 µM, y ditiotretol 1 mM. La mezcla de enzima contenía MOPS 50 mM (pH 7,5); Tween-20 al 0,01%; 0,1 mg/ml de BSA, y EGFR 0,5 nM o ErbB2 3 nM.

20 Para cuantificar las potencias de los compuestos, se añadió la mezcla de enzima a las placas del compuesto y las placas se incubaron a 20 °C durante 1 hora. Las reacciones se iniciaron a continuación mediante la adición de la mezcla de sustrato. Se dejó que transcurrieran las reacciones durante 90 minutos a 20 °C. A continuación se finalizaron las reacciones mediante la adición de 5 µl de EDTA 150 mM a cada pocillo. Se añadieron 5 µl/pocillo de mezcla de detección de HTRF a las placas de ensayo. Las concentraciones finales de los reactivos de detección fueron: HEPES 100 mM (pH 7,5), 0,1 mg/ml de BSA, alofococianina marcada con estreptoavidina 15 nM (PerkinElmer), y anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio 1 nM (PerkinElmer). Las placas de ensayo no se cerraron herméticamente y se hizo el recuento en un Contador Viewlux (PerkinElmer).

25 Los compuestos en análisis se disolvieron en Me<sub>2</sub>SO hasta 1,0 mM y se realizó una dilución seriada 1 a 3 con Me<sub>2</sub>SO a través de once diluciones. Se transfirieron 0,1 µl de cada concentración al pocillo correspondiente de la placa de ensayo. Esto crea una concentración final del compuesto que varía de 0,00017 a 10 µM.

30 Los datos de las respuestas a la dosis se representaron como un % de Inhibición calculado con la fórmula de reducción de datos  $100 \cdot (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$  frente a la concentración del compuesto, en la que U es el valor desconocido, C1 es el valor medio del control obtenido para DMSO al 1%, y C2 es el valor medio del control obtenido para EDTA 0,035 M. Los datos se ajustaron con una curva descrita por:

$$y = A + \frac{B - A}{1 + [10x / 10c]D}$$

35 en la que A es la concentración [M] de la y mínima, B la concentración [M] de la y máxima, D es el factor de la pendiente, y x es el log<sub>10</sub> del compuesto. Los resultados para cada compuesto se registraron como pCl<sub>50</sub>, calculados como sigue a continuación:

$$pCl_{50} = - \text{Log}_{10} (K).$$

Muchos de los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1-250 se procesaron en el ensayo que se ha descrito y los resultados se indican en la siguiente Tabla 2. En la siguiente tabla:

"+" indica que no hay ninguna medida del valor de pCl<sub>50</sub> mayor que 6 frente a ErbB2 o a EGFR;  
 "++" indica al menos una medida del valor de pCl<sub>50</sub> mayor que 6 frente a ErbB2 o a EGFR pero ninguna medida del valor de pCl<sub>50</sub> mayor que 7; y  
 "+++" indica al menos una medida del valor de pCl<sub>50</sub> mayor que 7 frente a ErbB2 o a EGFR.

5

**Tabla 2 - Resultados de la Actividad de las Enzimas EGFR y ErbB2**

Ejemplo	pCl <sub>50</sub>						
1	+	33	+++	65	+	97	+++
2	+	34	+++	66	+	98	+
3	+	35	+++	67	+++	99	+++
4	+	36	+++	68	+++	100	+++
5	++	37	+++	69	+	101	+++
6	+++	38	+++	70	+++	102	+
7	+++	39	+++	71	+++	103	+
8	++	40	+++	72	++	104	+++
9	+++	41	+++	73	++	105	+
10	++	42	+++	74	+++	106	+++
11	+++	43	+++	75	+++	107	+
12	+++	44	++	76	+++	108	+++
13	+++	45	++	77	+++	109	+
14	+++	46	+++	78	+++	110	+++
15	+++	47	+++	79	+++	111	+++
16	+++	48	+++	80	+++	112	+++
17	+++	49	+++	81	+	113	+++
18	+++	50	+++	82	+++	114	+++
19	+++	51	+++	83	+++	115	+++
20	+++	52	+++	84	+	116	+++
21	++	53	+++	85	+++	117	+++
22	+++	54	+++	86	+++	118	+++
23	+	55	+	87	+++	119	+++
24	+++	56	+	88	+	120	+++
25	+	57	+++	89	+++	121	+++
26	+	58	+++	90	+++	122	+
27	+++	59	+++	91	+++	123	+++
28	+	60	+++	92	+++	124	+
29	+++	61	++	93	+++	125	+++
30	++	62	+++	94	+++	126	+
31	+	63	+	95	+++	127	+
32	+++	64	+++	96	+	128	+++

ES 2 400 619 T3

Ejemplo	pCl <sub>50</sub>
129	+++
130	+
131	+
132	+++
133	+
134	+
135	+
136	+++
137	+
138	+++
139	+++
140	+
141	+++
142	+
143	+
144	+
145	+++
146	+++
147	+
148	+++
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+++
154	+
155	+++
156	+
157	++
158	+
159	+++
160	+

Ejemplo	pCl <sub>50</sub>
161	+
162	+++
163	+
164	+
165	+++
166	+++
167	+
168	+
169	+++
170	+++
171	+++
172	++
173	+++
174	++
175	+++
176	++
177	+
178	+
179	+
180	+++
181	+
182	+
183	+++
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub>
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+++
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	++
222	+
223	+
224	++

Ejemplo	pCl <sub>50</sub>
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	++
232	+
233	+
234	++
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+
248	+
249	+
250	+

C. Inhibición de la Proliferación Celular

La proliferación celular se midió mediante CellTiter-Glo (mide el nivel de ATP celular como sustituto para el número total de células) o bien mediante un analizador InCell (hace un recuento del número de núcleos como medida del número de células). Para el ensayo con CellTiter-Glo, las líneas celulares con crecimiento exponencial de orígenes

5 tumorales diferentes se cultivaron en medios apropiados que contenían suero bovino fetal al 10% a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5%, y se sembraron a baja densidad (menos de 2000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos. Veinticuatro horas después de la siembra, las células se trataron con diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo que variaban de 30 uM a 1,5 nM. Se dejaron varios pocillos sin tratar como control. Setenta y dos horas después del tratamiento, se determinaron los números de células usando 50-100 ul por pocillo de CellTiter-Glo (Promega #G7573). Las placas se incubaron a 37 °C durante 30 minutos y se leyó la señal de quimioluminiscencia en un lector Victor V o Envision 2100. El porcentaje de inhibición del crecimiento celular se expresó como el porcentaje de proliferación en relación al 100% de proliferación (control). La concentración del compuesto de ensayo que inhibió el crecimiento celular en un 50% (CI<sub>50</sub>) se determinó mediante un ajuste de 4 parámetros de los datos usando XLfit (no se restó el valor de ningún control celular a todas las muestras para el fondo). Los resultados se indican en la Tabla 3A. En la Tabla 3A:

+ indica una medida del valor de CI<sub>50</sub> mayor de 1000 nM;  
 ++ indica una medida del valor de CI<sub>50</sub> de 250-1000 nM; y  
 +++ indica una medida del valor de CI<sub>50</sub> menor de 250 nM.

15

**Tabla 3A - Resultados del Ensayo CellTiter-Glo**

Ejemplo	COLO205 (colon) CI <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) CI <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	COLO205 (colon) CI <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) CI <sub>50</sub> (nM)
1	+++		15	+++	
2	++		16	++	
3	++		17	++	
4	++		18	++	
5	+		20	+++	
11	++		22	++	+++

ES 2 400 619 T3

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
23	+++	
24	++	
25	++	
26	++	
27	+	
30	++	
31	++	
32	++	
33	++	
34	++	
35	++	
36	++	
37	++	
38	++	
39	+	
40	++	
41	++	++
42	+	+
43	++	
44	++	
45	++	
46	+	
47	++	
48	++	++
49	++	++
50	++	
51	++	++
52	++	++
53	++	
54	+	+

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
55	+	+
56	+	++
57	++	+++
58	++	+++
59	++	+++
60	++	++
61	++	+++
62	++	
63	++	+++
64	++	+++
65	++	+++
66	++	+++
67	++	++
68	++	++
69	++	
70	++	+++
71	++	
72	++	
73	++	
74	+++	
75	++	
76	++	
77	++	
78	+++	
79	+++	
80	+++	
81	+++	
82	+++	
83	++	
84	+++	

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
85	++	
86	++	
87	++	+++
88	+	+++
89	+++	
90	++	
91	++	
92	+++	
93	++	
94	+	
95	+	++
96	+	++
97	++	++
98	++	++
99	+++	+++
100	++	++
101	++	+++
102	++	+++
103	++	+++
104	++	
105	+++	
106	++	
107	++	
109	+++	
110	++	+++
111	++	+++
12	++	+++
113	+	++
114	++	+++
115	++	+++

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
116	++	++
117	+	++
118	++	++
119	++	+++
120	++	+++
121	++	+++
122	+++	
123	++	++
124	+	+++
125	++	
126	++	
127	++	
128	++	
129	++	
130	++	
131	+++	
132	++	
133	++	
134	++	
135	++	
136	++	
137	++	+++
138	++	+++
139	++	
140	++	
141	++	
142	++	
143	++	+++
144	+++	+++
145	++	

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
146	++	
147	+	
148	+++	+++
149	+++	+++
150	+++	+++
151	++	+++
152	++	+++
153	++	++
154	++	+++
155	++	+++
156	++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	++	+++
160	++	+++
161	++	+++
162	++	+++
163	++	+++
164	+++	+++
165	++	+++
166	++	++
167	+	+
168	++	+++
169	++	
170	++	
171	++	++
172	++	+++
173	++	++
174	++	+++
175	++	

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
176	++	+++
177	++	+++
178	++	+++
179	++	
180	++	+++
181	++	+++
182	+++	+++
183	++	
184	+++	+++
185	+++	+++
186	+++	+++
188	+	++
189	+	++
190	++	++
191	+	+
192	++	++
193	+	+++
194	++	++
195	++	++
196	++	+++
197	++	+++
198	++	+++
199	++	+++
200	+++	+++
201	++	+++
202	++	+++
203	+++	+++
204	+++	+++
205	+++	+++
206	+++	+++

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
207	+++	+++
208	+++	+++
209	+++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	+++	+++
213	+++	+++
214	+++	+++
215	+++	+++
216	++	+++
217	+++	+++
218	++	+++
219	+++	+++
220	++	+++
221	++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	++	+++
225	+++	+++
226	+++	+++
227	+++	+++
228	+++	+++

Ejemplo	COLO205 (colon) Cl <sub>50</sub> (nM)	NCI-H929 (mieloma múltiple) Cl <sub>50</sub> (nM)
229	+++	+++
230	+++	+++
231		+++
232	+++	+++
233	++	+++
234	++	+++
235	+++	+++
236	+++	+++
237	+++	+++
238	++	+++
239	++	+++
240	++	++
241	++	+++
242	++	+++
243	++	+++
244	++	++
245	++	+++
246	+++	+++
247	+++	+++
248	+++	+++
249	+++	+++
250	++	+++

5 Para el ensayo del Analizador InCell, se cultivaron diversas líneas celulares de diferentes orígenes tumorales hasta una confluencia de un 70-80% en medios de cultivo apropiados que contenían suero bovino fetal al 10% a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5%. En el día -1, se sembraron las células a 2 densidades en placas de 384 pocillos y se incubaron a 37 °C durante una noche. Se prepararon con antelación placas del compuesto de reserva que contenían dimetilsulfóxido (DMSO) solo y un intervalo de dosis con una disminución semilogarítmica de 9 puntos del compuesto del Ejemplo 22 en DMSO. Las placas del compuesto se almacenaron a -80 °C y cada placa se descongeló solamente una vez y se usó. En el día 0, las placas del ensayo principal recibieron el compuesto o DMSO mediante un sistema sónico de administración (ECHO). La concentración final más elevada de compuesto del intervalo de dosis en las placas de cultivo fue 10 µM. Estas placas se cultivaron a 37 °C durante 3 días. Un conjunto paralelo de placas de líneas celulares, que no recibieron el compuesto, se procesaron y se leyeron en el día 0 para proporcionar un T = 0 (tiempo cero). En el día 3, las placas tratadas con el compuesto se tiñeron y se fijaron para medir la proliferación, la apoptosis y el índice mitótico usando un analizador InCell 1000. Se usó una tinción nuclear para identificar las células en los pocillos. Mediante el recuento del número de núcleos, se calculó el índice de proliferación de los grupos tratados con el compuesto como un porcentaje en relación al control de DMSO, que se fijó en un 100%. Los valores de Cl<sub>50</sub> se calcularon usando el modelo 205 en ExcelFit. Los resultados se indican en la Tabla 3B. En la Tabla 3B:

+ indica una medida del valor de Cl<sub>50</sub> mayor de 5 µM;

++ indica una medida del valor de Cl<sub>50</sub> de 1 - 5 µM; y

+++ indica una medida del valor de  $CI_{50}$  menor de 1  $\mu M$ .**Tabla 3B - Resultados del Ensayo con el Analizador InCell para el Compuesto del Ejemplo N° 22**

Línea Celular	Tipo de Tumor	$CI_{50}$ Media ( $\mu M$ )	Línea Celular	Tipo de Tumor	$CI_{50}$ Media ( $\mu M$ )
RWPE-1	Próstata	+++	MiaPaCa	Páncreas	+++
SW48	Colon	+++	HPAC	Páncreas	+++
HT-29	Colon	+++	RPMI8226	Mieloma	+++
GDM-1	AML	+++	SK-N-FI	Neuroblastoma	+++
NCI-H630	Recto	+++	AsPC-1	Páncreas	+++
BE(2)C	Cerebro	+++	NCI-H358	Pulmón	+++
LS1034	Colon	+++	SW403	Colon	+++
SJRH30	Sarcoma - rabdomiosarcoma	+++	SaOS-2	Sarcoma	+++
SW1463	Recto	+++	TE381,T	Sarcoma - rabdomiosarcoma	+++
MCF7	Mama	+++	A673	Sarcoma	+++
BFTC-905	Vejiga	+++		sin especificar	
RD-ES	Sarcoma	+++	HCC38	Mama	++
NCI-H526	Pulmón	+++	NCI-H460	Pulmón	++
CHP-212	Neuroblastoma	+++	NCI-H209	Pulmón	++
SW954	Vulva	+++	SR	Linfoma - inmunoblástico de células grandes	++
IGROV1	Ovarios	+++	OVCAR-8	Ovarios	++
CML-T1	CML en fase blástica	+++	RPMI2650	H y N	++
OVCAR-5	Ovarios	+++	MOLT-16	Leucemia linfoblástica aguda	++
A2780	Ovarios	+++	G-402	Riñón	++
NCI-H716	Colon	+++	T-47D	Mama	++
HOS	Sarcoma	+++	CHL-1	Piel	++
Capan-1	Páncreas	+++	SK-N-DZ	Neuroblastoma	++
A-431	Piel	+++	NCI-H82	Pulmón	++
MC-IXC	Neuroblastoma	+++	RL	Linfoma - no Hodgkin	++
JEG-3	Placenta	+++	CGTH-W-1	Tiroides	++
MT-3	Mama	+++	Raji	Linfoma - Burkitt	++
SW1417	Colon	+++	Hut78	Linfoma - linfocitos T cutáneos	++
SCC-25	H y N	+++	NCI-H727	Pulmón	++
HT-1080	Sarcoma - fibrosarcoma	+++	SW579	Tiroides	++
NCI-H322	Pulmón	+++	BeWo	Placenta	++
NCI-N87	Estómago	+++	GCT	Sarcoma	++
SW962	Vulva	+++			
MCF10a	Mama (Normal)	+++			
T0175,T	Piel	++			

(continuación)

Línea Celular	Tipo de Tumor	Cl <sub>50</sub> Media (μM)
G-401	Riñón	++
J.RT3-T3,5	Leucemia linfoblástica aguda	++
BC-3	Linfoma - células B sin especificar	++
BC-2	Linfoma - células B	++
TK-10	Riñón	++
MC-CAR	#N/A	++
NCI-H520	Pulmón	++
EKVX	Pulmón	++
HCC1954	Mama	++
Hep3B	Hígado	++
BT474	Mama	++
SK-BR-3	Mama	++
786-0	Riñón	++
NCI-H522	Pulmón	++
Caki-2	Riñón	++
NCI-H292	Pulmón	++
A427	Pulmón	++
SW872	Sarcoma	++
JAR	Placenta	++
ES-2	Ovarios	++
SK-N-AS	Neuroblastoma	++
SF-268	Glioma	++
639-V	Vejiga	++
769-P	Riñón	++
SH-4	Piel	++
U-20S	Sarcoma	++
C-4II	Cuello del útero	++
C-33A	Cuello del útero	++
BC-1	Linfoma - células B sin especificar	++
HMCB	Piel	++
RPMI6666	Linfoma -Hodgkin	++
MDA-MB-453	Mama	++

Línea Celular	Tipo de Tumor	Cl <sub>50</sub> Media (μM)
MDA-MB-435	Mama (Melanoma)	++
NCI-H69	Pulmón	++
HCC-2998	Colon	++
SHP-77	Pulmón	++
HCC1395	Mama	++
CCF-STTG1	Glioma	++
C3A	Hígado	++
NCI-H661	Pulmón	++
DB	Linfoma - difuso de células B grandes	++
SCaBER	Vejiga	++
CAL-54	Riñón	++
BPH1	Próstata	++
SK-LMS-1	Sarcoma	++
MX-1	Mama	++
Capan-2	Páncreas	++
HepG2	Hígado	++
A375	Piel	++
SCC-4	H y N	++
BV-173	CML en fase blástica	++
KLE	Útero	++
MDA-MB-231	Mama	++
CAOV-3	Ovarios	++
CRO-AP2	Linfoma - células B sin especificar	++
THP-1	AML	++
NALM-1	CML en fase blástica	++
KPL-1	Mama	++
SW480	Colon	++
FaDu	H y N	++
SNU-423	Hígado	++
U266B1	Mieloma	++
D283Med	Meduloblastoma	++
CAL-62	Tiroides	++

(continuación)

Línea Celular	Tipo de Tumor	Cl <sub>50</sub> Media (μM)
ACHN	Riñón	++
647-V	Vejiga	++
SW1990	Páncreas	++
SW1088	Glioma	++
KHOS-240S	Sarcoma	++
U251	Glioma	++
M14	Piel	++
SNU-475	Hígado	++
LS174T	Colon	++
HN5	H&N	++
NCI-H747	Colon	++
OVCAR-4	Ovarios	++
RL95-2	Útero	++
C-4I	Cuello del útero	++
A204	Sarcoma - rabdomiosarcoma	++
NCI/ADR-RES	Mama	++
SNU-387	Hígado	++
HCC1143	Mama	++
SNU-182	Hígado	++
SK-UT-1	Sarcoma	++
Si Ha	Cuello del útero	++
SW756	Cuello del útero	++
HCC70	Mama	++
SN12C	Riñón	++
C32TG	Piel	++
EFM-19	Mama	++
MDA-MB-175-VII	Mama	++
DU4475	Mama	++
SW780	Vejiga	+
SNU-16	Estómago	+
U-138MG	Glioma	+
BHT-101	Tiroides	+
DoTc2-4510	Cuello del útero	+
SCC-9	H y N	+
SNU-449	Hígado	+
NCI-H146	Pulmón	+

Línea Celular	Tipo de Tumor	Cl <sub>50</sub> Media (μM)
BT-20	Mama	++
A101D	Piel	++
Detroit562	H y N	++
AN3CA	Útero	++
HEC-1-B	Útero	++
MDA-MB-468	Mama	++
UO-31	Riñón	++
A172	Glioma	++
SW620	Colon	++
UACC-62	Piel	++
ST486	Linfoma - Burkitt	++
UACC-257	Piel	++
SCLC-3	Pulmón	++
Detroit 562	H y N	++
J82	Vejiga	++
DK-MG	Glioma	++
A-498	Riñón	++
SKO-007	Mieloma	++
RXF393	Riñón	++
MV-4-11	Leucemia aguda de linaje ambiguo	++
SK-MEL-28	Piel	++
SNU-398	Hígado	++
MJ	Linfoma -linfocitos T cutáneos	++
AGS	Estómago	++
A7	Piel	++
HOP-92	Pulmón	++
ARH-77	Mieloma - células plasmáticas	++
5637	Vejiga	+
CESS	AML	+
HT-3	Cuello del útero	+
SCC-12	H y N	+
HS746T	Estómago	+
Caki-1	Riñón	+
COLO-704	Ovarios	+
HPAFII	Páncreas	+
Colo-829	Piel	+
HEC-1-A	Útero	+

(continuación)

Línea Celular	Tipo de Tumor	CI <sub>50</sub> Media (μM)	Línea Celular	Tipo de Tumor	CI <sub>50</sub> Media (μM)
SCC-13	H y N	+	HT1197	Vejiga	+
K-562	CML	+	NCI-H596	Pulmón	+
MALME-3M	Piel	+	HOP-62	Pulmón	+
SW982	Sarcoma	+	T24	Vejiga	+
NCI-H660	Próstata	+	Cal27	H y N	+
H4	Glioma	+	KATOIII	Estómago	+
SNB-19	Glioma	+	SNU-1	Estómago	+
LOX IMVI	Piel	+	HuP-T4	Páncreas	+
UM-UC-3	Vejiga	+	DBTRG-05MG	Glioma	+
SW684	Sarcoma	+	SW1783	Glioma	+
CRO-AP5	Linfoma - células B sin especificar	+	OVCAR-3	Ovarios	+
SW1353	Sarcoma	+	HEL-92,1,7	Eritroleucemia	+
SW948	Colon	+	SF-295	glioma	+
SF-539	Glioma	+	SCC-15	H y N	+
HCC2157	Mama	+	SK-MEL-1	Piel	+
SNB-75	Glioma	+	CEM/C1	Leucemia linfoblástica aguda	+
KM12	Colon	+	WM115	Piel	+
MES-SA	Sarcoma	+	U-87MG	Glioma	+
SK-MEL-3	Piel	+	EM-2	CML en fase blástica	+
SW837	Colon	+	SK-NEP-1	Riñón	+
SW1116	Colon	+	NCI-H1395	Pulmón	+
YAPC	Páncreas	+	NCI-H2087	Pulmón	+
ML-2	AML	+	BxPC-3	Páncreas	+
SK-OV-3	Ovarios	+	Y79	Ojos	+
HT1376	Vejiga	+	SNU-5	Estómago	+
HCC1937	Mama	+	OV-90	Ovarios	+
HCC2218	Mama	+	NCI-H295R	Cuello del útero	+
UACC-812	Mama	+	RD	Sarcoma - rhabdomyosarcoma	+
ZR-75-1	Mama	+			
HeLa	Cuello del útero	+			

**D. Autofosforilación Celular de IGF-1R y de IR (DELFIA)**

5 Se sembraron células NIH-3T3 que sobreexpresan IGF-1R o IR humano en placas de 96 pocillos (10000 células/pocillo) en medios de cultivo que contenían suero bovino fetal al 10% y se incubaron a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5%. Veinticuatro horas después de la siembra, las células se trataron con diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo que variaban de 30 μM a 1,5 nM. Dos horas después de la adición del compuesto, las células se estimularon con IGF-1 humano (30 ng/ml) o bien con insulina humana (3 μg/ml) durante 15 minutos. Los lisados celulares se analizan para receptores fosforilados usando un fluoroinmunoensayo

de lantánido potenciado por disociación (DELFLIA) con anticuerpos de captura anti-IGF-1R (MAB391, R&D Systems, Minneapolis, MN) o anti-IRh (sc-711, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) y anticuerpos anti-pTyr marcados con europio (Eu-N1 PT66, Perkin Elmer, Waltham, MA) para la detección. La señal de la fluorescencia de las células tratadas con los compuestos se expresó como un porcentaje en relación al 100% de estimulación (señal estimulada por IGF-1 o por insulina). La concentración del compuesto de ensayo que inhibió la fosforilación del receptor inducida por ligandos en un 50% (Cl<sub>50</sub>) se determinó mediante un ajuste de 4 parámetros de los datos usando XLfit, (no se restó el valor de ningún control celular a todas las muestras para el fondo). Los resultados se indican en la Tabla 4. En la tabla 4:

- + indica una medida del valor de Cl<sub>50</sub> mayor de 500 nM;
- ++ indica una medida del valor de Cl<sub>50</sub> de 100-500 nM;
- +++ indica una medida del valor de Cl<sub>50</sub> menor de 100.

**Tabla 4 - Resultados del Ensayo de Autofosforilación Celular de IGF-1R y de IR**

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
1	+++	++	30	++		57	+++	+++
2	+	+	31	+++		58	+++	+++
3	++		32	+	+	59	+++	+++
4	+++	+++	33	+++	++	60	+++	+++
5	+++	+++	34	+++	++	61	+++	+++
6	++	+	35	++	++	62	+++	+++
7	+++	+	36	+++	+++	63	+++	+++
8	+++	++	37	+++	+++	64	++	+++
9	++		38	+++		65	+++	+++
10	++		39	+++	++	66	+++	+++
11	++	++	40	+++	++	67	+++	++
12	++		41	+++	++	68	++	++
13	+++		42	+++	+	69	+++	+++
14	+		43	+++	++	70	+++	+++
15	++	+	44	+++	++	71	+++	
16	+++	+++	45	+++	++	72	+++	+++
17	++	+	46	++	++	73	+++	++
18	+++	++	47	+++	++	74	+++	
20	++		48	+++	++	75	+++	
22	+++	+++	49	++	+++	76	+++	
23	+++	+++	50	+++	+++	77	+++	
24	+++		51	+++	++	78	+++	+++
25	++		52	+++	++	79	+++	+++
26	+++	+	53	+++	++	80	+++	+++
27		+	54	+	+	81	+++	+++
28	++		55	++	+	82	+++	++
29	++		56	++	++	83	+++	++

ES 2 400 619 T3

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
84	+++	
85	++	++
86	+++	+++
87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	+++
91	+++	+++
92	+++	+++
93	+++	+++
94	+++	++
95	+++	++
96	+++	+++
97	+++	+++
98	+++	+++
99	+++	+++
100	+++	+++
101	+++	+++
102	+++	+++
103	+++	+++
104	+++	+++
105	+++	+++
106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++
109	+++	+++
110	+++	+++
111	+++	+++
112	+++	+++
113	+++	+++

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
114	+++	+++
115	+++	+++
116	+++	+++
117	+++	+++
118	++	++
119	+++	+++
120	+++	+++
121	+++	+++
122	+++	+++
123	++	+++
124	+++	+++
125	+++	
126	+++	
127	+++	
128	++	
129	++	
130	++	
131	+++	
132	+++	
133	+++	+++
134	+++	+++
135	+++	+++
136	+++	+++
137	+++	+++
138	+++	+++
139	+++	++
140	+++	+++
141	++	++
142	+++	+++
143	+++	+++

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
144	+++	+++
145	++	+++
146	+	+
147	+++	+++
148	+++	+++
149	+++	+++
150	+++	+++
151	+++	+++
152	+++	+++
153	++	+++
154	+++	+++
155	+++	+++
156	+++	+++
157	+++	+++
158	+++	+++
159	+++	+++
160	+++	+++
161	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
164	+++	+++
165	+++	+++
166	+++	++
167	+++	+++
168	+++	+++
169	++	++
170	+++	++
171	+++	+++
172	+++	+++
173	+++	+++

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
174	+++	+++
175	+++	
176	+++	+++
177	+++	+++
178	+++	+++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+++	+++
182	+++	+++
183	+++	+++
184	+++	+++
185	+++	+++
186	+++	+++
187	+++	+++
188	+++	++
189	++	+
190	+++	++
191	++	+
192	+++	++
193	+++	++
194	+++	++
195	+++	+++
196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
200	+++	+++
201	+++	+++
202	++	++
203	+++	+++
204	+++	+++
205	+++	+++
206	+++	+++
207	+++	+++
208	+++	+++
209	+++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	+++	+++
213	+++	+++
214	+++	+++
215	+++	+++
216	+++	+++
217	+++	+++
218	+++	+++
219	+++	+++
220	+++	+++
221	+++	+++
222	+++	+++
223	+++	+++
224	+++	+++
225	+++	+++

Ejemplo	IGF-1R Cl <sub>50</sub> (nM)	IR Cl <sub>50</sub> (nM)
226	+++	+++
227	+++	+++
228	+++	+++
229	+++	+++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	+++	+++
233	+++	+++
234	+++	+++
235	+++	+++
236	+++	+++
237	+++	+++
238	+++	+++
239	+++	+++
240	+++	+++
241	+++	+++
242	+++	+++
243	+++	+++
244	+++	+++
245	+++	+++
246	+++	+++
247	+++	+++
248	+++	+++
249	+++	+++
250	+++	+++

**E. Eficacia *In Vivo* - Modelos de Ratón**

5 La eficacia de los compuestos de los Ejemplos 57 y 58 se evaluó en conjunto en un experimento de eficacia *in vivo* realizado en ratones portadores de tumores celulares LISN (fibroblastos 3T3 de ratón transducidos con IGF-1R humano). En cincuenta y seis ratones desnudos portadores de tumores celulares LISN subcutáneos se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal y se distribuyeron al azar en bloques de siete grupos de ocho ratones con un mismo volumen medio de tumor de aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>. Los ratones se dosificaron con el vehículo (SBE al 20% y pH 3,5), con el Ejemplo 57 o con el Ejemplo 58. Los programas de dosificación para cada compuesto se basaron en experimentos previos con los compuestos y se escogieron las dosis para conseguir la mayor inhibición del crecimiento tumoral y respuesta a la dosis. Se dosificó el Ejemplo 58 a 30, 100 y 300 mg/kg una vez al día durante 21 días mientras que el Ejemplo 57 se dosificó a 30 mg/kg una vez al día durante 21 días, 15 mg/kg dos veces al día durante 21 días y 30 mg/kg una vez al día x 3 días/semana durante 3 semanas.

10

Los tumores en los ratones que se estaban tratando con el vehículo crecieron con el crecimiento exponencial esperado durante todo el estudio de 21 días. Los ratones dosificados con el Ejemplo 58 con las concentraciones más elevadas de 100 y de 300 mg/kg mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de un 46% y de un 45%, respectivamente. La dosis más baja de 30 mg/kg del Ejemplo 58 consiguió una inhibición del crecimiento tumoral de un 28%. No se observó ningún efecto de pérdida de peso en los ratones durante todo el estudio del Ejemplo 58; en general los ratones parecían sanos y activos. Los ratones administrados con el Ejemplo 57 a 30 mg/kg una vez al día durante 21 días, 15 mg/kg dos veces al día durante 21 días y 30 mg/kg una vez al día x 3 días/semana durante 3 semanas mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de un 34%, un 50% y un 69%, respectivamente. No hubo pérdida de peso corporal en los grupos tratados con 30 mg/kg una vez al día y con 15 mg/kg dos veces al día y el compuesto parecía tolerarse bien a estas dosis. La dosis de 30 mg/kg una vez al día x 3 días/semana durante 3 semanas produjo una pérdida significativa de peso corporal durante los tres días consecutivos a la dosificación, pero los animales fueron capaces de recuperar esa pérdida de peso corporal en el tiempo de recuperación de cuatro días entre las dosis.

Además de los estudios de eficacia de xenoinjerto de LISN, también se ha evaluado *in vivo* el Ejemplo 57 en otros dos modelos de cáncer en ratón, que incluyen: ratones portadores del tumor Colo-205 (línea celular de carcinoma de colon) y ratones portadores del tumor BT474 (línea celular de carcinoma de mama). Cuarenta ratones desnudos hembra portadores de tumores Colo-205 (tamaño medio de tumor de 200 mm<sup>3</sup>) se asignaron al azar en cinco grupos de ocho ratones y se dosificaron con el vehículo (SBE al 20% y pH 3,5) o con el Ejemplo 57 a 100, 30, 10 mg/kg una vez al día o con 30 mg/kg dos veces al día durante 21 días. Los grupos de ratones dosificados con las dosis más elevadas del Ejemplo 57 (100 mg/kg una vez al día y 30 mg/kg dos veces al día) perdieron más de un 20% de peso corporal en 10 días de dosificación de modo que se retiraron del estudio y se permitió que se recuperaran. Los ratones dosificados con el Ejemplo 57 a 30 y 10 mg/kg una vez al día x 21 días mostraron un 40 y un 17% de inhibición del crecimiento tumoral, respectivamente, sin pérdida de peso corporal. Las dosis más elevadas de 100 mg/kg una vez al día x 10 días y de 30 mg/kg dos veces al día x 10 días consiguieron un 72 y un 49% de inhibición del crecimiento tumoral, respectivamente.

Debido a la pérdida de peso corporal observada con las dosis más elevadas en el estudio de eficacia de xenoinjerto de Colo-205, se modificó el régimen de dosificación para el seguimiento del estudio de BT474. Cuarenta ratones desnudos hembra portadores de tumores celulares BT474 subcutáneos (tamaño medio de tumor de 200 mm<sup>3</sup>) se asignaron al azar en cinco grupos conteniendo cada uno ocho ratones y se dosificaron con el vehículo (SBE al 20% y pH 3,5) o con el Ejemplo 57 a 60, 30 o 15 mg/kg una vez al día o con 15 mg/kg dos veces al día durante 21 días. Téngase en cuenta que la dosis máxima de una vez al día se redujo de 100 mg/kg a 60 mg/kg y la dosis de dos veces al día se redujo de 30 mg/kg a 15 mg/kg. Además de estos cambios, a los ratones de este estudio se les dio descanso durante el fin de semana de la dosificación. Los ratones dosificados con 60, 30, 15 mg/kg una vez al día x 21 días del Ejemplo 57 mostraron un 37, un 37 y un 16% de inhibición del crecimiento tumoral, respectivamente, mientras que el grupo de 15 mg/kg dos veces al día x 21 días mostró un 54% de inhibición del crecimiento tumoral. En todos los grupos, los ratones no presentaron pérdida de peso corporal y parecían sanos y activos a lo largo de todo el estudio.

La eficacia de los compuestos de los Ejemplos 237 y 219 se evaluó en conjunto en un experimento de eficacia *in vivo* realizado en ratones portadores de tumores celulares LISN (fibroblastos 3T3 de ratón transducidos con IGF-1R humano). En sesenta y cuatro ratones desnudos hembra portadores de tumores celulares LISN subcutáneos se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal y se asignaron al azar en bloques de ocho grupos de ocho ratones con un volumen tumoral medio de aproximadamente 362 mm<sup>3</sup>. Los ratones se dosificaron con el vehículo (SBE al 20% y pH 3,5), con el Ejemplo 237 o con el Ejemplo 219. Los esquemas de dosificación para cada compuesto se basaron en experimentos previos con los compuestos y se escogieron las dosis para conseguir la mayor inhibición de crecimiento tumoral y respuesta a la dosis. El Ejemplo 237 se administró a 30 y 60 mg/kg una vez al día durante 21 días y a 30 mg/kg dos veces al día durante 21 días mientras que el Ejemplo 219 se administró a 50 y 100 mg/kg una vez al día durante 21 días, y a 25 y 50 mg/kg dos veces al día durante 21 días.

Los tumores en los ratones que se estaban tratando con el vehículo crecieron con el crecimiento exponencial esperado durante todo el estudio de 21 días. Los ratones dosificados con el Ejemplo 237 con las concentraciones más elevadas de 30 mg/kg dos veces al día y de 60 mg/kg una vez al día mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de un 84% y de un 41% en el día 21, respectivamente. La dosis más baja de 30 mg/kg una vez al día del Ejemplo 237 consiguió una inhibición del crecimiento tumoral de un 15% en el día 21 (nota: se practicó la eutanasia a 2 animales antes de la última medida). Se observó una pérdida inicial de peso corporal de un 6% con el Ejemplo 237 a 30 mg/kg dos veces al día. Esta se recuperó hasta un 3% al final de la dosificación y se recuperó completamente después de la finalización de la dosificación. En otros grupos dosificados con el Ejemplo 237 no hubo ningún efecto en la pérdida de peso corporal y en general los ratones parecían sanos y activos. Los ratones administrados con el Ejemplo 219 a las concentraciones más elevadas de 50 mg/kg dos veces al día y de 100 mg/kg una vez al día durante 21 días mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de un 76% y un 44% en el día 21, respectivamente. Las concentraciones más bajas de 50 mg/kg una vez al día y de 25 mg/kg dos veces al día durante 21 días mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de un 29% y de un 16% en el día 21, respectivamente. No hubo pérdida de peso corporal en los ratones que se administraron con el Ejemplo 219 a 100 mg/kg y a 50 mg/kg una vez al día y el compuesto parecía tolerarse bien a ambas dosis. Los ratones administrados con el Ejemplo 219 a 25 mg/kg dos veces al día y a 50 mg/kg dos veces al día durante 21 días mostraron una pérdida de peso corporal de

un 4% y de un 6%, respectivamente. Esta se recuperó totalmente en los 4 días posteriores a la finalización de la dosificación.

#### F. Combinación de Lapatinib y del Compuesto del Ejemplo N° 57 *in vitro*

5 Se investigó la combinación de lapatinib (TYKERB®) y del Ejemplo 57 en ensayos de inhibición del crecimiento celular. Lapatinib está disponible en el mercado y se puede preparar usando procedimientos conocidos en la técnica tales como los que se han descrito en el documento de Publicación de Patente PCT N° WO99/35146, publicado el 15 de Julio de 1999. En tres líneas celulares de tumor de mama humana, MDA-MB-453, MDA-MB-468 y MCF-7 y una línea celular de tumor de pulmón humano, A549, se ensayó la respuesta a la combinación de lapatinib y del Ejemplo 57. Se determinó la inhibición del crecimiento celular por tinción de células con azul de metileno después de tres días de tratamiento con los compuestos o con el vehículo (DMSO). Los valores del índice de combinación (IC) se generaron usando una modificación del procedimiento de Chou y Talalay. Los datos se proporcionan a continuación.

Procedimientos:

15 Se cultivaron líneas celulares tumorales humanas de mama (MDA-MB-468, MCF-7 y MDA-MB-453) y de pulmón (A549) en una incubadora humidificada a 37 °C con un 95% de aire y un 5% de CO<sub>2</sub> en medios de RPMI que contenían suero de bovino fetal al 10% (FBS). Las células se ensayaron en una placa de cultivo 96 pocillos (Falcon 3075) con la siguiente densidad de siembra en placa de 10000 células/pocillo. Aproximadamente 24 horas después de exponer las células sembradas en placa a los compuestos, las células se trataron con diez diluciones seriadas con un factor de dilución de tres del Ejemplo 57 o de lapatinib o de la combinación de los dos agentes a concentraciones que dan como resultado curvas completas de respuesta a la dosis para cada compuesto. Las células se incubaron en presencia de los compuestos durante 3 días. A continuación se retiraron los medios por aspiración. La biomasa celular se estimó por tinción de las células a ta durante al menos 30 min con 100 µl por pocillo de azul de metileno (Sigma M9140, al 0,5% en etanol:agua 1:1). Se retiró la tinción y las placas se aclararon por inmersión en agua desionizada y se secaron al aire. Para liberar la tinción de las células, se añadieron 100 µl de solución de solubilización (sal sódica de N-lauroil sarcosina al 1%, Sigma L5125, en PBS), y las placas se agitaron suavemente durante aproximadamente 30 min. Se midió la densidad óptica a 620 nM en un lector que microplaca. Se calculó el crecimiento celular en relación a los pocillos de control tratados con el vehículo. La concentración del compuesto que inhibe un 50% del crecimiento celular del control (CI<sub>50</sub>) se interpoló usando regresión no lineal y la ecuación,  $y = V_{\max} * (1 - (x / (K + x))) + Y_2$ . Los valores del Índice de Combinación se generaron al insertar los valores interpolados de CI<sub>50</sub> en la ecuación mutuamente no excluyente derivada por Chou y Talalay (Adv. Enzyme Regul. 22:27-55, 1984). En resumen, si los dos compuestos se ajustan al modelo mutuamente no excluyente de Chou, el índice de combinación (IC) se calcula usando la fórmula:

$$IC = D_a / CI_{50(a)} + D_b / CI_{50(b)} + (D_a * D_b) / (CI_{50(a)} * CI_{50(b)})$$

35 en la que CI<sub>50(a)</sub> es el valor de CI<sub>50</sub> de lapatinib, CI<sub>50(b)</sub> es el valor de CI<sub>50</sub> para el compuesto del Ejemplo 57, D<sub>a</sub> es la concentración de lapatinib en combinación con el Ejemplo 57 que inhibe un 50% del crecimiento celular y D<sub>b</sub> es la concentración del compuesto del Ejemplo 57 en combinación con lapatinib que inhibe un 50% del crecimiento celular. Los valores de IC entre 0,9 y 1,10 se interpretan como aditivos; los valores de IC menores que 0,9 se interpretan como indicativos de sinergia. Los valores del Índice de Combinación > 1,10 se interpretan como indicativos de antagonismo.

40 Resultados:

**Tabla 5 - Valores de IC a partir de experimentos múltiples que combinan lapatinib y el Ejemplo 57.**

Línea Celular	Tipo de Tejido	IC de lapatinib + Ejemplo 57
MDA-MB-453	Mama	0,31 ± 0,07 (n = 3)*
MDA-MB-468	Mama	0,78, 1,25 (n = 2)
MCF-7	Mama	1,00 ± 0,2 (n = 3)*
A549	Pulmón	< 1 (n = 2)
* Promedios ± SD		

#### Ejemplos de Formulaciones Farmacéuticas

A. Preparación de cápsulas que contienen un compuesto de la invención (en forma de la versión de la base libre, hidrato o solvato):

45 ■ Contenidos de cada cápsula: = 60 mg de Principio Farmacéutico Activo (API) + 60 mg de Avicel + 13 mg de SSG.

## ES 2 400 619 T3

- 133 mg totales de polvo en una cápsula de gelatina dura de tamaño 0. El peso de Avicel/SSG se puede aproximar de forma razonable. El peso más crítico es el del API.

### Procedimiento:

- 5 1. Separar las mitades de la cápsula de gelatina dura y marcar/identificar cada una según sea apropiado/necesario.
2. Colocar la mitad inferior de la cápsula en el dispositivo para relleno de cápsulas con el embudo para relleno en la parte superior.
3. Pesar los componentes (Avicel, Glicolato de Almidón Sódico (SSG), API) en un solo papel de pesada (tarado en una balanza analítica entre cada pesada).
- 10 4. Registrar el peso de cada componente.
5. Mezclar cuidadosa y minuciosamente los polvos secos en el papel de pesada con una espátula pequeña.
6. Transferir cuidadosamente los polvos mezclados a la cápsula a través del embudo.
7. Colocar la mitad superior en la cápsula y cerrar hasta que quede bien asegurado (se debería notar un chasquido), y agitar la cápsula para mezclar/distribuir los contenidos.
- 15 8. Si el polvo empieza cerca de la parte superior de la cápsula, golpear suavemente la cápsula y el polvo se debería asentar.
9. Colocar la cápsula en un pequeño frasco etiquetado apropiadamente (pero lo suficientemente grande como para retirarla fácilmente).

### B. Preparación de comprimidos que contienen un compuesto de la invención:

20

Componente	Cantidad (mg/comprimido)	% p/p
<u>Núcleo del Comprimido</u>		
API	405,0	71,6
Monohidrato de lactosa	59,0	10,4
Polisorbato 80	1,0	0,2
Povidona	40,0	7,1
Dióxido de Silicio Coloidal	5,5	1,0
Crospovidona	51,0	9,0
Estearato de Magnesio	4,5	0,8
Agua Purificada	cantidad suficiente	
<u>Película de Recubrimiento</u>		
Opadry® Naranja	17,0	3,0
Agua Purificada	cantidad suficiente	

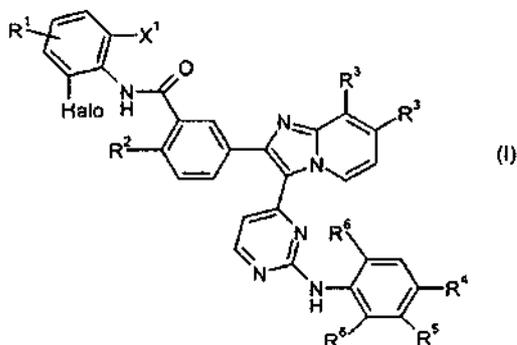
### Procedimiento:

1. Tamizar la lactosa, el dióxido de silicio, la crospovidona y la mitad de la povidona.
2. Añadir el API.
- 25 3. Granular en un granulador de alto cizallamiento con solución de granulación que contiene polisorbato 80 disuelto y otra mitad de la povidona en agua purificada.
4. Moler.
5. Secar usando un secador de lecho fluido.
6. Moler.
- 30 7. Añadir crospovidona, y estearato de magnesio.
8. Mezclar 5 minutos.
9. Comprimir el comprimido.
10. Recubrir el comprimido con una película acuosa.

35

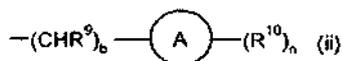
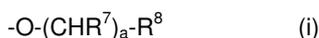
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

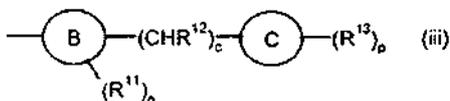


en la que:

- 5 X<sup>1</sup> es H o halo;  
 R<sup>1</sup> es H, halo o haloalquilo;  
 R<sup>2</sup> es H o O-alquilo;  
 cada R<sup>3</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, halo, alquilo, haloalquilo y O-  
 10 alquilo;  
 uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> está seleccionado entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto seleccionado entre:

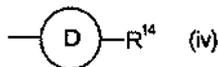


y



15 en los que:

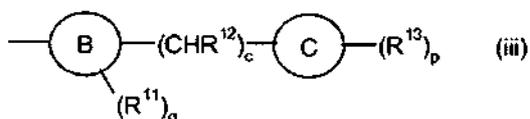
- (i) cada R<sup>7</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;  
 a es 0, 1, 2 o 3;  
 R<sup>8</sup> está seleccionado entre NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub> y un grupo de fórmula (iv):



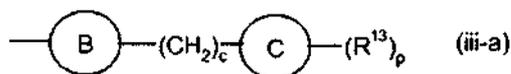
- 20 en la que:  
 el Anillo D es un N-heterociclo de 5-6 miembros que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos  
 adicionales seleccionados entre N, O y S y R<sup>14</sup> está seleccionado entre H, halo, alquilo, OH, O-alquilo,  
 oxo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-O-alquilo y alquilen-SO<sub>2</sub>alquilo;  
 (ii) b es 0, 1, 2 o 3;  
 25 cada R<sup>9</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre H, alquilo y OH;  
 el Anillo A está seleccionado entre heterociclos de 5-10 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos  
 seleccionados entre N, O y S y heteroarilos de 5-6 miembros que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos  
 seleccionados entre N, O y S;  
 n es 0, 1 o 2;  
 30 cada R<sup>10</sup> es igual o diferente y está seleccionado independientemente entre halo, alquilo, haloalquilo, OH,  
 O-alquilo, oxo, NH<sub>2</sub>, N(H)alquilo, N(alquilo)<sub>2</sub>, N(alquilen-O-alquilo)<sub>2</sub>, C(O)alquilo, SO<sub>2</sub>alquilo, alquilen-O-  
 alquilo, alquilen-NH<sub>2</sub>, alquilen-N(H)alquilo, alquilen-N(alquilo)<sub>2</sub>, alquilen-C(O)alquilo, y alquilen-  
 SO<sub>2</sub>alquilo;  
 (iii) c es 0, 1 o 2;  
 35 cada R<sup>12</sup> es igual o diferente y es independientemente H o alquilo; el Anillo B está seleccionado entre



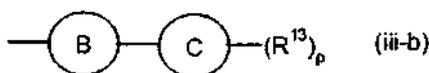
entre H, halo, alquilo y O-alquilo, y el otro es un resto:



15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 14, en el que R<sup>5</sup> es H, F, Cl o metilo y R<sup>4</sup> es un resto (iii-a):



5 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 14-15, en el que R<sup>5</sup> es H y R<sup>4</sup> es un resto (iii-b):

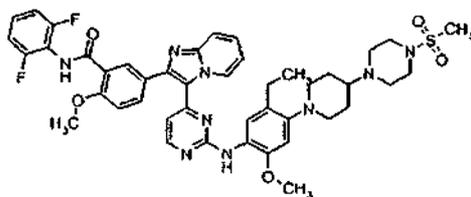


17. Un compuesto seleccionado entre:

- 10 3-[3-(2-[[4-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(metiloxi)fenil]amino]-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(2,6-difluorofenil)benzamida;
- 15 N-(2,6-difluorofenil)-3-[3-(2-[[4-[4-(2-fluoroetil)-1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-(metiloxi)fenil]amino)-4-pirimidinil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-3-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida;
- 20 N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperazinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-2-(etiloxi)-5-(3-{2-[(5-metil-2-(metiloxi)-4-{1-[2-(metilsulfonil)etil]-4-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzamida; y
- N-(2,6-difluorofenil)-5-(7-fluoro-3-(2-[(2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;
- 25 N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-(2-[(2-(etiloxi)-5-metil-4-{4-[2-(metilsulfonil)etil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;
- N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-(4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 18. N-(2,6-difluorofenil)-5-(3-{2-[(5-etil-2-(metiloxi)-4-{4-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]-1-piperidinil}fenil)amino]-4-pirimidinil]imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(metiloxi)benzamida



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 que comprende de forma adicional un agente quimioterapéutico.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1-18 para su uso en terapia.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, tumores primarios del SNC, tumores secundarios del SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) o cáncer de piel (incluyendo melanoma) en un ser humano con necesidad del mismo.
- 5
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para su uso en el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de ovario, en un ser humano con necesidad del mismo.
- 10
24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma de pulmón de células no pequeñas), cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer renal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos (incluyendo mieloma múltiple), neuroblastomas, tumores primarios del SNC, tumores secundarios del SNC, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, hepatocarcinoma, cáncer de ovario, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de testículo, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) o cáncer de piel (incluyendo melanoma) en un ser humano con necesidad del mismo.
- 15
- 20 25. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama, sarcomas, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cánceres hematológicos, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello o cáncer de ovario, en un ser humano con necesidad del mismo.