

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 590**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 19/08** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010 E 10798683 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2516433**

54 Título: **Compuestos de N-(1H-Indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituida como inhibidores de cFMS**

30 Prioridad:

**21.12.2009 US 288729 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.09.2014**

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)  
3200 Walnut Street  
Boulder, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**BOYS, MARK LAURENCE;  
BRADLEY, MICHAEL F.;  
DELISLE, ROBERT KIRK;  
HENNINGS, D. DAVID;  
KENNEDY, APRIL L.;  
MARMSATER, FREDRIK P.;  
MEDINA, MATTHEW DAVID;  
MUNSON, MARK C.;  
RAST, BRYSON;  
RIZZI, JAMES P.;  
RODRIGUEZ, MARTHA E.;  
TOPALOV, GEORGE T. y  
ZHAO, QIAN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 494 590 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

Compuestos de N-(1H-Indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituida como inhibidores de cFMS.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos para obtener los compuestos, y a los compuestos para su uso en terapia. Más particularmente, se refiere a ciertos compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituida que son inhibidores de cFMS, unas tirosina cinasas receptoras tipo III, que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor.

10 El receptor del factor 1 estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1R), una tirosina cinasa receptora también conocida como cFMS, es el receptor para el factor 1 estimulante de colonias (CSF-1), también conocido como M-CSF. CSF-1 es un factor de crecimiento importante para células progenitoras del hueso, para monocitos, macrófagos, y células de estirpe macrofágica tales como osteoclastos y células dendríticas. La unión de CSF-1 al dominio extracelular de cFMS induce dimerización de cFMS y transautofosforilación del dominio de cinasa de cFMS intracelular. Una vez fosforilada, cFMS sirve como sitio de ataque para varias moléculas de señalización citoplásmicas, cuya activación conduce a la expresión y proliferación génica de novo. La expresión robusta de cFMS está restringida a monocitos, macrófagos de tejidos, y a osteoclastos, y por lo tanto los inhibidores de cFMS pueden ser útiles para tratar enfermedades en las que los osteoclastos, las células dendríticas y los macrófagos son patógenicos, tales como enfermedades autoinmunitarias/inflamatorias, cáncer y enfermedades relacionadas con los huesos.

15 El hueso es un tejido dinámico, sujeto a un proceso constante de remodelación que funciona para mantener la resistencia esquelética y la salud. Este proceso de remodelación conlleva dos fases: una fase de osteolisis y una fase de osteogénesis. En la osteolisis, las células osteoclasticas invaden el hueso y lo erosionan liberando ácidos y enzimas que disuelven colágeno y minerales. Esto crea una pequeña cavidad en el hueso. En la osteogénesis, las células osteoblásticas depositan nuevo colágeno y minerales en la cavidad. Cuando la osteolisis y la osteogénesis están en equilibrio, no se produce ningún cambio neto en la masa ósea. Sin embargo, en ciertos estados mórbidos, la osteolisis es más activa que la osteogénesis, dando como resultado una pérdida neta de hueso.

20 Una causa particularmente seria de osteolisis excesiva localizada es metástasis de cáncer al hueso. Las células cancerosas segregan a menudo factores, tales como M-CSF, que promueven el desarrollo y actividad de osteoclastos. Cuando tales cánceres se establecen en el hueso, promueven daño osteolítico amplio y pueden dar como resultado, por ejemplo, fractura ósea y compresión espinal. Tal osteolisis asociada a tumores coincide con muchos tipos de neoplasias, incluyendo neoplasias hematológicas (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmón, renal y tiroide). En consecuencia, existe todavía la necesidad de terapias que reduzcan o retrasen complicaciones que surgen de la diseminación del cáncer al hueso.

25 Cuando la osteolisis excesiva se produce a lo largo de amplias áreas del esqueleto, cae bajo la descripción genérica de osteoporosis. Los tipos comunes de osteoporosis incluyen pérdida ósea relacionada con la edad, postmenopáusica, inducida por tratamientos (por ejemplo, como resultado como tratamiento con glucocorticoides, inhibidores de aromatasas, o terapia antiandrogénica), osteoporosis asociada a diabetes y por desuso. En los Estados Unidos de América sólo, millones de individuos sufren la enfermedad y su dolor concomitante, deformidades y fracturas debilitantes.

30 Los osteoclastos son células multinucleadas que derivan de precursores monocíticos y operan bajo el control de numerosas citocinas y factores de crecimiento. La diferenciación de los precursores monocíticos en osteoclastos es un proceso complejo que requiere tanto M-CSF como RANKL (ligando del receptor activador del NF-kappa B). La inhibición del desarrollo y función de osteoclastos es un enfoque deseable para tratar osteolisis excesiva. Sin embargo, las sustancias actualmente disponibles que lo hacen tienen utilidad limitada, y a menudo provocan efectos secundarios significativos. De este modo, existe una necesidad continuada de tratamientos eficaces y prácticos para estados osteolíticos excesivos.

35 Los macrófagos, que están relacionados con los osteoclastos, desempeñan un papel importante en la enfermedad inflamatoria, en el cáncer y en trastornos óseos. Por ejemplo, los macrófagos, que están relacionados con los osteoclastos, son un componente principal de la respuesta celular hospedante a los cánceres, y pueden contribuir al crecimiento de tumores. En particular, los macrófagos, así como las células tumorales, segregan M-CSF, una citocina clave para el desarrollo de osteoclastos a partir de precursores monocíticos. Los macrófagos, así como también los monocitos y algunas células tumorales, también expresan receptores de M-CSF.

40 Los tumores sólidos comprenden un número de tipos celulares, incluyendo macrófagos. Se cree que estos macrófagos asociados a tumores (TAMs) desempeñan un número de papeles para promover la progresión y metástasis tumoral (Pollard, J.W., Nat. Rev. Cancer, 2004, 4:71; Lewis, C.E. y Pollard, J.W., Cancer Res., 2006, 66:605). Con el reclutamiento al entorno tumoral, los macrófagos liberan factores implicados en el crecimiento y movilidad de células tumorales. El desarrollo y proliferación de monocitos/macrófagos depende de la ruta de

señalización de CSF-1R y de su ligando CSF-1. Estudios de agotamiento recientes en modelos de cáncer mostraron un papel para M-CSF a la hora de promover el crecimiento y progresión de tumores a metástasis (Chitu, V. y Stanley, E.R., *Curr. Opin. Immunol.*, 2006, 18:39-48; Pollard., J.W., *Nature Rev. Cancer*, 2004, 80:59-65; Paulus, P., *et al.*, *Cancer Res.* 2006, 66:4349-4356). Por lo tanto, la inhibición de esta ruta podría reducir los niveles de TAM, conduciendo a múltiples efectos sobre tipos tumorales en los que los macrófagos tienen una presencia significativa.

Los macrófagos son también una fuente predominante de factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina-1 (IL-1) en el paño destructivo de la artritis reumatoide. TNF e IL-1 activan la expresión estrómic de factores hematopoyéticos, incluyendo CSF-1. A su vez, CSF-1 recluta monocitos y promueve la supervivencia, la activación funcional, y en algunos escenarios, la proliferación de macrófagos. De este modo, TNF y CSF-1 interactúan en un ciclo perpetuo que conduce a inflamación y destrucción de la articulación.

Los números de macrófagos también son elevados en la placa aterosclerótica (*Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985, 109: 445-449), en la que se piensa que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

También se cree que los mecanismos inflamatorios desempeñan un papel importante en hiperalgesia resultante de lesión del nervio. El daño al nervio puede estimular la infiltración de macrófagos e incrementar el número de células T activadas (Abbadie, C., 2005, *Trends Immunol.* 26(1):529-534). En estas condiciones, las respuestas neuroinflamatorias e inmunitarias contribuyen tanto al desarrollo y mantenimiento del dolor como al propio daño inicial. El papel de monocitos/macrófagos circulantes en el desarrollo de hiperalgesia neuropática y degeneración de Wallerian al menos debido a lesión nerviosa parcial se confirmó en un modelo de animal (Liu *et al.*, *Pain*, 2000, 86: 25-32) en el que los macrófagos se agotaron tras la ligación del nervio ciático. En este estudio, el tratamiento de ratas con nervios lesionados con Cl<sub>2</sub>MDP (difosfonato de diclorometileno) encapsulado en liposomas, que se da a conocer que reduce eficazmente el número de macrófagos en el sitio de la transacción nerviosa, alivió la hiperalgesia térmica y redujo la degeneración tanto de axones mielinizados como no mielinizados. Además, en muchos casos, el dolor neuropático está asociado con inflamación de los nervios (neuritis) en ausencia de lesión nerviosa. En base a un modelo de animal de neuritis (Tal M., *Curr. Rev. Pain* 1999, 3(6):440-446), se ha sugerido que existe un papel para algunas citocinas en la nocicepción e hiperalgesia al provocar sensibilización periférica, en la que no se observan trauma ni inflamación tisular clásica. De este modo, el agotamiento de macrófagos por la administración de un inhibidor de cFMS podría tener un potencial clínico en el tratamiento o prevención de dolor neuropático, ya sea como resultado de lesión nerviosa o en ausencia de lesión nerviosa.

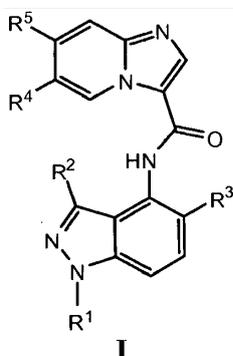
Se conocen varias clases de inhibidores de tipo pequeña molécula de cFMS que se afirma que son útiles para tratar cáncer, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (Huang, H. *et al.*, *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1081-1099; Scott, D.A. *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 697-700).

El documento WO 2008/124323 A1 describe inhibidores de tirosina cinasas receptoras de tipo III que contienen un grupo imidazo[1,2-a]piridina que está enlazado directamente a un grupo quinolina.

#### Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado que ciertos compuestos de N-(1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida sustituida son inhibidores de cFMS, y son útiles para tratar trastornos y enfermedades sensibles a la inhibición de tirosina cinasas receptoras de tipo III, tales como cFMS.

En consecuencia, una forma de realización de esta invención proporciona un compuesto de la fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente memoria.

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

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto para su uso en un método para inhibir tirosina cinasas receptoras tipo III tales como cFMS, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, o dolor, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

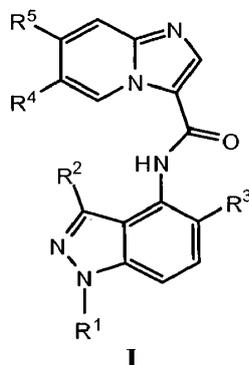
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, o dolor, en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

### Descripción detallada de la invención

En consecuencia, una forma de realización de esta invención proporciona un compuesto de la Fórmula general I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

$R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ , (cicloalquilo C3-6)- $\text{CH}_2-$ , tetrahidropiraniol- $\text{CH}_2-$ , bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4), o (N-alquilo C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2-$  que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6);

$\text{hetAr}^1$  es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4), halógeno,  $\text{hetCyc}^1$ ,  $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2-$ , aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4),  $\text{hetCyc}^2\text{O-}$ ,  $\text{hetCyc}^{2a}\text{alcoxi(C1-2)}$  y OH;

$\text{hetCyc}^1$  es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares, y opcionalmente sustituido con  $\text{NH}_2$ ;

$\text{hetCyc}^2$  y  $\text{hetCyc}^{2a}$  son independientemente un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), OH, y halógeno;

$\text{hetAr}^2$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N, S y O, en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C2-4), dihidroxialquilo(C3-4), (cicloalquilo C3-6) $\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetCyc}^3$ ,  $\text{hetCyc}^{3a}\text{alquilo(C1-2)}$ ,

y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4);

hetCyc<sup>3</sup> y hetCyc<sup>3a</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con un halógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo(C2-4), ciclopropilo, OMe, I o Br;

R<sup>3</sup> es H o Cl;

R<sup>4</sup> es H o CN;

R<sup>5</sup> es H, halógeno, OH, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquilo C1-3)piridinona, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), dihidroxialcoxi(C2-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), (alquilo C1-4)C(=O)NH-alquiltio(C2-4)-, (alquilo C1-4)OC(=O)-, (alquilo C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo (C1-4), [hidroxialquil(C2-4)amino]-alquilo(C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4), [di(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4), R'R''NC(=O)-, alquiltio C1-6, benciloxi, [hidroxialcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4) o [(alquenoiloxi C2-4)alcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4);

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-;

hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarílico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetAr<sup>5</sup> es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetCyc<sup>4</sup> es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de entre N y O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-4), OH y oxo;

hetCyc<sup>5</sup> es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetCyc<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4) y halógeno;

hetCyc<sup>7</sup> es un heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, O y S, en el que uno de dichos átomos de nitrógeno anulares está opcionalmente oxidado a N(O), y en el que dicho átomo de S anular está opcionalmente oxidado a SO o SO<sub>2</sub>, en el que hetCyc<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alquilo(C1-4)OC(=O)-, alcoxi(C1-4), OH y halógeno;

hetCyc<sup>8</sup> es un heterociclo de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y OH;

hetCyc<sup>9</sup> es un anillo heterocíclico de 8 miembros en puente que tiene 2 átomos anulares seleccionados de entre N y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo(C1-6);

R' es H o (alquilo(C1-4));

R'' es alquilo(C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo(C1-4), o [di(alquilo C1-4)amino](alquilo C1-4); y

hetCyc<sup>10</sup> es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N anular y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6).

En una forma de realización, un compuesto Formula I incluye compuestos en los que:

R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiraniolCH<sub>2</sub>-, bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi (C1-4), o (N-alquilo C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- que está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetAr<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4), halógeno, hetCyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O- y hetCyc<sup>2a</sup>alcoxi(C1-2);

hetCyc<sup>1</sup> es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con NH<sub>2</sub>;

hetCyc<sup>2</sup> y hetCyc<sup>2a</sup> son independientemente un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), OH, y halógeno;

hetAr<sup>2</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, S y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C2-4), dihidroxialquilo(C3-4), (cicloalquilo C3-6)CH<sub>2</sub>-, hetCyc<sup>3</sup>, hetCyc<sup>3a</sup>alquilo(C1-2), y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4);

hetCyc<sup>3</sup> y hetCyc<sup>3a</sup> son independientemente un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con un halógeno;

R<sup>2</sup> es alquilo(C2-4), ciclopropilo, OMe, I o Br;

R<sup>3</sup> es H o Cl;

R<sup>4</sup> es H o CN;

R<sup>5</sup> es H, F, OH, hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquilo C1-3)piridinona, hetAr<sup>5</sup>, hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>-O-, hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), dihidroxialcoxi(C2-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), (alquilo C1-4)C(=O)NHalquiltio(C2-4)-, (alquilo C1-4)OC(=O)-, (alquilo C1-4)C(=O)-, hidroxialquilo(C1-4), [hidroxialquil(C2-4)amino]-alquilo(C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4), [di(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4), o R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NC(=O)-;

hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y [di(alquil C1-3)amino] CH<sub>2</sub>;

hetAr<sup>4</sup> es un anillo heteroarílico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetAr<sup>5</sup> es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetCyc<sup>4</sup> es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de entre N y O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-4), OH y oxo;

hetCyc<sup>5</sup> es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

hetCyc<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4) y halógeno;

hetCyc<sup>7</sup> es un heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, O y S, en el que uno de dichos átomos de nitrógeno anulares está opcionalmente oxidado a N(O), y en el que dicho átomo de S anular está opcionalmente oxidado a SO o SO<sub>2</sub>, en el que hetCyc<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), (alquilo(C1-4)OC(=O)-, alcoxi(C1-4), OH y F;

hetCyc<sup>8</sup> es un heterociclo de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y OH;

hetCyc<sup>9</sup> es un anillo heterocíclico de 8 miembros en puente que tiene 2 átomos anulares seleccionados de entre N y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo(C1-6);

R' es H o (alquilo(C1-4));

R'' es alquilo(C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo(C1-4), o [di(alquilo C1-4)amino](alquilo C1-4); y

hetCyc<sup>10</sup> es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N anular y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6).

Los compuestos de Fórmula I son inhibidores de tirosina cinasas receptoras de tipo III tales como cFMS, y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos que implican resorción ósea, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias y enfermedades cardiovasculares.

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-.

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, en el que hetAr<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4), halógeno, hetCyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O-, hetCyc<sup>2</sup>alcoxi(C1-2) y OH.

En una forma de realización, R' es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, en el que hetAr<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4), halógeno, hetCyc<sup>1</sup>, hetCyc<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O- y hetCyc<sup>2</sup>alcoxi(C1-2).

Los ejemplos particulares de sustituyentes alquilo(C1-6) para hetAr<sup>1</sup> incluyen sustituyentes alquilo(C1-4) tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, e isobutilo.

Los ejemplos particulares de sustituyentes alcoxi(C1-4) para hetAr<sup>1</sup> incluyen metoxi y etoxi.

Un ejemplo particular de un sustituyente halógeno para hetAr<sup>1</sup> es fluoro.

Los ejemplos de sustituyentes hetCyc<sup>1</sup> y hetCyc<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- para hetAr<sup>1</sup> incluyen sustituyentes piperidinilo, piperazinilo, piperidinilmetilo y piperazinilmetilo que están opcionalmente sustituidos con NH<sub>2</sub>. Los ejemplos particulares incluyen piperazin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo y piperazin-1-ilmetilo.

Los ejemplos de sustituyentes aminoalcoxi(C2-4) para hetAr<sup>1</sup> incluyen grupos en los que uno de los átomos de carbono de la porción alcoxi(C2-4) está sustituido con un grupo amino. Los ejemplos particulares incluyen NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- y NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

Los ejemplos de sustituyentes [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4) para hetAr<sup>1</sup> incluyen grupos en los que uno de los átomos de carbono de la porción alcoxi(C2-4) está sustituido con un grupo di(alquil C1-3)amino, tal como un grupo dimetilamino. Los ejemplos particulares incluyen Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- y Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-.

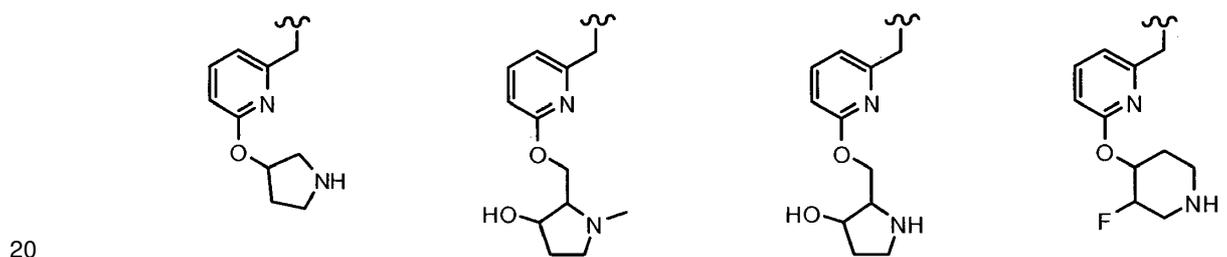
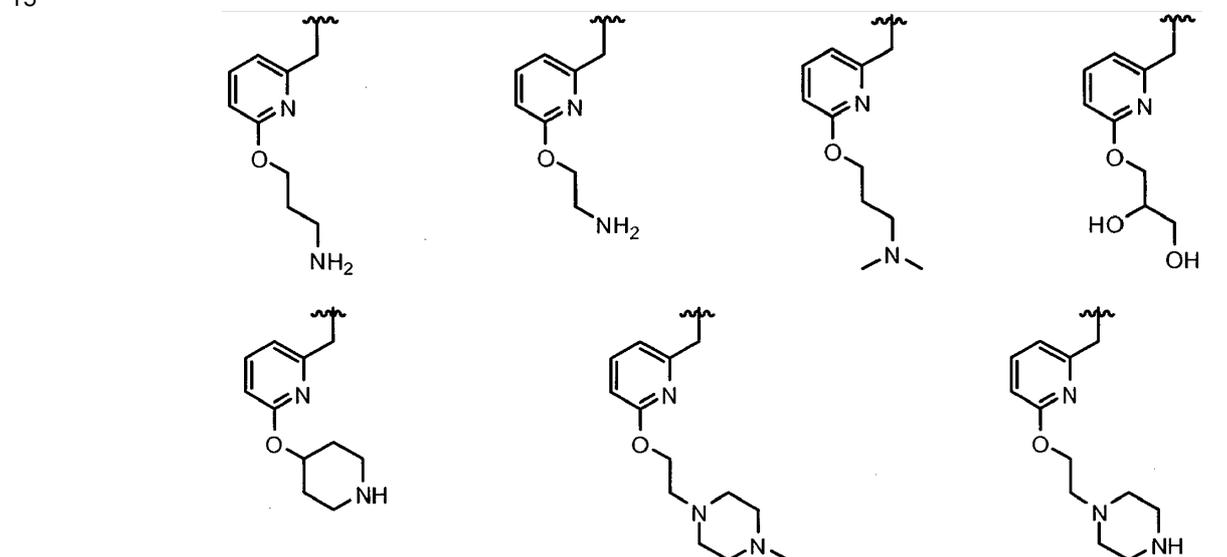
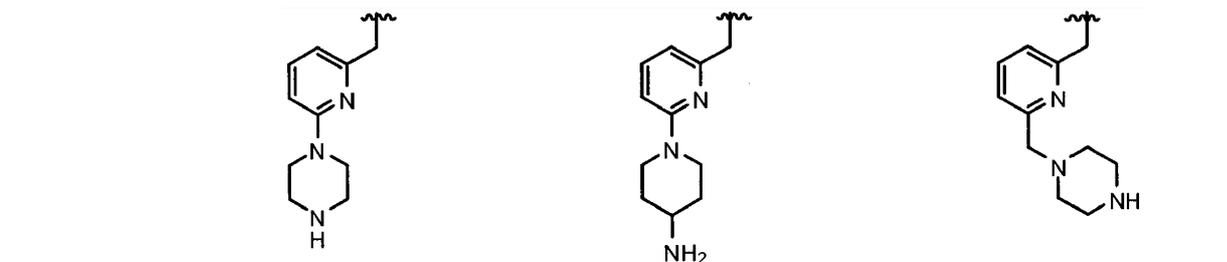
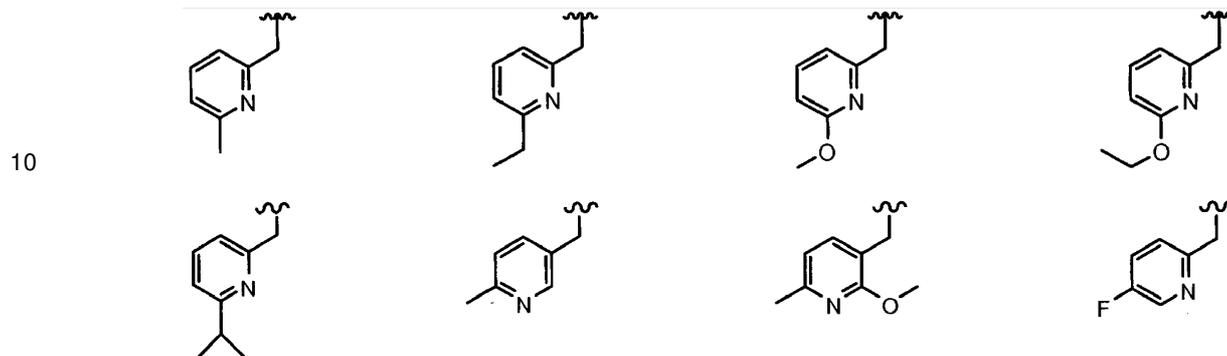
Los ejemplos de sustituyentes dihidroxialcoxi(C3-4) para hetAr<sup>1</sup> incluyen de radicales alcoxi monovalentes saturados cadena lineal o ramificada de tres a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en el que dos de los átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo OH, con la condición de que dos grupos OH no están en el mismo carbono. Un ejemplo particular incluye HOCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O-.

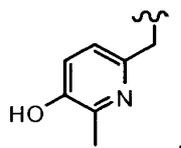
Los ejemplos de sustituyentes hetCyc<sup>2</sup>O- y hetCyc<sup>2a</sup>alcoxi(C1-2) para hetAr<sup>1</sup> incluyen grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperidinilmetoxi, piperazinilmetoxi, pirrolidiniletoxi, piperidiniletoxi y piperaziniletoxi, en el que las porciones hetCyc<sup>2</sup> y hetCyc<sup>2a</sup> están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), halógeno, y OH. En ciertas formas de realización, hetCyc<sup>2</sup> y hetCyc<sup>2a</sup> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, fluoro y OH, por ejemplo uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares de hetCyc<sup>2</sup>O- y hetCyc<sup>2a</sup>alcoxi(C1-2) incluyen piperidin-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(piperazin-1-il)etoxi, pirrolidin-3-ilo, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi, (3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxi y 3-fluoropiperidin-4-ilo.

En ciertas formas de realización, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- en el que hetAr<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxi, aminoetoxi, dimetilaminopropoxi, 2,3-dihidroxipropoxi, piperidin-4-ilo, (4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(piperazin-1-il)etoxi, pirrolidin-3-ilo, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi, (3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxi, 3-fluoropiperidin-4-ilo e hidroxilo. En ciertas formas de realización, hetAr<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

5 En ciertas formas de realización, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- en el que hetAr<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fluoro, piperazinilo, piperazinilmetilo, aminopiperidinilo, aminopropoxi, aminoetoxi, dimetilaminopropoxi, 2,3-dihidroxiopropoxi, piperidin-4-iloxi, (4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(piperazin-1-il)etoxi, pirrolidin-3-iloxi, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi, (3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi y 3-fluoropiperidin-4-iloxi. En ciertas formas de realización, hetAr<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes.

Los valores particulares para R<sup>1</sup> cuando está representado por hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- incluyen las estructuras:





En una forma de realización,  $R^1$  es  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$ , en el que  $\text{hetAr}^2$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N, S y O, en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C2-4), dihidroxialquilo(C3-4), (cicloalquilo C3-6) $\text{CH}_2-$ ,  $\text{hetCyc}^3$ ,  $\text{hetCyc}^3$ alquilo(C1-2), y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4).

Los ejemplos particulares de anillos  $\text{hetAr}^2$  incluyen tiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo y oxazolilo.

Los ejemplos de sustituyentes alquilo(C1-6) para  $\text{hetAr}^2$  incluyen grupos alquilo(C1-4), por ejemplo metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Un ejemplo de un sustituyente hidroxialquilo(C2-4) para  $\text{hetAr}^2$  es  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ .

Un ejemplo de un sustituyente dihidroxialquilo(C3-4) para  $\text{hetAr}^2$  es  $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ .

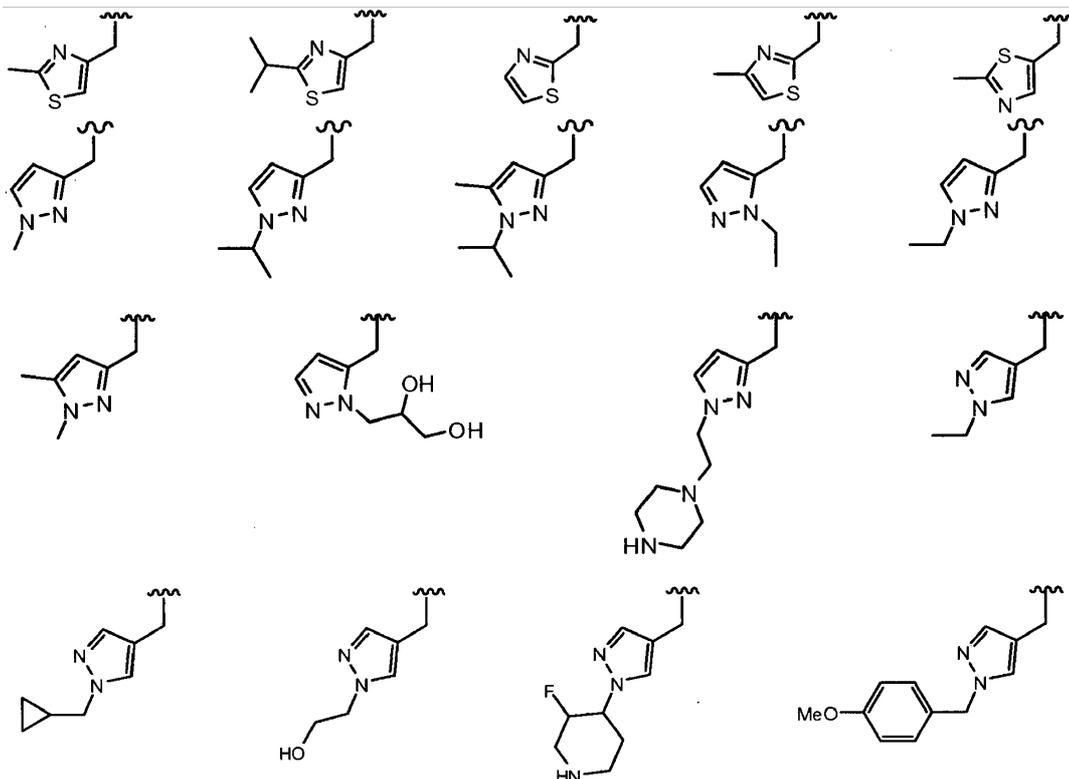
Un ejemplo de un sustituyente (cicloalquilo C3-6) $\text{CH}_2-$  para  $\text{hetAr}^2$  es ciclopropilmetilo.

Los ejemplos de sustituyentes  $\text{hetCyc}^3$  y  $\text{hetCyc}^3$ alquilo(C1-2) para  $\text{hetAr}^2$  incluyen piperidinilo, piperidiniletilo y piperaziniletilo, en el que la porción heterocíclica está opcionalmente sustituida con halógeno, por ejemplo fluoro. Los ejemplos particulares incluyen 2-piperaziniletilo y 3-fluoropiperidin-4-ilo.

Los ejemplos de sustituyentes bencilo opcionalmente sustituidos con alcoxi(C1-4) incluyen grupos bencilo sustituidos con metoxi, tal como 4-metoxibencilo.

En una forma de realización,  $\text{hetAr}^2$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 2-piperaziniletilo, ciclopropilmetilo, 2-hidroxietilo, 3-fluoropiperidin-4-ilo y 4-metoxibencilo.

Los ejemplos particulares de  $R^1$  cuando está representado por  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2-$  incluyen las estructuras:





En una forma de realización, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiraniilCH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4).

5

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-. Un ejemplo particular incluye ciclopropilmetilo.

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es tetrahidropiraniil-CH<sub>2</sub>-. Los ejemplos incluyen las estructuras:



10

En una forma de realización, R<sup>1</sup> es bencilo opcionalmente sustituido con (alcoxi C1-4). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi y etoxi. Los ejemplos particulares de R<sup>1</sup> incluyen bencilo y 4-metoxibencilo.

15 En una forma de realización, R<sup>1</sup> es N-(alquilo C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo(C1-6). Los ejemplos de sustituyentes incluyen grupos alquilo(C1-4) tales como metilo y etilo. Los ejemplos particulares de R<sup>1</sup> incluyen las estructuras:



20

En una forma de realización, R<sup>5</sup> es halógeno.

En una forma de realización, R<sup>5</sup> es F, Cl o Br.

25 En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, F, Cl, Br y OH.

En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, F y OH.

30 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es H.

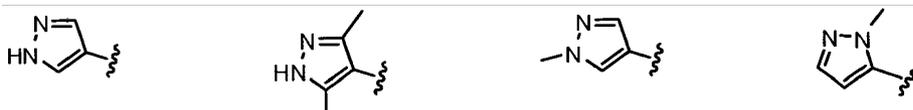
En una forma de realización, R<sup>5</sup> es F.

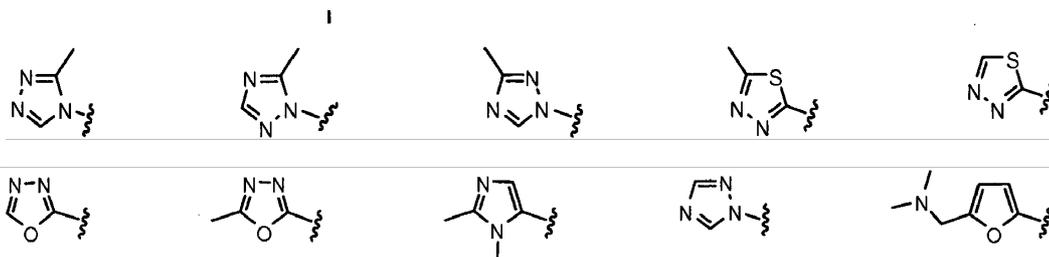
En una forma de realización, R<sup>5</sup> es OH.

35 En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquilo C1-3)piridinona y hetAr<sup>5</sup>.

En una forma de realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>3</sup>, en el que hetAr<sup>3</sup> es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>. En una forma de realización, al menos uno de dichos heteroátomos anulares es nitrógeno. En formas de realización en las que al menos uno de dichos heteroátomos anulares es nitrógeno, hetAr<sup>3</sup> puede ser un radical nitrógenado (en el que hetAr<sup>3</sup> está enlazado al anillo imidazopiridínico de Fórmula I a través de un átomo de nitrógeno anular de hetAr<sup>3</sup>) o un radical carbonado (en el que hetAr<sup>3</sup> está enlazado al anillo imidazopiridínico de Fórmula I a través de un átomo de carbono anular de hetAr<sup>3</sup>). Los ejemplos de hetAr<sup>3</sup> incluyen anillos pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>. En ciertas formas de realización, hetCyc<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización, hetAr<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, y Me<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>. Los ejemplos particulares de R<sup>5</sup> cuando está representado por hetAr<sup>3</sup> incluyen las estructuras:

50





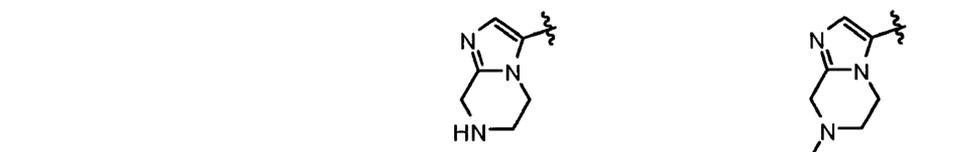
5 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>4</sup>. Los ejemplos de hetAr<sup>4</sup> incluyen anillos pirimidilo y piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre (alquilo 1-6C), por ejemplo alquilo(C1-4), por ejemplo metilo o etilo. Los ejemplos particulares de R<sup>5</sup> cuando está representado por hetAr<sup>4</sup> incluyen las estructuras:



En una forma de realización, R<sup>5</sup> es N-(alquilo C1-3)piridinona. Un ejemplo particular es N-metilpiridinona, que se puede representar por la estructura:



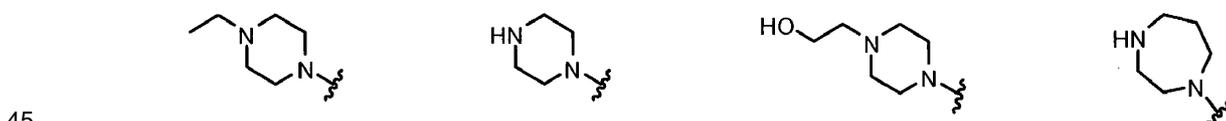
20 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es hetAr<sup>5</sup>. Los ejemplos de hetAr<sup>5</sup> incluyen un anillo heteroarílico de 5 miembros condensado a un anillo heterocíclico de 6 miembros, en el que uno o ambos de dichos anillos están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado independientemente de (alquilo C1-6). Los ejemplos particulares incluyen anillos 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazínicos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre (alquilo C1-6), por ejemplo alquilo(C1-4), por ejemplo metilo o etilo. Los valores particulares para R<sup>5</sup> cuando está representado por hetAr<sup>5</sup> incluyen las estructuras:

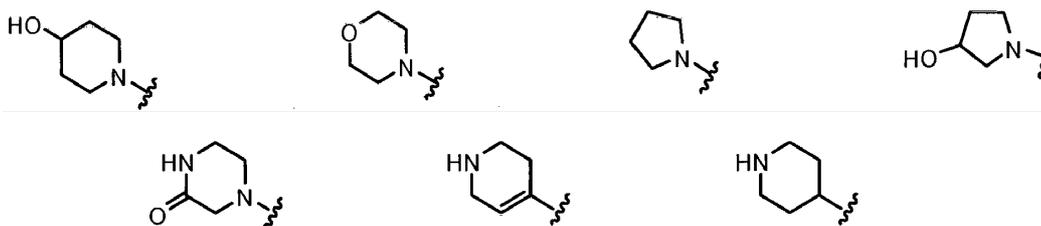


30 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o furanilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y [di(alquil C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-; pirimidilo o piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre (alquilo C1-6); N-metilpiridinona; o 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre (alquilo C1-6).

35 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>. Los ejemplos de hetCyc<sup>4</sup> incluyen anillos piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, diazapanilo, morfolinilo, y tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-4), OH y oxo (con la condición de que el oxo esté en un átomo de carbono anular). En ciertas formas de realización, hetCyc<sup>4</sup> está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, OH, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y oxo. En una forma de realización, hetCyc<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En una forma de realización, hetCyc<sup>4</sup> es un radical nitrógenado, esto es, hetCyc<sup>4</sup> está enlazado al anillo imidazopiridínico de Fórmula I a través de un átomo de nitrógeno anular de hetCyc<sup>4</sup>. En una forma de realización, hetCyc<sup>4</sup> es un radical carbonado, esto es, hetCyc<sup>4</sup> está enlazado al anillo imidazopiridínico de Fórmula I a través de un átomo de carbono anular de hetCyc<sup>4</sup>.

Los ejemplos particulares de R<sup>5</sup> cuando está representado por hetCyc<sup>4</sup> incluyen las estructuras:

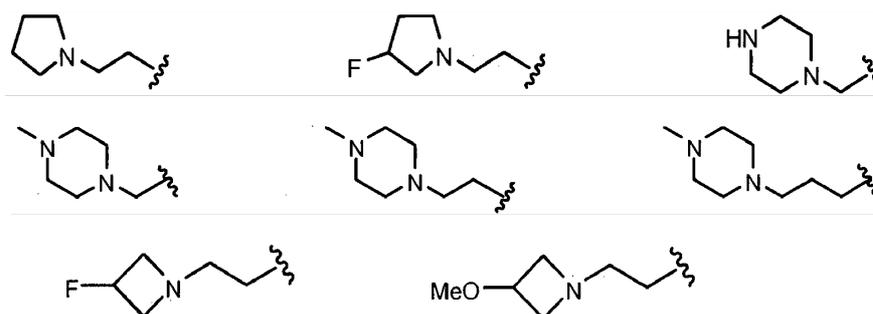




5 En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$ . Los ejemplos de  $\text{hetCyc}^5$  incluyen anillos piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos con alquilo(C1-6), por ejemplo alquilo(C1-4), por ejemplo metilo o etilo. Los ejemplos particulares de  $R^5$  cuando está representado por  $\text{hetCyc}^5\text{C}(=\text{O})-$  incluyen las estructuras:

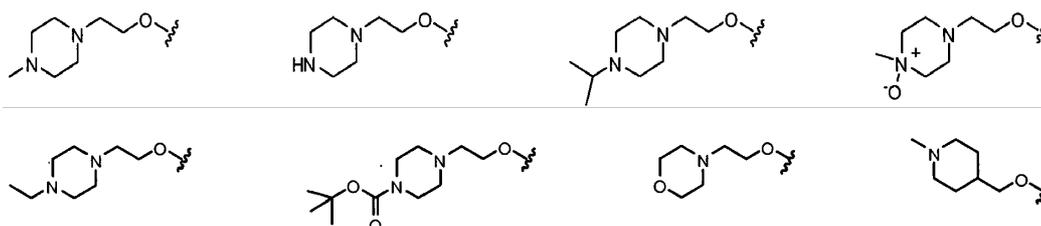


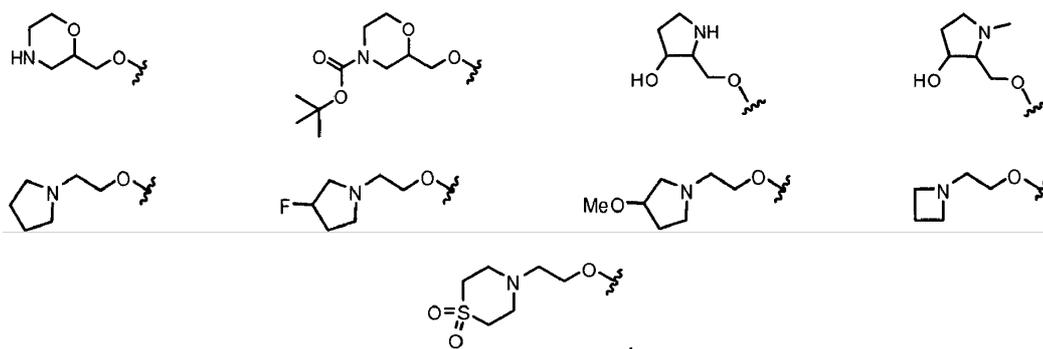
10 En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-4})-$ . Los ejemplos de  $\text{hetCyc}^6$  incluyen anillos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4) y halógeno. En ciertas formas de realización,  $\text{hetCyc}^6$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, fluoro y metoxi. En ciertas formas de realización,  $\text{hetCyc}^6$  está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-3})-$ . Los ejemplos particulares de  $R^5$  cuando está representado por  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-4})-$  incluyen las estructuras:



25 En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^7(\text{alcoxi C1-4})-$ . Los ejemplos de grupos  $\text{hetCyc}^7$  incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-metil-piperazinil-1-óxido, y tiomorfolinil-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6),  $(\text{alquilo C1-4})\text{OC}(=\text{O})-$ , alcoxi(C1-4), OH y halógeno. En ciertas formas de realización,  $\text{hetCyc}^7$  es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-metil-piperazinil-1-óxido, o tiomorfolinil-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-6),  $(\text{alquilo C1-4})\text{OC}(=\text{O})-$ , alcoxi(C1-4), OH y F. En ciertas formas de realización,  $\text{hetCyc}^7$  es azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1-metil-piperazinil-1-óxido, o tiomorfolinil-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, OH, y  $(\text{CH}_3)_3\text{OC}(=\text{O})-$ . En ciertas formas de realización,  $\text{hetCyc}^7$  está opcionalmente sustituido con uno o dos de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^7(\text{alcoxi C1-2})-$ .

Los ejemplos particulares de  $R^5$  cuando está representado por  $\text{hetCyc}^7(\text{alcoxi C1-4})-$  incluyen las estructuras:

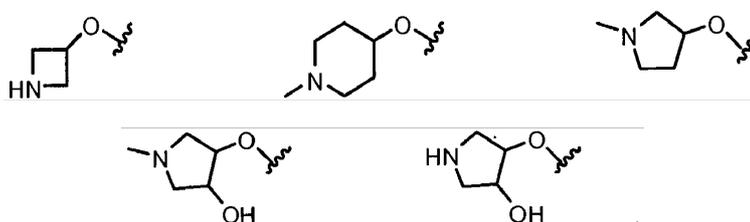




5

En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^8\text{-O-}$ . Los ejemplos de  $\text{hetCyc}^8\text{-O-}$  incluyen anillos azetidinoxiloxi, pirrolidininoxiloxi, piperidininoxiloxi y piperazininoxiloxi opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y OH. En ciertas formas de realización,  $\text{hetCyc}^8\text{-O-}$  es azetidinoxiloxi, pirrolidininoxiloxi o piperidininoxiloxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo y OH, por ejemplo uno o dos de dichos sustituyentes. Los ejemplos particulares de  $R^5$  cuando está representado por  $(\text{hetCyc}^8)\text{-O-}$  incluyen las estructuras:

10



15

En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^9\text{alcoxi(C1-4)}$ . Los ejemplos de anillos  $\text{hetCyc}^9$  incluyen anillos 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano opcionalmente sustituidos con alquilo(C1-6). Los ejemplos particulares de  $R^5$  cuando está representado por  $\text{hetCyc}^9\text{alcoxi(C1-4)}$  incluyen las estructuras:

20



25

En una forma de realización,  $R^5$  se selecciona de entre  $\text{hetCyc}^4$ ,  $\text{hetCyc}^5\text{C(=O)-}$ ,  $\text{hetCyc}^6(\text{alquilo C1-4})$ -,  $\text{hetCyc}^7\text{alcoxi(C1-4)}$ ,  $(\text{hetCyc}^8)\text{-O-}$  y  $\text{hetCyc}^9\text{alcoxi(C1-4)}$ .

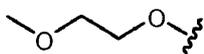
En una forma de realización,  $R^5$  se selecciona de entre  $\text{hetCyc}^7\text{alcoxi(C1-4)}$ ,  $(\text{hetCyc}^8)\text{-O-}$  y  $\text{hetCyc}^9\text{alcoxi(C1-4)}$ .

30

En una forma de realización,  $R^5$  se selecciona de entre  $\text{hetCyc}^7\text{alcoxi(C1-4)}$  y  $\text{hetCyc}^8\text{alcoxi(C1-4)}$ .

En una forma de realización,  $R^5$  es  $(\text{alcoxi C1-3})\text{alcoxi(C1-4)}$ , esto es, un grupo  $\text{alcoxi(C1-4)}$  en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con  $(\text{alcoxi C1-3})$ , por ejemplo un grupo metoxi. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando está representado por  $(\text{alcoxi C1-3})\text{alcoxi(C1-4)}$  incluye la estructura:

35



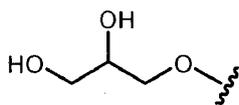
En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{hidroxialcoxi(C1-4)}$ , esto es, un grupo  $\text{alcoxi(C1-4)}$  en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con hidroxilo. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando está representado por  $\text{hidroxialcoxi(C1-4)}$  incluye la estructura:

40

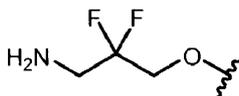


En una forma de realización,  $R^5$  es  $\text{dihidroxialcoxi(C2-4)}$ , esto es, un grupo  $\text{alcoxi(C2-4)}$  en el que dos de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxilo, con la condición de que los hidroxilo grupos no estén en el mismo átomo de carbono. Un ejemplo particular de  $R^5$  cuando está representado por  $\text{dihidroxialcoxi(C2-4)}$  incluye la estructura:

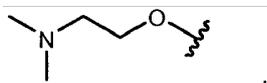
45



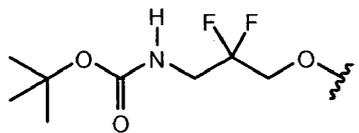
5 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es difluoroaminoalcoxi(C1-4), esto es, un grupo alcoxi(C1-4) en el que uno de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi como se define en la presente memoria se sustituye por un grupo amino y dos de los átomos de hidrógeno de la porción alcoxi como se define en la presente memoria se sustituye cada uno por un átomo de flúor. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> cuando está representado por difluoroaminoalcoxi(C1-4) incluye la estructura:



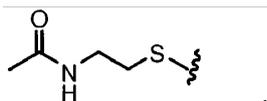
10 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [di(alquilo C1-3)amino]alcoxi(C1-4), esto es, un grupo alcoxi(C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un di(alquilo C1-3)amino, por ejemplo un grupo dimetilamino. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> cuando está representado por [di(alquilo C1-3)amino]alcoxi(C1-4) incluye la estructura:



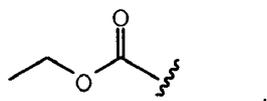
15 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), esto es, un grupo alcoxi(C1-4) en el que dos de los átomos de carbono están sustituidos cada uno con un átomo de flúor y uno de los átomos de carbono está sustituido con una (alcoxi C1-4)carbonilamida, por ejemplo un grupo (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OC(=O)NH-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> cuando está representado por [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4) incluye la estructura:



20 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)C(=O)NHalquiltio(C2-4)-, esto es, un grupo alquiltio(C2-4) en el que el radical está en el átomo de azufre, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo (alquilo C1-4)C(=O)NH-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> cuando está representado por (alquilo C1-4)C(=O)NHalquiltio(C2-4) incluye la estructura:



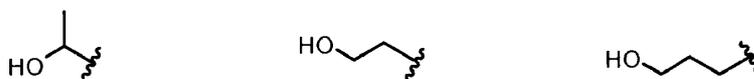
25 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)OC(=O)-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> incluye la estructura:



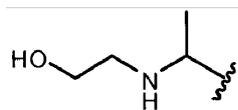
30 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)C(=O)-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> incluye la estructura:



35 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es hidroxialquilo(C1-4). Los ejemplos particulares de R<sup>5</sup> incluyen las estructuras:

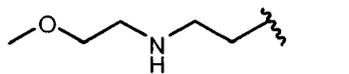


40 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [(C2-4)hidroxialquil]amino]-alquilo(C1-4), esto es, un grupo alquilo(C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo [hidroxi(C2-4 alquil)]amino, por ejemplo un grupo HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> incluye la estructura:

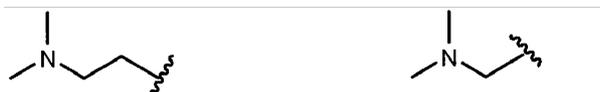


5 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4), esto es, un grupo alquilo(C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]amino, por ejemplo un grupo metoxi(alquilo C1-4)NH-

10 Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> cuando está representado por [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo(C1-4) incluye la estructura:



15 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [di(alquil C1-4)amino]alquilo(C1-4), esto es, un grupo alquilo(C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un di(alquil C1-4)amino. En una forma de realización, R<sup>5</sup> es dimetilamino(alquilo C1-4). Los ejemplos particulares cuando R<sup>5</sup> es [di(alquil C1-4)amino]alquilo(C1-4) incluyen las estructuras:



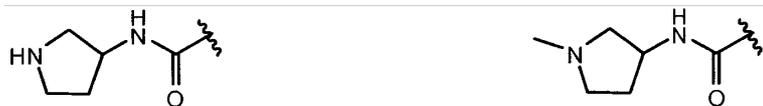
20 En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre (alcoxi C1-3)alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), dihidroxialcoxi(C1-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4) y (alquilo C1-4)C(=O)NHalquiltio(C2-4)-.

25 En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre (alquilo C1-4)OC(=O)- y (alquilo C1-4)C(=O)-.

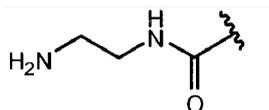
En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidroxialquilo(C1-4), [(C2-4)hidroxialquil]amino-alquilo(C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)]aminoalquilo(C1-4) y [di(alquil C1-4)amino]alquilo(C1-4).

30 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es R'R''NC(=O)-, en el que R' es H o metilo y R'' es alquilo(C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, [amino(alquilo(C1-4))] o [di(alquil C1-4)amino](alquilo C1-4). En una forma de realización, R' es H. En una forma de realización, R' es metilo.

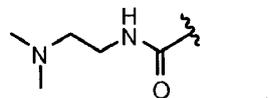
35 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>10</sup>-NR'C(=O). Los ejemplos de grupos hetCyc<sup>10</sup> incluyen anillos pirrolidinilo opcionalmente sustituidos con (alquilo C1-6), por ejemplo (alquilo C1-4), por ejemplo metilo o etilo. Los ejemplos particulares de R<sup>5</sup> cuando está representado por hetCyc<sup>10</sup>-NR'C(=O) incluyen las estructuras:



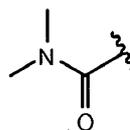
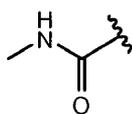
40 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [amino(alquilo(C1-4))]NR'C(=O)-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> incluye la estructura:



45 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [di(alquil C1-4)amino](alquilo C1-4)NHC(=O)-. En una forma de realización, R<sup>5</sup> es dimetilamino(alquilo C1-4)NR'C(=O)-. Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> incluye la estructura:



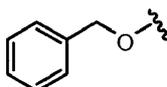
50 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)NR'C(=O). Un ejemplo particular de R<sup>5</sup> incluye las estructuras:



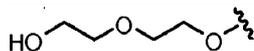
En una forma de realización, R<sup>5</sup> es alquiltio C1-6. En una forma de realización, R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>S-

- 5 En una forma de realización, R<sup>5</sup> se selecciona de entre benciloxi, [hidroxialcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4) y [(alqueniloxi C2-4)alcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4).

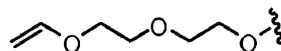
En una forma de realización, R<sup>5</sup> es benciloxi, que se puede representar por la estructura:



- 10 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [hidroxialcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4), esto es, un grupo alcoxi(C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un sustituyente hidroxialcoxi(C1-4), tal como un grupo hidroxietoxi. Un ejemplo particular es la estructura:



- 15 En una forma de realización, R<sup>5</sup> es [(alqueniloxi C2-4)alcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4), esto es, un grupo alcoxi(C1-4) en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un sustituyente [(alqueniloxi C2-4)alcoxi(C1-4)]. Un ejemplo particular es la estructura:



- 20 En ciertas formas de realización, R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4).
- 25 En ciertas formas de realización, R<sup>2</sup> es alquilo(C2-4). Los ejemplos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

- 30 En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es etilo.

- En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es ciclopropilo.

En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es OMe, I o Br.

- 35 En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es OMe.

En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es I o Br.

- 40 En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>3</sup> es H.

En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>3</sup> es Cl.

En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>4</sup> es H.

- 45 En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>4</sup> es CN.

En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es etilo, ciclopropilo, OMe, I o Br.

- 50 En ciertas formas de realización de Fórmula I, R<sup>2</sup> es etilo o ciclopropilo.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- y hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

- 55 En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- o hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup>

es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- o hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 1-metil-piperazino-1-óxido, o tiomorfolino-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), (alquilo(C1-4)OC(=O)-, alcoxi(C1-4), OH y F.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 1-metil-piperazino-1-óxido, o tiomorfolino-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, OH, y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OC(=O)-.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, fluoro, piperazino, piperazino-metilo, aminopiperidino, aminopropoxi, aminoetoxi, dimetilaminopropoxi, 2,3-dihidroxi-propoxi, piperidino-4-iloxi, (4-metilpiperazino-1-il)etoxi, 2-(piperazino-1-il)etoxi, pirrolidino-3-iloxi, (N-metil-3-hidroxi-pirrolidino-2-il)metoxi, (3-hidroxi-pirrolidino-2-il)metoxi, 3-fluoropiperidino-4-iloxi e hidroxi; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 1-metil-piperazino-1-óxido, o tiomorfolino-1,1-dióxido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de entre metilo, etilo, isopropilo, fluoro, metoxi, OH, y (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OC(=O)-.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropirano-CH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4); R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> se selecciona de entre hetCyc<sup>4</sup>, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- y hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropirano-CH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4); R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- o hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropirano-CH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4); R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- o hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropirano-CH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4); R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropirano-CH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4); R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, N-(alquilo C1-3)piridinona o hetAr<sup>5</sup>.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es pirazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo o furanilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y [di(alquilo C1-3)amino]CH<sub>2</sub>-; pirimidilo o piridilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre (alquilo C1-6); N-metilpiridinona; o 5,6,7,8-tetrahidroimidazopirazinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre (alquilo C1-6).

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es (alcoxi C1-3)alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), dihidroxialcoxi(C2-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), [di(alquilo C1-3)amino]alcoxi(C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4) o (alquilo C1-4)C(=O)NHalquilitio(C2-4)-.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es (alcoxi C1-3)alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), dihidroxialcoxi(C2-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), [di(alquilo C1-3)amino]alcoxi(C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4) o (alquilo C1-4)C(=O)NHalquilitio(C2-4)-.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)OC(=O)- o (alquilo C1-4)C(=O)-.

En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)OC(=O)- o (alquilo C1-4)C(=O)-.

5 En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropil- o alquilo(C2-4); R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidroxialquilo(C1-4), [(hidroxialquil (C2-4))]amino-alquilo(C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo(C1-4) y [di(alquil C1-4)amino]alquilo(C1-4).

10 En una forma de realización de Fórmula I, R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-; R<sup>2</sup> es ciclopropilo o etilo; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> se selecciona de entre hidroxialquilo(C1-4), [(hidroxialquil(C2-4))]amino-alquilo(C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)]aminoalquilo(C1-4) y [di(alquil C1-4)amino]alquilo(C1-4).

15 Los términos “alquilo(C1-6)” y “alquilo(C1-4)”, como se usan en la presente memoria, se refieren a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, de uno a seis átomos de carbono, o uno a cuatro átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metil-2-propilo, pentilo, y hexilo.

20 Los términos “alcoxi(C1-4)” y “alcoxi(C2-4)”, como se usan en la presente memoria, se refieren a radicales alcoxi monovalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, de uno a cuatro átomos de carbono o dos a cuatro átomos de carbono, respectivamente, en el que el radical está en el átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, y butoxi.

25 El término “hidroxialquilo(C1-4)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales monovalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, de uno a cuatro átomos de carbono, en los que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo hidroxilo.

30 El término “dihidroxialquilo(C3-4)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales monovalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, de tres a cuatro átomos de carbono, en el que dos de los átomos de carbono están sustituidos con un grupo hidroxilo, con la condición de que ambos grupos hidroxilo no estén en el mismo átomo de carbono.

35 El término “aminoalquilo(C1-4)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a radicales monovalentes saturados, de cadena lineal o ramificada, de uno a cuatro átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono está sustituido con un grupo amino (NH<sub>2</sub>).

El término “halógeno” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

40 Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, la línea discontinua en el lado derecho de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre.

45 Cuando se usan términos para describir un sustituyente de múltiples componentes, la porción más a la derecha del sustituyente tiene la valencia libre. Como ilustración, el término [(alcoxi C1-4)(alquil C1-4)amino]alquilo(C1-4) contiene tres componentes: (alcoxi C1-4), (alquil C1-4)amino y alquilo(C1-4). Como está escrito, la valencia libre está sobre la porción de alquilo(C1-4) de este sustituyente.

50 Un prefijo unido a un sustituyente de múltiples componentes sólo se aplica al primer componente. Como ilustración, el término “alquilocicloalquilo” contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. De este modo, el prefijo “halo” en haloalcoxilalquilo indica que sólo el componente alcoxi del sustituyente alcoxilalquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Como alternativa, si la sustitución del halógeno puede ocurrir sólo en el componente alquilo, el sustituyente se describiría en su lugar como “alcoxihaloalquilo”.

55 Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto se pueden preparar y aislar como una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o en una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

60 En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña en negrita o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así.

65 También se apreciará que ciertos compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para la preparación de otros compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I incluyen sus sales. En ciertas formas de realización, las sales son sales

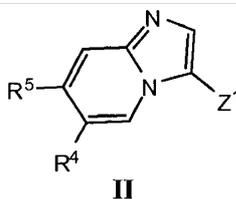
farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

5 Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I y sus sales se pueden aislar en forma de solvatos, y en consecuencia se apreciará que cualquiera de tales solvatos se incluye dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. El uso de un agente secante para eliminar cantidades en trazas de disolvente en la preparación de un compuesto de Fórmula I no excluye la existencia  
10 de una forma solvatada de un compuesto de Fórmula I obtenido mediante ese procedimiento.

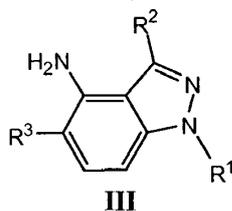
Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Esto es, un átomo, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto según la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producidos sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ , o sus mezclas; cuando se menciona el carbono, se entiende que se refiere a  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ , o sus mezclas; cuando se menciona el nitrógeno, se entiende que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ , o sus mezclas; cuando se menciona el oxígeno, se entiende que se refiere a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ , o sus mezclas; y cuando se menciona el flúor, se entiende que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ , o sus mezclas. Los compuestos según la invención pueden también comprender por lo tanto compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y sus mezclas, incluyendo compuestos radioactivos, en los que uno o más átomos no radioactivos se han sustituido por uno de sus isótopos enriquecidos radioactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo en agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar englobadas dentro del alcance de la presente invención.

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

30 (a) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula II

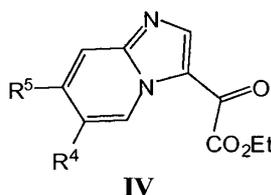


35 en la que  $\text{Z}^1$  es  $-\text{COOH}$  o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto correspondiente de fórmula III

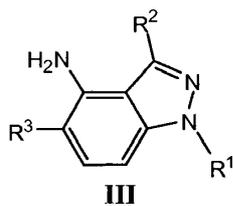


40 en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula IV

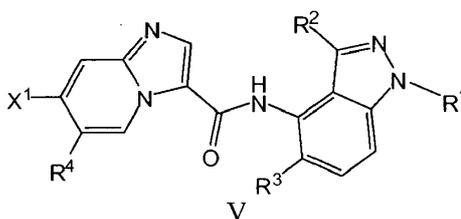


45 con un compuesto de fórmula III



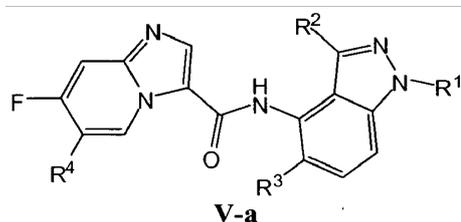
en presencia de una base; o

- 5 (c) para un compuesto de Fórmula I, donde  $R^5$  es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), o [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V



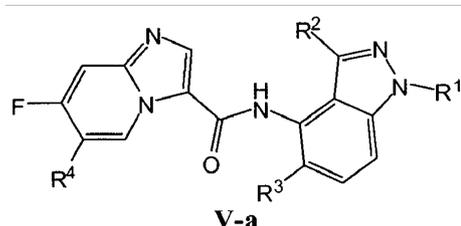
- 10 en la que  $X^1$  es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula  $R^{5a}$ -O-, en la que  $R^{5a}$  es hetCyc<sup>7</sup>alquilo(C1-4)-OH, hetCyc<sup>8</sup>-OH, hetCyc<sup>9</sup>alquilo(C1-4)-OH, P<sup>1</sup>O-alquilo(C1-4)-OH, difluoroaminoalquilo(C1-4)-OH o [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalquilo(C1-4)-OH, respectivamente, en presencia de una base, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo; o

- 15 (d) para un compuesto de Fórmula I, donde  $R^5$  es hetCyc<sup>4</sup>, donde hetCyc<sup>4</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



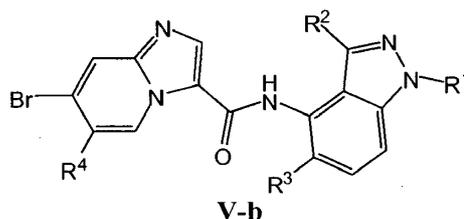
- 20 con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>4</sup>-H; o

- 25 (e) para un compuesto de Fórmula I, donde  $R^5$  es hetAr<sup>3</sup>, y hetAr es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a

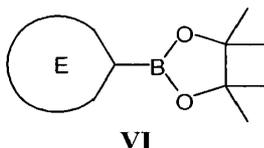


con un compuesto que tiene la fórmula hetAr<sup>3</sup>-H, en presencia de una base; o

- 30 (f) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es un sustituyente enlazado a carbono seleccionado de entre hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, y N-(alquilo C1-3)piridinona, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



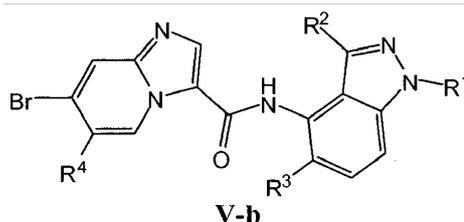
con un compuesto que tiene la fórmula VI



5

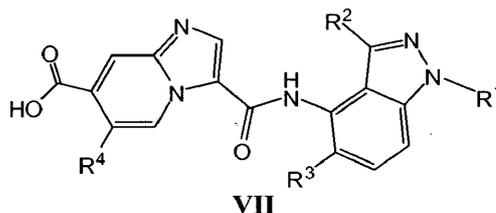
en la que el Anillo E es un radical enlazado mediante carbono seleccionado de entre hetAr<sup>3</sup>-, hetAr<sup>4</sup>-, y N-(alquilo C1-3)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

10 (g) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>3</sup>- o hetAr<sup>5</sup>-, donde hetAr<sup>3</sup> y hetAr<sup>5</sup> son radicales carbonados, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



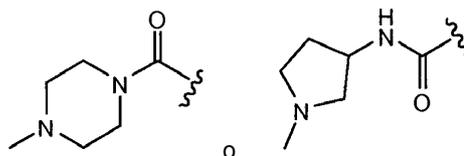
15 con un compuesto que tiene la fórmula hetAr<sup>3</sup>-H o hetAr<sup>5</sup>-H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base, y opcionalmente, en presencia de un ligando; o

20 (h) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII

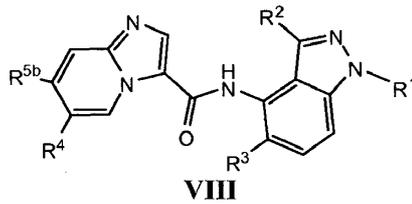


con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>5</sup>-H, en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

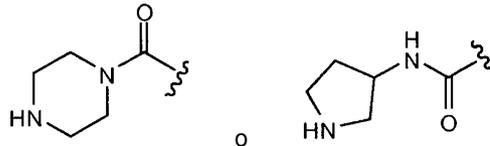
25 (i) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> tiene la estructura:



30 hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII,



en la que R<sup>5b</sup> es

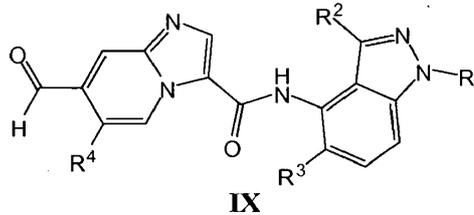


5

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

10

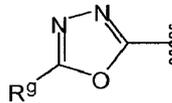
(j) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es R'R''NC(=O)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IX



15

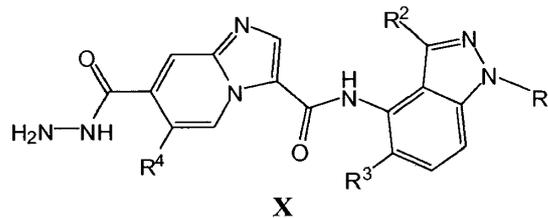
con un compuesto que tiene la fórmula R'R''NH, en presencia de un agente de acoplamiento; o

(k) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es un sustituyente oxadiazólico que tiene la fórmula:



20

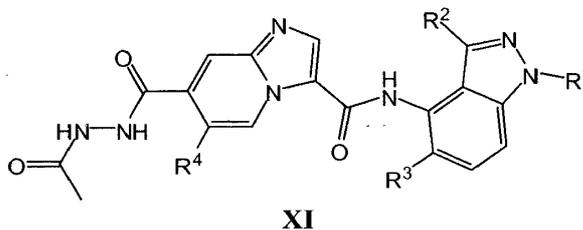
en la que R<sup>9</sup> es H o Me, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X



25

en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

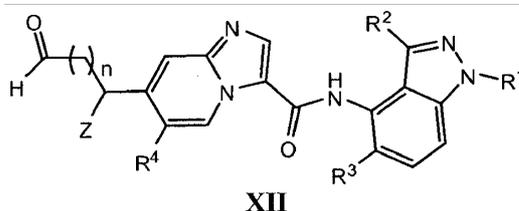
(l) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XI



30

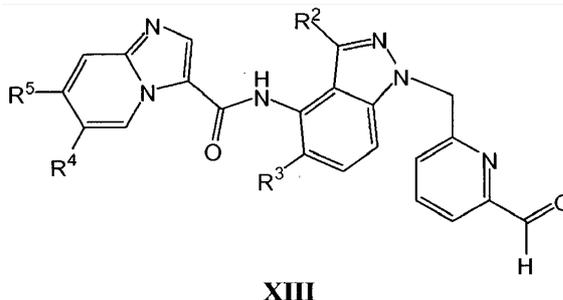
en presencia de  $P_2S_5$ ; o

(m) para un compuesto de Fórmula I, donde  $R^5$  es  $hetCyc^6$ (alquilo C1-2)- (donde  $hetCyc^6$  es un radical nitrogenado), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)]aminoalquilo(C1-2), o [hidroxialquil(C2-4)]amino-alquilo(C1-2), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XII



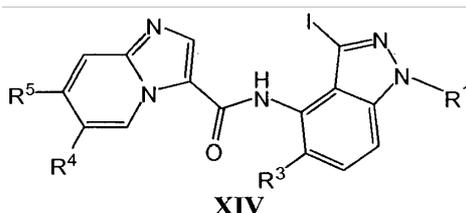
en la que n es 0 o 1, y Z es H o Me, con  $hetCyc^6-H$ , [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)] $NH_2$  o [hidroxialquilo(C2-4)] $NH_2$ , respectivamente, en presencia de un agente reductor; o

(n) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $hetAr^1CH_2-$ , donde  $hetAr^1$  está sustituido con  $hetCyc^1$ , en el que  $hetCyc^1$  es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula XIII



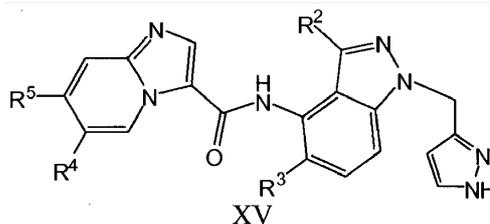
con un compuesto que tiene la fórmula  $hetCyc^1-H$  en presencia de un agente reductor; u

(o) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^2$  es etilo, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIV



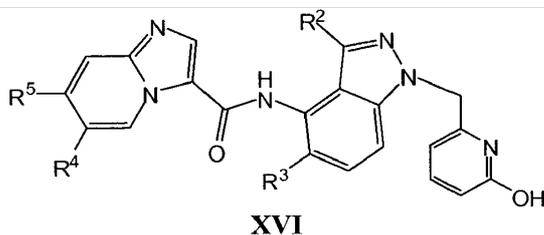
con un compuesto que tiene la fórmula  $(CH_2=CH)BF_3K$  en presencia de un catalizador de paladio y una base, seguido de la reducción del intermedio 3-vinil-1H-indazolínico; o

(p) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $hetAr^2CH_2-$ , y  $hetAr^2$  es un anillo pirazólico que tiene un átomo de N anular sustituido con un sustituyente seleccionado de  $hetCyc^3$ (alquilo C1-2)- o alquilo(C1-6)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XV



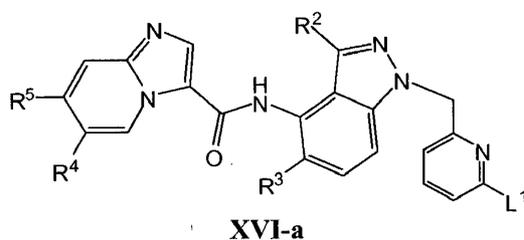
con un compuesto que tiene la fórmula  $hetCyc^3$ (alquilo C1-2)- $X^2$  o alquilo(C1-6)- $X^2$ , respectivamente, en las que  $X^2$  es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

(q) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4),  $\text{hetCyc}^{2a}\text{O}$ - o  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



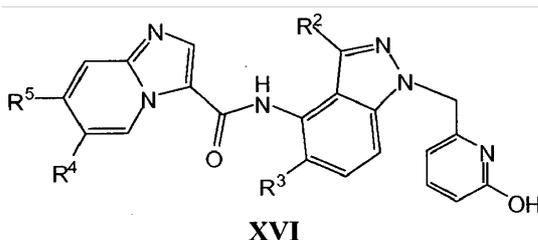
con un compuesto que tiene la fórmula amino(C2-4)- $X^3$ , [di(alquil C1-3)amino](C2-4)- $X^3$ , dihidroxi(C3-4)- $X^3$ ,  $\text{hetCyc}^{2a}$ - $X^3$ , o  $\text{hetCyc}^{2a}$ (1-2C)- $X^3$ , respectivamente, en las que  $X^3$  es un átomo o grupo saliente, en presencia de una base; o

(r) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$  o etilo, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-a



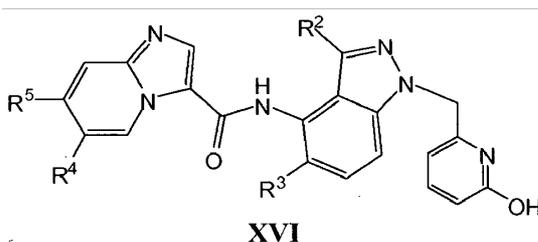
en la que  $L^1$  es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{ME}_2\text{NCH}_2\text{BF}_3\text{K}$  o  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ , respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio (y una base cuando se acopla con  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ ), seguido de la reducción del grupo vinilo cuando el compuesto XVI-a se acopla con  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$ ; o

(s) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es (N-alquilo C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2$ - opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



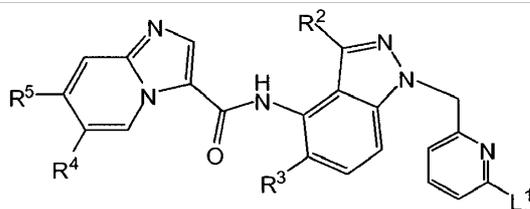
con (alquilo C1-6)- $L^2$ , en el que  $L^2$  es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

(t) para un compuesto de Fórmula I, donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ , en el que  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2), acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^{2a}$ (C1-2)OH, en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

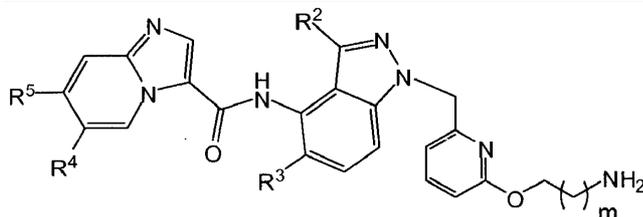
(u) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $\text{hetCyc}^1$ , en el que  $\text{hetCyc}^1$  es un radical nitrogenado, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-a



**XVI-a**

5 en la que  $L^1$  es un grupo o átomo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^1\text{-H}$ , en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base; o

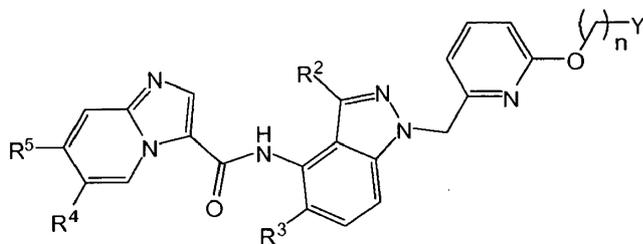
10 (v) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con dimetilaminoalcoxi(C2-4), hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula XVI-b



**XVI-b**

15 en la que m es 1, 2 o 3, con formaldehído en presencia de una base; o

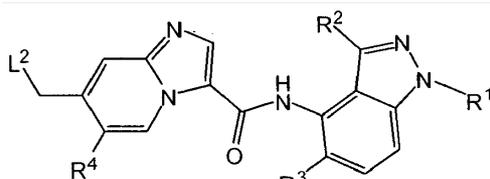
(w) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2), y  $\text{hetCyc}^{2a}$  tiene un átomo de N anular sustituido con metilo en N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-c



**XVI-c**

20 en la que n es 1 o 2 e Y es un  $\text{hetCyc}^{2a}$  que tiene un grupo NH anular, con formaldehído en presencia de un agente reductor; o

25 (x) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^6\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetCyc}^6$  es un radical nitrogenado, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVII

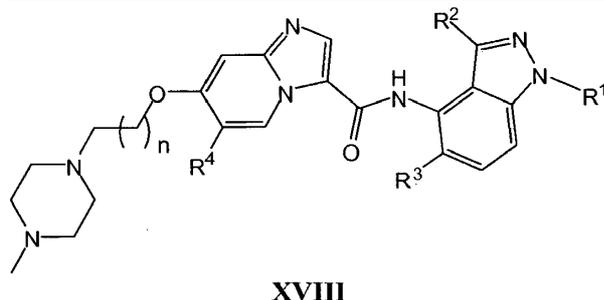


**XVII**

30 en la que  $L^2$  es un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^6\text{-H}$  en presencia de una base; o

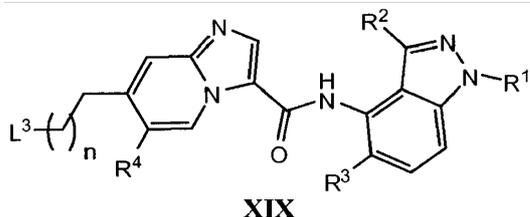
(y) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^7$ alcoxi(C1-4), y  $\text{hetCyc}^7$  es 1-óxido de N-metilpiperazina,

hacer reaccionar un compuesto correspondiente de Fórmula XVIII



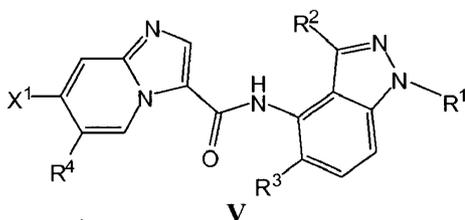
5 en la que n es 0, 1, 2 o 3, con un agente oxidante; o

(z) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, donde hetCyc<sup>6</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIX



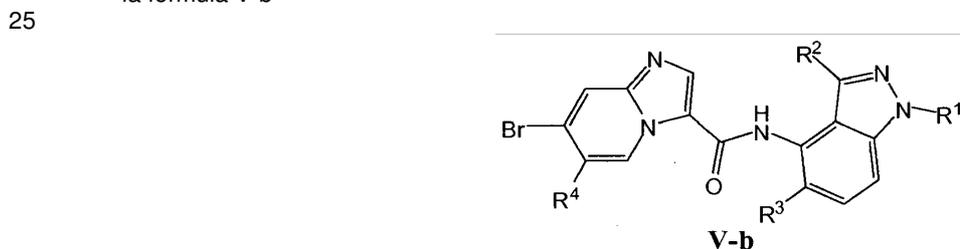
10 en la que n es 0, 1, 2 o 3, y L<sup>3</sup> es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula hetCyc<sup>6</sup>H, en presencia de una base; o

15 (aa) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)C(=O)NHalquilitio(C2-4)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V

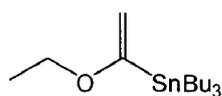


20 en la que X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil C1-4)C(=O)NHalquilo(C2-4)-SH, en presencia de una base; o

(bb) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>C(=O)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V-b

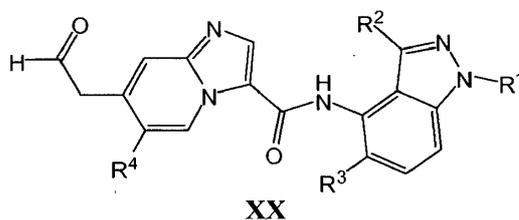


con un compuesto que tiene la fórmula



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

(cc) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ , tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XX



5

con un agente reductor; y

eliminar cualesquiera grupos protectores si se desea, y formar una sal del mismo si se desea.

10

Haciendo referencia al método (a), el acoplamiento del compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III se puede llevar a cabo usando condiciones de formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo tratando el ácido carboxílico con un agente activante, seguido de la adición de la amina en presencia de una base. Los agentes activantes adecuados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, EDCI, HATU, y HOBt. Las bases adecuadas incluyen bases amínicas, por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, piridina, o amoníaco en exceso. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF, y DMF.

15

Como alternativa, la formación del enlace de amida se puede llevar a cabo acoplando un derivado reactivo de un ácido carboxílico de fórmula II, por ejemplo un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido, o una sal de litio del mismo.

20

Haciendo referencia al método (b), las bases adecuadas incluyen hidruros de metales alcalinos tales como NaH, bases amínicas de metales alcalinos, tales como diisopropilamido de litio, y amidas de metales alcalinos que contienen silicio (por ejemplo, hexametildisilazuro de sodio o hexametildisilazuro de litio).

25

Haciendo referencia al método (c), las bases adecuadas incluyen carbonatos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio.

30

Haciendo referencia al método (d), los disolventes adecuados incluyen tolueno y THF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 110-120°C.

Haciendo referencia al método (e), las bases adecuadas incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas que oscilan de 90 a 110°C.

35

Haciendo referencia al método (f), los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno o DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas que oscilan de 70 a 90°C.

40

Haciendo referencia al método (g), los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Los ligandos adecuados incluyen trifuran-2-ilfosfina, rac-BINAP, DIPHOS, y similares. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno o DMF.

45

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

50

Haciendo referencia al método (i), los agentes reductores adecuados incluyen  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  y  $\text{NaCNBH}_3$ . Los disolventes adecuados incluyen disolventes neutros tales como acetonitrilo, THF, y dicloroetano.

Haciendo referencia al método (j), los ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen CDI, EDCI, fosgeno, bicarbonato de bis(triclorometilo). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por ejemplo a alrededor de 60-80°C.

55

Haciendo referencia al método (k), la reacción se lleva a cabo convenientemente con trimetoximetano o trietoxietano

en exceso a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100-120°C.

Haciendo referencia al método (l), los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno y/o DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100-120°C.

Haciendo referencia a los métodos (m), (n), (v), (w) y (cc), los agentes reductores adecuados incluyen  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  y  $\text{NaCNBH}_3$ . Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, y diclorometano, o sus mezclas. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura elevada.

Haciendo referencia al método (o), los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- $\text{PdCl}_2$ -diclorometano. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno, DMF, DME, IPA, o sus mezclas. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta 120°C, por ejemplo de 80 a 110°C.

Haciendo referencia al método (p), el grupo saliente  $\text{X}^2$  puede ser un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo triflato, o un grupo arilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo mesilato o un tosilato. Como alternativa, X puede ser un átomo saliente tal como Cl o Br. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato, hidróxido o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, o terc-butóxido de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno, DMF o DME. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

Haciendo referencia al método (q), el átomo saliente  $\text{X}^3$  puede ser, por ejemplo, un haluro tal como Br o I. Como alternativa,  $\text{X}^3$  puede ser un grupo saliente, tal como un grupo arilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo tosilato o un grupo mesilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, DMA, o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta 100°C.

Haciendo referencia al método (r), los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  y el complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- $\text{PdCl}_2$ -diclorometano. Las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias tales como diisopropiletilamina (DIEA) y trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en estado puro o en una mezcla de disolventes, tal como dioxano/agua. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo 80 a 110°C. La reducción del intermedio vinílico se puede llevar a cabo usando condiciones de hidrogenación estándar conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de paladio sobre carbono.

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

Haciendo referencia al método (t), el reactivo de acoplamiento puede ser cualquier reactivo o reactivos adecuados conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo DEAD y  $\text{PPh}_3$ . Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde -78 hasta 100°C.

Haciendo referencia al método (u), el átomo saliente  $\text{L}^1$  puede ser, por ejemplo, un haluro tal como Br o I. Como alternativa,  $\text{L}^1$  puede ser un grupo saliente, por ejemplo un grupo triflato o un grupo arilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo, tal como un tosilato o un grupo mesilato. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Los ligandos adecuados incluyen (rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) o DIPHOS. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) o tolueno.

Haciendo referencia al método (x), el grupo saliente  $\text{L}^2$  puede ser un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo tosilato o un grupo mesilato. La base puede ser un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta 50°C.

Haciendo referencia al método (y), los agentes oxidantes adecuados incluyen ácidos perbenzoicos orgánicos tales como ácido metacloroperbenzoico. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como DCM,

éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF. La temperatura de reacción para esta etapa oxidante está típicamente en el intervalo de -25°C a la temperatura ambiente, por ejemplo entre -20°C y 0°C.

5 Haciendo referencia al método (z), el grupo saliente L<sup>3</sup> puede ser un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo tosilato o un grupo mesilato. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

10 Haciendo referencia al método (aa), las bases adecuadas incluyen un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

Haciendo referencia al método (bb), los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-PdCl<sub>2</sub>-diclorometano.

15 Los grupos amínicos en compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores se pueden proteger con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcóxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Igualmente, los grupos carboxilo se pueden proteger con cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo(C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos alcohol se pueden proteger con cualquier grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen bencilo, tritilo, éteres de sililo, y similares.

25 También se cree que los compuestos de fórmulas V, V-a, V-b, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI-a, XVI-b, XVI-c, XVII, XVIII, XIX y XX son nuevos y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

30 Los compuestos de Fórmula I representan nuevos inhibidores potentes de proteína tirosina cinasas, tales como cFMS, y pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de trastornos que resultan de acciones de estas cinasas. La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de cFMS se puede demostrar mediante el ensayo enzimático descrito en el Ejemplo A, o el ensayo celular descrito en el Ejemplo C.

35 Además, se ha demostrado que los compuestos representativos de la invención son selectivos para la cFMS cinasa con respecto a otras tirosina cinasas receptoras de tipo III. Por ejemplo, los compuestos representativos de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> es etilo o ciclopropilo muestran en general una mayor selectividad por cFMS frente a PDGFR y cKit cuando se comparan con compuestos en los que R<sup>2</sup> es H, metilo, F o Cl. En particular, los compuestos representativos de Fórmula I en la que R<sup>2</sup> es etilo o ciclopropilo muestran en general una mayor selectividad por cFMS frente a PDGFR y cKit cuando se comparan con compuestos en los que R<sup>2</sup> es H o F.

40 Como se usa en la presente memoria, "mayor selectividad" significa que un compuesto de Fórmula I es al menos 10 veces más potente inhibiendo cFMS con respecto a la inhibición de PDGFR o cKit cuando se ensaya en un ensayo celular apropiado tal como los ensayos descritos en los Ejemplos D, E y F.

45 Los compuestos de Fórmula I pueden ser de valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, y dolor.

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

55 Los ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen osteopatía metastásica, pérdida de hueso inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal. La osteoporosis puede ser atribuida a (1) menopausia en mujeres, (2) envejecimiento en hombres o mujeres, (3) crecimiento subóptimo del hueso durante la niñez y adolescencia que dio como resultado un fracaso a la hora de alcanzar la masa ósea pico, y/o (4) pérdida ósea como consecuencia de otros estados mórbidos, trastornos alimentarios, medicaciones y/o tratamientos médicos (por ejemplo, como resultado del tratamiento con glucocorticoides, terapia de inhibición de aromatasas, o terapia antiandrogénica).

60 Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar según la presente invención están más localizadas. Un ejemplo particular es osteolisis inducida por tumor metastásico. En esta afección, los cánceres óseos o metástasis óseas inducen osteolisis localizada que puede provocar dolor, debilidad ósea y fracturas. Tal osteolisis localizada también permite que los tumores se hagan más grandes, creando más espacio para ellos en el hueso y liberando factores de crecimiento de la matriz ósea. Los cánceres que se sabe actualmente que provocan osteolisis inducida por tumor incluyen neoplasias hematológicas (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmón, renal y tiroides), todos los cuales la presente invención contempla su tratamiento.

65

- 5 En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de cánceres y trastornos proliferativos. Los ejemplos incluyen melanoma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de células gigantes de hueso (también conocido como osteoclastoma), tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (también conocido como tumor de células gigantes tenosinovial o TGCT), metástasis de tumores a otros tejidos, otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis, y sinovitis vellonodular pigmentada (PVNS).
- 10 En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios y enfermedades inflamatorias.
- 15 Los ejemplos de trastornos autoinmunitarios y enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still del adulto, glomerulonefritis, osteoporosis, síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome hemofagocítico, reticulohistiocitosis multicéntrica, y enfermedad de Paget.
- 20 En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, arteriopatía coronaria, isquemia/reperfusión, hipertensión, restenosis, e inflamación arterial.
- 25 En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor. En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor como resultado de lesión de los nervios. En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor neuropático asociado con inflamación de nervios (neuritis) en ausencia de lesión de nervios. Tales síndromes de dolor incluyen lumbalgia, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), y artritis reumatoide.
- 30 Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar solos como una terapia individual, o se pueden administrar además con una o más sustancias y/o tratamientos adicionales que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente. Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.
- 35 En consecuencia, la invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades relacionadas con los huesos en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos, o se pueden administrar combinados con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.
- 40 La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar cáncer en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 En el campo de la oncología médica es práctica normal usar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica, el otro u otros componentes de tal tratamiento conjunto, además de las composiciones de la presente invención, pueden ser, por ejemplo, cirugía, radioterapia, quimioterapia, inhibidores de la transducción de señales, y/o anticuerpos monoclonales.
- 50 En consecuencia, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de receptores de retinoides, inhibidores de proteosomas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de las respuestas biológicas, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos, antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, e inhibidores de prenil-proteína transferasa.
- 55 La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades cardiovasculares en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos, o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.
- 60 La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades inflamatorias en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de
- 65

enfermedad inflamatoria, o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para tratar enfermedades inflamatorias que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente, tales como sales de oro o metotrexato.

5 La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar dolor en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de dolor, o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para tratar dolor que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.

10 En una forma de realización, como se usa en la presente memoria, el término tratamiento incluye profilaxis así como tratamiento de una afección preexistente.

15 En una forma de realización, los términos "tratamiento" o "tratar", como se usan en la presente memoria, significan un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o afección (por ejemplo, enfermedades relacionadas con hueso, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, como se describe en la presente memoria), o ralentización, o detención de la progresión posterior o empeoramiento de esos síntomas.

20 En una forma de realización, el término "prevenir", como se usa en la presente memoria, significa la prevención del comienzo, recurrencia o extensión, en todo o en parte, de la enfermedad o afección (por ejemplo, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, como se describe en la presente memoria), o un síntoma de la misma.

25 La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrita en la presente memoria.

30 La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado mórbido y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante se puede determinar normalmente por una persona experta en la técnica.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters, y primates, incluyendo seres humanos.

40 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo en el tubo digestivo (por ejemplo rectal u oralmente), la nariz, los pulmones, la musculatura o vasculatura, o transdérmica o dérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverización, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes para dar volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

50 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria anteriormente. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, en un mamífero.

60 Según un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, en un mamífero.

65 Se apreciará que ciertos compuestos según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto se pueden preparar y aislar como una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o diastereomérica, o

en una forma enantiomérica o diastereoméricamente pura. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitarse a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como sus mezclas, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

5 En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña en negrita o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así.

10 También se apreciará que ciertos compuestos de Fórmula I se pueden usar como intermedios para la preparación de otros compuestos de Fórmula I.

Los compuestos de Fórmula I incluyen sus sales. En ciertas formas de realización, las sales son sales farmacéuticamente aceptables. Además, los compuestos de Fórmula I incluyen otras sales de tales compuestos que  
15 no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de Fórmula I.

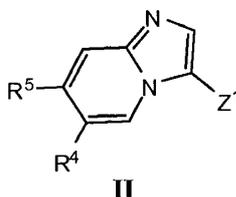
Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I y sus sales se pueden aislar en forma de solvatos, y en consecuencia se apreciará que cualquiera de tales solvatos se incluye dentro del alcance de la presente invención.  
20 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. El uso de un agente secante para eliminar cantidades en trazas de disolvente en la preparación de un compuesto de Fórmula I no excluye la existencia de una forma solvatada de un compuesto de Fórmula I obtenido mediante ese procedimiento.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Esto es, un átomo, en particular cuando se menciona en relación a un compuesto según la Fórmula I, comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de ese átomo, ya sea de origen natural o producidos sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, cuando se menciona el hidrógeno, se entiende que se refiere a  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ , o sus mezclas;  
30 cuando se menciona el carbono, se entiende que se refiere a  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ , o sus mezclas; cuando se menciona el nitrógeno, se entiende que se refiere a  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ , o sus mezclas; cuando se menciona el oxígeno, se entiende que se refiere a  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ , o sus mezclas; y cuando se menciona el flúor, se entiende que se refiere a  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$ , o sus mezclas. Los compuestos según la invención pueden también comprender por lo tanto compuestos con uno o más isótopos de uno o más átomos, y sus mezclas, incluyendo compuestos radioactivos, en los que uno o  
35 más átomos no radioactivos se han sustituido por uno de sus isótopos enriquecidos radioactivos. Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos, por ejemplo agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo en agentes de formación de imágenes in vivo. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, están destinadas a estar englobadas dentro del alcance de la presente invención.

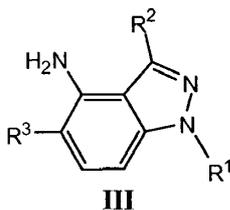
40 La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como se define en la presente memoria, que comprende:

(a) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula II

45



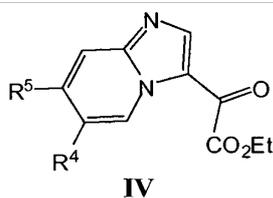
en la que Z<sup>1</sup> es -COOH o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto correspondiente de fórmula III



50

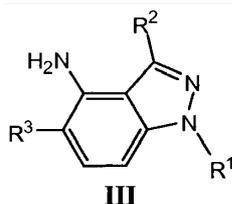
en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula IV



5

con un compuesto de fórmula III

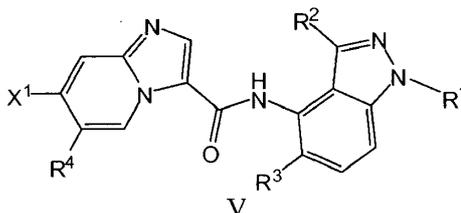


10

en presencia de una base; o

(c) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), o [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V

15

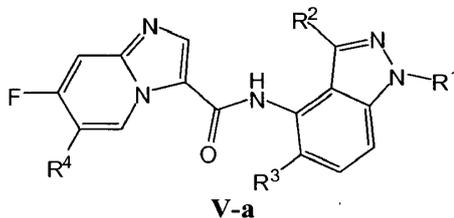


20

en la que X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>5a</sup>-O-, en la que R<sup>5a</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alquilo(C1-4)-OH, hetCyc<sup>8</sup>-OH, hetCyc<sup>9</sup>alquilo(C1-4)-OH, P<sup>1</sup>O-alquilo(C1-4)-OH, difluoroaminoalquilo(C1-4)-OH o [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalquilo(C1-4)-OH, respectivamente, en presencia de una base, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo; o

25

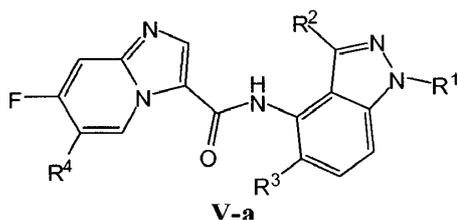
(d) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>, donde hetCyc<sup>4</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>4</sup>-H; o

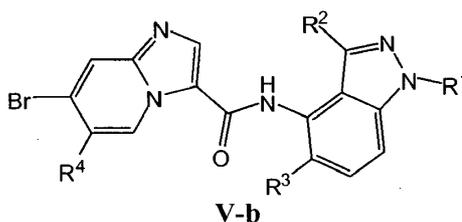
30

(e) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>3</sup>, y hetAr es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a

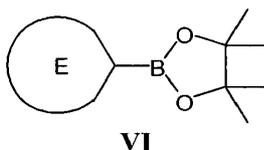


con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetAr}^3\text{-H}$ , en presencia de una base; o

- 5 (f) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^5$  es un sustituyente enlazado a carbono seleccionado de entre  $\text{hetAr}^3$ ,  $\text{hetAr}^4$ , y N-(alquilo C1-3)piridinona, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b

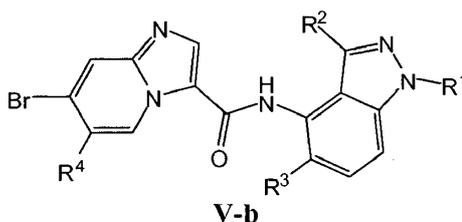


- 10 con un compuesto que tiene la fórmula VI



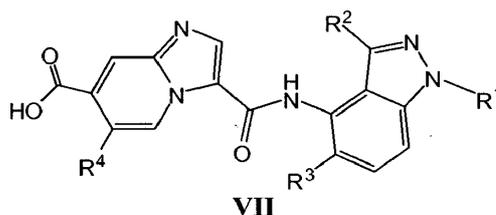
- 15 en la que el Anillo E es un radical enlazado mediante carbono seleccionado de entre  $\text{hetAr}^3$ -,  $\text{hetAr}^4$ -, y N-(alquilo C1-3)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

(g) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^5$  es  $\text{hetAr}^3$ - o  $\text{hetAr}^5$ -, donde  $\text{hetAr}^3$  y  $\text{hetAr}^5$  son radicales carbonados, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



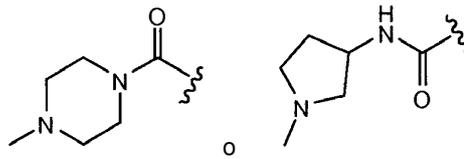
- 20 con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetAr}^3\text{-H}$  o  $\text{hetAr}^5\text{-H}$ , respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base, y opcionalmente, en presencia de un ligando; o

- 25 (h) para un compuesto de Fórmula I, donde  $\text{R}^5$  es  $\text{hetCyc}^5\text{C(=O)-}$ , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII

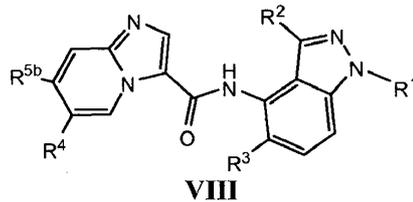


- 30 con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^5\text{-H}$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(i) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^5$  tiene la estructura:

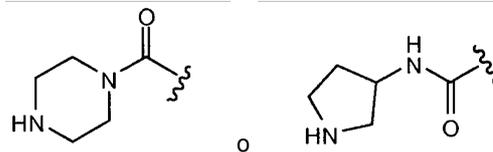


hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII,



5

en la que R<sup>5b</sup> es

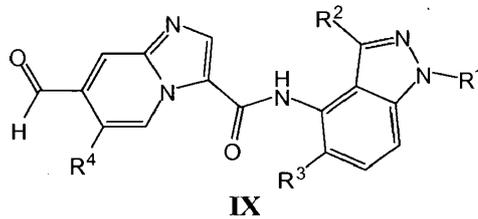


10

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

(j) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es R'R''NC(=O)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IX

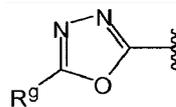
15



con un compuesto que tiene la fórmula R'R''NH, en presencia de un agente de acoplamiento; o

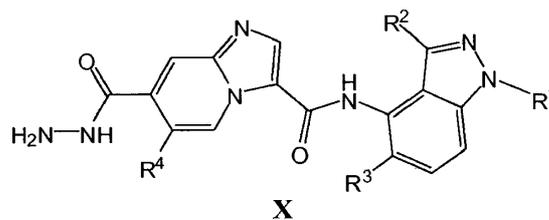
20

(k) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es un sustituyente oxadiazólico que tiene la fórmula:



25

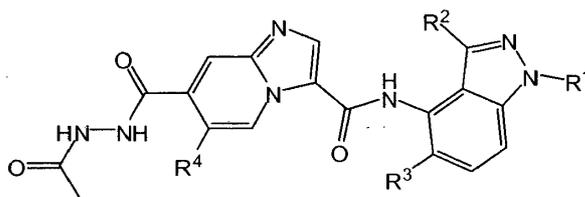
en la que R<sup>9</sup> es H o Me, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X



en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

30

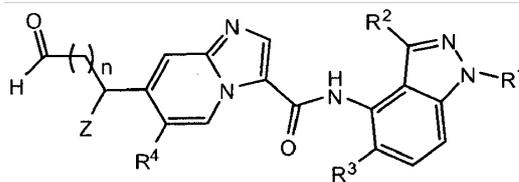
(l) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XI



XI

en presencia de  $P_2S_5$ ; o

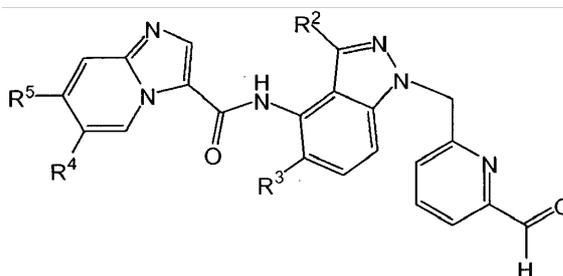
- 5 (m) para un compuesto de Fórmula I, donde  $R^5$  es hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-2)- (donde hetCyc<sup>6</sup> es un radical nitrogenado), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)]aminoalquilo(C1-2), o [hidroxialquil(C2-4)]amino-alquilo(C1-2), hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula XII



XII

- 10 en la que n es 0 o 1, y Z es H o Me, con hetCyc<sup>6</sup>-H, [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)]NH<sub>2</sub> o [hidroxialquilo(C2-4)]NH<sub>2</sub>, respectivamente, en presencia de un agente reductor; o

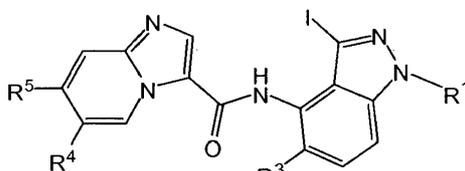
- 15 (n) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, donde hetAr<sup>1</sup> está sustituido con hetCyc<sup>1</sup>, en el que hetCyc<sup>1</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula XIII



XIII

- 20 con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>1</sup>-H en presencia de un agente reductor; u

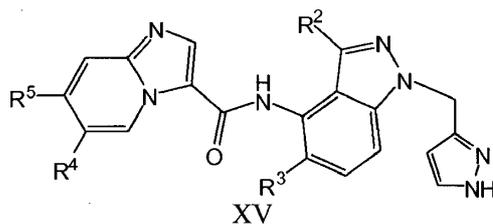
- (o) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^2$  es etilo, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIV



XIV

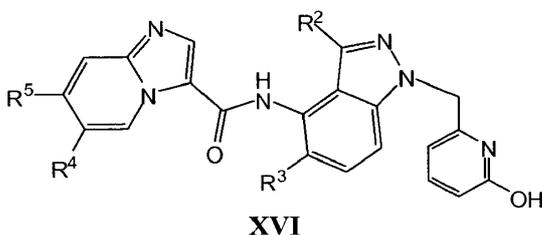
- 25 con un compuesto que tiene la fórmula  $(CH_2=CH)BF_3K$  en presencia de un catalizador de paladio y una base, seguido de la reducción del intermedio 3-vinil-1H-indazolónico; o

- 30 (p) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-, y hetAr<sup>2</sup> es un anillo pirazolónico que tiene un átomo de N anular sustituido con un sustituyente seleccionado de entre hetCyc<sup>3</sup>(alquilo C1-2)- o alquilo(C1-6)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XV



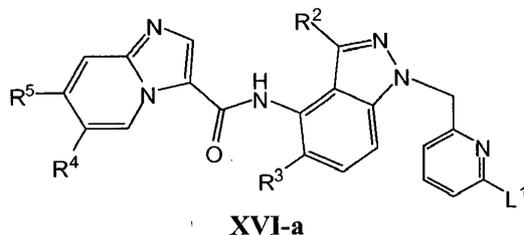
con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>3</sup>(alquilo C1-2)-X<sup>2</sup> o alquilo(C1-6)-X<sup>2</sup>, respectivamente, en las que X<sup>2</sup> es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

- 5 (q) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, donde hetAr<sup>1</sup> es piridilo sustituido con aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4), hetCyc<sup>2</sup>O- o hetCyc<sup>2a</sup>alcoxi(C1-2), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



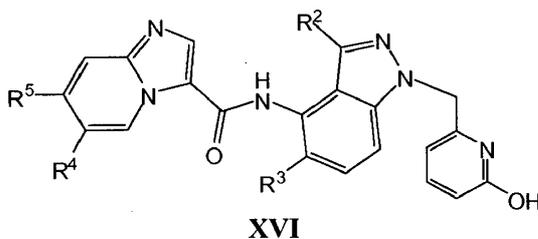
con un compuesto que tiene la fórmula amino(C2-4)-X<sup>3</sup>, [di(alquil C1-3)amino](C2-4)-X<sup>3</sup>, dihidroxi(C3-4)-X<sup>3</sup>, hetCyc<sup>2</sup>-X<sup>3</sup>, o hetCyc<sup>2a</sup>(1-2C)-X<sup>3</sup>, respectivamente, en las que X<sup>3</sup> es un átomo o grupo saliente, en presencia de una base; o

- 10 (r) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, donde hetAr<sup>1</sup> es piridilo sustituido con -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> o etilo, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-a



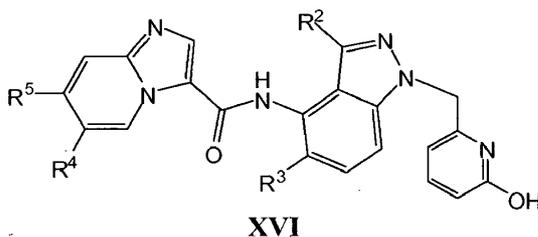
en la que L<sup>1</sup> es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula ME<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>BF<sub>3</sub>K o (CH<sub>2</sub>=CH)BF<sub>3</sub>K, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio (y una base cuando se acopla con (CH<sub>2</sub>=CH)BF<sub>3</sub>K), seguido de la reducción del grupo vinilo cuando el compuesto XVI-a se acopla con (CH<sub>2</sub>=CH)BF<sub>3</sub>K; o

20 (s) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>1</sup> es (N-alquilo C1-3)piridinonil-CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



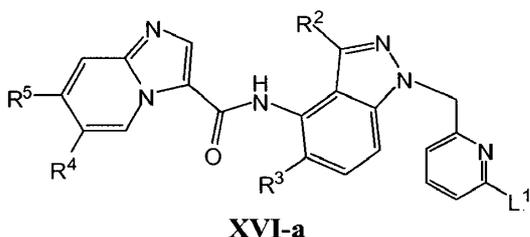
con (alquilo C1-6)-L<sup>2</sup>, en el que L<sup>2</sup> es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

30 (t) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>, donde hetAr<sup>1</sup> es piridilo sustituido con hetCyc<sup>2a</sup>alcoxi(C1-2), acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



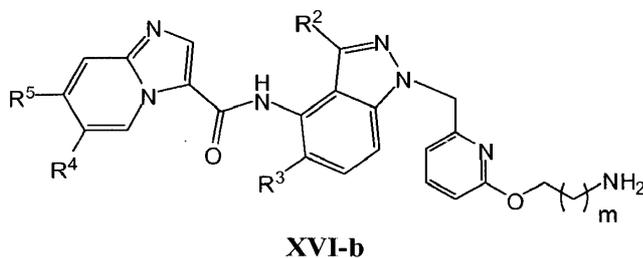
con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^{2a}(\text{C1-2})\text{OH}$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

- 5 (u) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $\text{hetCyc}^1-$ , en el que  $\text{hetCyc}^1-$  es un radical nitrogenado, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-a



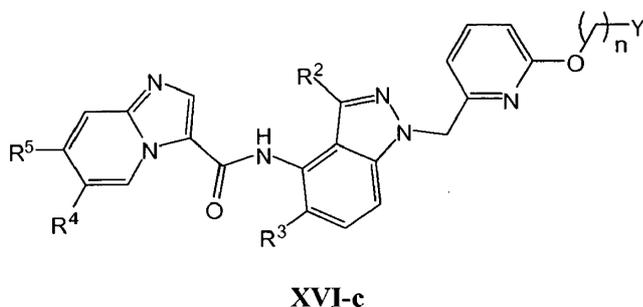
- 10 en la que  $\text{L}^1$  es un grupo o átomo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^1-\text{H}$ , en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base; o

- 15 (v) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con dimetilaminoalcoxi(C2-4), hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula XVI-b



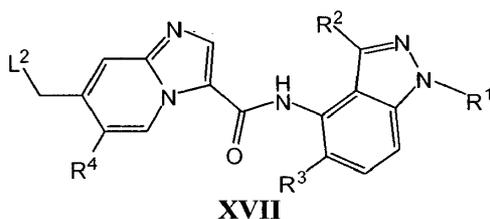
en la que m es 1, 2 o 3, con formaldehído en presencia de una base; o

- 20 (w) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2), y  $\text{hetCyc}^{2a}$  tiene un átomo de N anular sustituido con metilo en N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-c



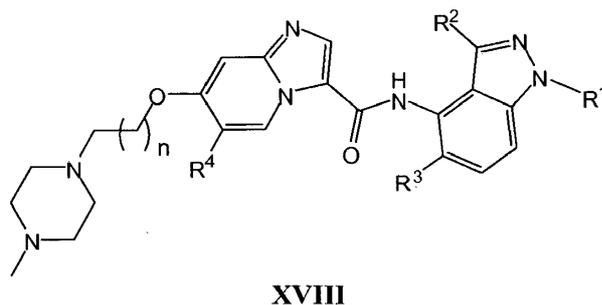
- 25 en la que n es 1 o 2 e Y es un  $\text{hetCyc}^{2a}$  que tiene un grupo NH anular, con formaldehído en presencia de un agente reductor; o

- 30 (x) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^5$  es  $\text{hetCyc}^6\text{CH}_2-$ , donde  $\text{hetCyc}^6$  es un radical nitrogenado, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVII



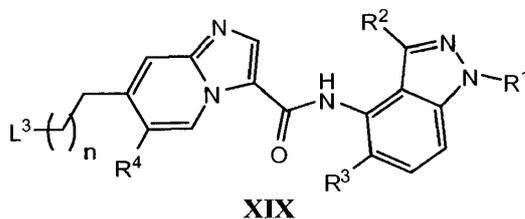
en la que L<sup>2</sup> es un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>6</sup>-H en presencia de una base; o

- 5 (y) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), y hetCyc<sup>7</sup> es 1-óxido de N-metilpiperazina, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de Fórmula XVIII



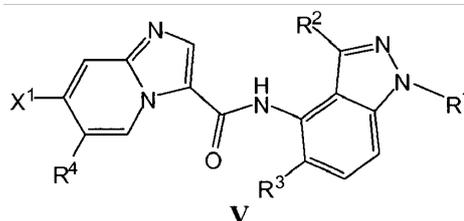
10 en la que n es 0, 1, 2 o 3, con un agente oxidante; o

(z) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, donde hetCyc<sup>6</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIX



15 en la que n es 0, 1, 2 o 3, y L<sup>3</sup> es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula hetCyc<sup>6</sup>H, en presencia de una base; o

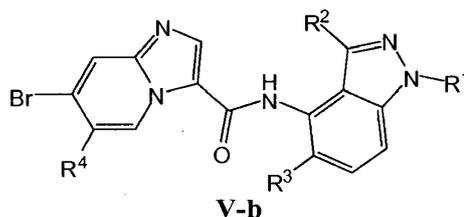
- 20 (aa) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)C(=O)NHalquiltio(C2-4)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V



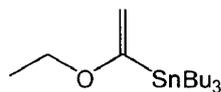
25 en la que X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil C1-4)C(=O)NHalquilo(C2-4)-SH, en presencia de una base; o

(bb) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>C(=O)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V-b

30



con un compuesto que tiene la fórmula

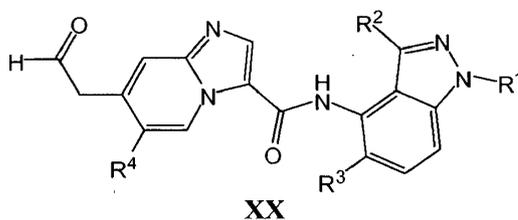


5

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

10

(cc) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XX



15

con un agente reductor; y

eliminar cualesquiera grupos protectores si se desea, y formar una sal del mismo si se desea.

20

Haciendo referencia al método (a), el acoplamiento del compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III se puede llevar a cabo usando condiciones de formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo tratando el ácido carboxílico con un agente activante, seguido de la adición de la amina en presencia de una base. Los agentes activantes adecuados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, EDCI, HATU, y HOBt. Las bases adecuadas incluyen bases amínicas, por ejemplo trietilamina, diisopropilamina, piridina, o amoníaco en exceso. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF, y DMF.

25

Como alternativa, la formación del enlace de amida se puede llevar a cabo acoplando un derivado reactivo de un ácido carboxílico de fórmula II, por ejemplo un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido, o una sal de litio del mismo.

30

Haciendo referencia al método (b), las bases adecuadas incluyen hidruros de metales alcalinos tales como NaH, bases amínicas de metales alcalinos, tales como diisopropilamido de litio, y amidas de metales alcalinos que contienen silicio (por ejemplo, hexametildisilazuro de sodio o hexametildisilazuro de litio).

35

Haciendo referencia al método (c), las bases adecuadas incluyen carbonatos o alcóxidos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio.

40

Haciendo referencia al método (d), los disolventes adecuados incluyen tolueno y THF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas entre 110-120°C.

45

Haciendo referencia al método (e), las bases adecuadas incluyen hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio o hidruro de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas que oscilan de 90 a 110°C.

Haciendo referencia al método (f), los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y Pd(OAc)<sub>2</sub>. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno o DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas que oscilan de 70 a 90°C.

Haciendo referencia al método (g), los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, y

Pd(OAc)<sub>2</sub>. Los ligandos adecuados incluyen trifuran-2-ilfosfina, rac-BINAP, DIPHOS, y similares. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno o DMF.

5 Haciendo referencia al método (h), los reactivos de acoplamiento adecuados incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), DCC, 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), y similares.

10 Haciendo referencia al método (i), los agentes reductores adecuados incluyen Na(OAc)<sub>3</sub>BH y NaCNBH<sub>3</sub>. Los disolventes adecuados incluyen disolventes neutros tales como acetonitrilo, THF, y dicloroetano.

15 Haciendo referencia al método (j), los ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen CDI, EDCI, fosgeno, bicarbonato de bis(triclorometilo). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, dicloroetano, THF, y DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, por ejemplo a alrededor de 60-80°C.

Haciendo referencia al método (k), la reacción se lleva a cabo convenientemente con trimetoximetano o trietoxietano en exceso a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100-120°C.

20 Haciendo referencia al método (l), los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno y/o DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a 100-120°C.

25 Haciendo referencia a los métodos (m), (n), (v), (w) y (cc), los agentes reductores adecuados incluyen Na(OAc)<sub>3</sub>BH y NaCNBH<sub>3</sub>. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, y diclorometano, o sus mezclas. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura elevada.

30 Haciendo referencia al método (o), los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-PdCl<sub>2</sub>-diclorometano. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno, DMF, DME, IPA, o sus mezclas. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta 120°C, por ejemplo de 80 a 110°C.

35 Haciendo referencia al método (p), el grupo saliente X<sup>2</sup> puede ser un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo triflato, o un grupo arilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo mesilato o un tosilato. Como alternativa, X puede ser un átomo saliente tal como Cl o Br. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato, hidróxido o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cesio, o terc-butóxido de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), tolueno, DMF o DME. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

40 Haciendo referencia al método (q), el átomo saliente X<sup>3</sup> puede ser, por ejemplo, un haluro tal como Br o I. Como alternativa, X<sup>3</sup> puede ser un grupo saliente, tal como un grupo arilsulfonilo o un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo tosilato o un grupo mesilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano), DMF, DMA, o acetona. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta 100°C.

50 Haciendo referencia al método (r), los catalizadores de paladio adecuados incluyen Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-PdCl<sub>2</sub>-diclorometano. Las bases adecuadas incluyen bases de aminas terciarias tales como diisopropiletilamina (DIEA) y trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en estado puro o en una mezcla de disolventes, tal como dioxano/agua. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo 80 a 110°C. La reducción del intermedio vinílico se puede llevar a cabo usando condiciones de hidrogenación estándar conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo en presencia de paladio sobre carbono.

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

65 Haciendo referencia al método (t), el reactivo de acoplamiento puede ser cualquier reactivo o reactivos adecuados conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo DEAD y PPh<sub>3</sub>. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde -78 hasta 100°C.

Haciendo referencia al método (u), el átomo saliente  $L^1$  puede ser, por ejemplo, un haluro tal como Br o I. Como alternativa,  $L^1$  puede ser un grupo saliente, por ejemplo un grupo triflato o un grupo arilsulfoniloxi o un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un tosilato o un grupo mesilato. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $Pd_2(dba)_3$  y  $Pd(OAc)_2$ . Los ligandos adecuados incluyen (rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) o DIPHOS. La base puede ser, por ejemplo, un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) o tolueno.

Haciendo referencia al método (x), el grupo saliente  $L^2$  puede ser un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo tosilato o un grupo mesilato. La base puede ser un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, tal como carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que oscila desde la temperatura ambiente hasta 50°C.

Haciendo referencia al método (y), los agentes oxidantes adecuados incluyen ácidos perbenzoicos orgánicos tales como ácido metacloroperbenzoico. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como DCM, éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF. La temperatura de reacción para esta etapa oxidante está típicamente en el intervalo de -25°C a la temperatura ambiente, por ejemplo entre -20°C y 0°C.

Haciendo referencia al método (z), el grupo saliente  $L^3$  puede ser un grupo alquilsulfoniloxi, tal como un grupo tosilato o un grupo mesilato. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

Haciendo referencia al método (aa), las bases adecuadas incluyen un carbonato o alcóxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio. Los disolventes convenientes incluyen disolventes apróticos tales como éteres (por ejemplo tetrahidrofurano o p-dioxano) y DMF.

Haciendo referencia al método (bb), los catalizadores de paladio adecuados incluyen  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- $PdCl_2$ -diclorometano.

Los grupos amínicos en compuestos descritos en cualquiera de los métodos anteriores se pueden proteger con cualquier grupo protector de amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen grupos acilo y alcoxicarbonilo, tales como t-butoxicarbonilo (BOC), y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM). Igualmente, los grupos carboxilo se pueden proteger con cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo(C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo. Los grupos alcohol se pueden proteger con cualquier grupo protector de alcohol conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de alcohol incluyen bencilo, tritilo, éteres de sililo, y similares.

También se cree que los compuestos de fórmulas V, V-a, V-b, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVI-a, XVI-b, XVI-c, XVII, XVIII, XIX y XX son nuevos y se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

Los compuestos de Fórmula I representan nuevos inhibidores potentes de proteína tirosina cinasas, tales como cFMS, y pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de trastornos que resultan de acciones de estas cinasas. La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como inhibidores de cFMS se puede demostrar mediante el ensayo enzimático descrito en el Ejemplo A, o el ensayo celular descrito en el Ejemplo C.

Además, se ha demostrado que los compuestos representativos de la invención son selectivos para la cFMS cinasa con respecto a otras tirosina cinasas receptoras de tipo III. Por ejemplo, los compuestos representativos de Fórmula I en la que  $R^2$  es etilo o ciclopropilo muestran en general una mayor selectividad por cFMS frente a PDGFR y cKit cuando se comparan con compuestos en los que  $R^2$  es H, metilo, F o Cl. En particular, los compuestos representativos de Fórmula I en la que  $R^2$  es etilo o ciclopropilo muestran en general una mayor selectividad por cFMS frente a PDGFR y cKit cuando se comparan con compuestos en los que  $R^2$  es H o F.

Como se usa en la presente memoria, "mayor selectividad" significa que un compuesto de Fórmula I es al menos 10 veces más potente inhibiendo cFMS con respecto a la inhibición de PDGFR o cKit cuando se ensaya en un ensayo celular apropiado tal como los ensayos descritos en los Ejemplos D, E y F.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser de valor terapéutico en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, y dolor.

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades

relacionadas con los huesos.

Los ejemplos de enfermedades relacionadas con los huesos incluyen osteopatía metastásica, pérdida de hueso inducida por tratamiento, osteoporosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Paget, y enfermedad periodontal. La osteoporosis puede ser atribuida a (1) menopausia en mujeres, (2) envejecimiento en hombres o mujeres, (3) crecimiento subóptimo del hueso durante la niñez y adolescencia que dio como resultado un fracaso a la hora de alcanzar la masa ósea pico, y/o (4) pérdida ósea como consecuencia de otros estados mórbidos, trastornos alimentarios, medicaciones y/o tratamientos médicos (por ejemplo, como resultado del tratamiento con glucocorticoides, terapia de inhibición de aromatasas, o terapia antiandrogénica).

Otras enfermedades osteolíticas que se pueden tratar según la presente invención están más localizadas. Un ejemplo particular es osteolisis inducida por tumor metastásico. En esta afección, los cánceres óseos o metástasis óseas inducen osteolisis localizada que puede provocar dolor, debilidad ósea y fracturas. Tal osteolisis localizada también permite que los tumores se hagan más grandes, creando más espacio para ellos en el hueso y liberando factores de crecimiento de la matriz ósea. Los cánceres que se sabe actualmente que provocan osteolisis inducida por tumor incluyen neoplasias hematológicas (por ejemplo, mieloma y linfoma) y tumores sólidos (por ejemplo, mama, próstata, pulmón, renal y tiroides), todos los cuales la presente invención contempla su tratamiento.

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de cánceres y trastornos proliferativos. Los ejemplos incluyen melanoma múltiple, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer ovárico, melanoma, glioblastoma multiforme, tumor de células gigantes de hueso (también conocido como osteoclastoma), tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (también conocido como tumor de células gigantes tenosinovial o TGCT), metástasis de tumores a otros tejidos, otras enfermedades mieloproliferativas crónicas tales como mielofibrosis, y sinovitis vellonodular pigmentada (PVNS).

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios y enfermedades inflamatorias.

Los ejemplos de trastornos autoinmunitarios y enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still del adulto, glomerulonefritis, osteoporosis, síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, histiocitosis de células de Langerhans, síndrome hemofagocítico, reticulohistocitosis multicéntrica, y enfermedad de Paget.

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, arteriopatía coronaria, isquemia/reperfusión, hipertensión, restenosis, e inflamación arterial.

En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor. En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor como resultado de lesión de los nervios. En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I son útiles para el tratamiento de dolor neuropático asociado con inflamación de nervios (neuritis) en ausencia de lesión de nervios. Tales síndromes de dolor incluyen lumbalgia, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJ), y artritis reumatoide.

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar solos como una terapia individual, o se pueden administrar además con una o más sustancias y/o tratamientos adicionales que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente. Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.

En consecuencia, la invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades relacionadas con los huesos en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos, o se pueden administrar combinados con uno o más fármacos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.

La invención proporciona además compuestos para su uso en métodos para tratar cáncer en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En consecuencia, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, ADN o ARN antisentido, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, moduladores de receptores de retinoides, inhibidores de proteosomas, inhibidores de topoisomerasas, modificadores de las respuestas biológicas, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, agentes citostáticos, antiandrógenos, anticuerpos dirigidos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, e inhibidores de prenil-proteína transferasa.

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

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

La invención también proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar dolor en mamíferos, incluyendo seres humanos, mediante la administración de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos se pueden administrar solos para el tratamiento de dolor, o se pueden administrar en combinación con uno o más fármacos para tratar dolor que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción o uno diferente.

En una forma de realización, como se usa en la presente memoria, el término tratamiento incluye profilaxis así como tratamiento de una afección preexistente.

En una forma de realización, los términos "tratamiento" o "tratar", como se usan en la presente memoria, significan un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o afección (por ejemplo, enfermedades relacionadas con hueso, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, como se describe en la presente memoria), o ralentización, o detención de la progresión posterior o empeoramiento de esos síntomas.

En una forma de realización, el término "prevenir", como se usa en la presente memoria, significa la prevención del comienzo, recurrencia o extensión, en todo o en parte, de la enfermedad o afección (por ejemplo, enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, como se describe en la presente memoria), o un síntoma de la misma.

La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrita en la presente memoria.

La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado mórbido y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante se puede determinar normalmente por una persona experta en la técnica.

Como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters, y primates, incluyendo seres humanos.

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo en el tubo digestivo (por ejemplo rectal u oralmente), la nariz, los pulmones, la musculatura o vasculatura, o transdérmica o dérmicamente. Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverización, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes para dar volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y en una forma de disolución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de

fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria anteriormente. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención proporciona además un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, en un mamífero.

10 Según un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con huesos, cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares y dolor, en un mamífero.

15 Los compuestos particulares de la invención incluyen uno o más compuestos seleccionados independientemente de entre:

*N*-(1-Bencil-3-yodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

20 *N*-(1-Bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

*N*-(1-Bencil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

25 *N*-(1-Bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

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

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

30 *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

*N*-(1-((1-(2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

35 *N*-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

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

*N*-(11-((6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

40 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

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

45 *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

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

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

(*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((6-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

55 *N*-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

60 *N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxi)etil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

*N*-(3-etil-1-((1-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

65 3-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato de etilo;

- N*-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-etil-1-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 1-óxido de 4-(2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;
- 35 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- 60 *N*7-(2-aminoetil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7,*N*7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- 65 *N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(1-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;

- N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- 5 7-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-etil-1-((6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-cloro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(1-((6-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 1-óxido de 4-(2-(3-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 6-ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-

- a]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 2-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoi)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo;
- 35 3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoi)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)-2,2-difluoropropilcarbomato de terc-butilo;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-tiomorfolin 1,1-dióxido etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-*H*-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 7-(3-amino-2,2-difluoropropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(morfolin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 (*R*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxipirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-(1,4-diazepan-1-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 (R)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoroazetid-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 7-(2-(dimetilamino)etil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxiazetid-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 7-((Dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- N*-(3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 7-(2-acetamidoetilto)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 7-(Benciloxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 7-bromo-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se hace mención particular de sales de hidrocloreto (incluyendo sales de hidrocloreto, dihidrocloreto y trihidrocloreto) de los compuestos anteriormente mencionados.

#### 45 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos más abajo, excepto que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Alfa, Aesar, TCI, Maybridge, u otros proveedores adecuados, y se usaron sin purificación adicional excepto que se indique de otro modo. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno, dimetilformamida (DMF) y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas Sure/Seal™, y se usaron según se recibieron.

Las reacciones expuestas más abajo se llevaron a cabo generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo secante (excepto que se establezca de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos vía una jeringuilla. El material de vidrio se secó en el horno y/o se secó por calor, o se secó bajo una corriente de nitrógeno seco.

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

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

AcOH	Ácido acético
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de plata

APCI	Ionización química a presión atmosférica
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
CB <sub>4</sub>	Tetrabromuro de carbono
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>3</sub> SiH	Trietilsilano
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
GF/F	Filtro de fibra de vidrio
HATU	(hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
HCHO	Formaldehído
HCl	Cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
IPA	Alcohol isopropílico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio (también conocido como hexametildisilazuro de litio)
MeOH	Metanol
MTBE	<i>tert</i> -butil-metiléter
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ·10H <sub>2</sub> O	Sulfato sódico decahidratado
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	Triacetoxiborohidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato sódico
NaOH	Hidróxido sódico
NaOH	Hidróxido sódico
NH <sub>4</sub> Cl	Cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de amonio
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	Pentasulfuro de fósforo
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
PdCl <sub>2</sub> (dppf)*dcm	Complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloruro de paladio(II)-diclorometano
PMB	4-metoxibencilo
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

### Ejemplo A

Ensayo de cFMS cinasa

- 5 La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir cFMS se determinó mediante el siguiente ensayo. La actividad enzimática de cFMS se midió usando la tecnología del ensayo LANCE® *Ultra* TR-FRET de PerkinElmer (Waltham, MA). Las mezclas de incubación contenían lo siguiente: 50 mM de NaHEPES, pH 7,3, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM de MnCl<sub>2</sub>, 0,01% de Triton X-100, 1 mM de DTT, 1% de DMSO, 10 mM de ATP, 25 nM de LANCE® *Ultra*
- 10 ULight™-poly GAT y 0,5 nM de cFMS en un volumen total de 10 µl. La concentración de compuestos de Fórmula I se varió a lo largo de series de dilución de 3 veces en 10 puntos, siendo típicamente 10.000 nM la dosis más elevada. Las incubaciones se llevaron a cabo en placas blancas ProxypPlate™-384 Plus (PerkinElmer) a 22°C durante 20 minutos, después de lo cual se añadieron 10 µl de una disolución de parada/detección que contiene 1 x de tampón de detección LANCE®, 2 nM de antifosfotirosina LANCE® Eu-W1024 (PY20) y 36 mM de EDTA.
- 15 Después de una incubación adicional de 60 minutos a 22°C, la placa de ensayo se leyó en un lector EnVision™ 2103 Multilabel Reader (PerkinElmer), usando una longitud de onda de excitación de 340 nm y longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm. El porcentaje de control (POC) se calculó usando la siguiente ecuación:

## ES 2 494 590 T3

$$POC=100 \left[ \frac{Em665_{Muestra} - AvgEm665_{Fondo}}{AvgEm665_{No\ inhibida} - AvgEm665_{Fondo}} \right]$$

Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de dosis de inhibidor frente a respuesta, definiéndose IC<sub>50</sub> como la concentración de inhibidor que da 50 POC.

5 La Tabla A proporciona valores promedios de IC<sub>50</sub> para compuestos de la invención cuando se ensayan en este ensayo.

Tabla A

10

Ej. nº	IC <sub>50</sub> de la enzima cFMS (nM)
1	112,0
2	117,9
3	57,9
4	42,0
5	137,0
6	515,8
7	3066,9
8	3002,7
9	454,9
10	395,4
11	4876,5
12	903,2
13	2558,8
14	3844,8
15	138,2
16	145,1
17	1396,9
18	1136,4
19	860,1
20	1037,9
21	2907,5
22	2256,2
23	141,2
24	409,9
25	1973,5
26	4910,5
27	100,8
28	176,2
29	555,6
30	191,3
31	333,1
32	341,5
33	286,8
34	688,5
35	488,2
36	554,6
37	725,3
38	98,3
39	331,8
40	358,5
41	931,9
42	275,1
43	395,7
44	232,6
45	172,1
46	264,6
47	310,6
48	426,4
49	738,2
50	348,1

## ES 2 494 590 T3

Ej. nº	IC <sub>50</sub> de la enzima cFMS (nM)
51	430,1
52	134,6
53	1617,8
54	1253,3
55	936,5
56	313,5
57	1611,6
58	492,1
59	250,1
60	391,2
61	95,1
62	92,8
63	94,7
64	121,9
65 Etapa C	283,7
65 Etapa D	93,6
66	591,8
67	1721,2
68	1215,7
69	1718,9
70	977,1
71	621,2
72	102,3
73	1229,0
74	157,6
75	106,8
76	266,9
77 Etapa B	497
77 Etapa C	149,8
78	82,5
79	120,4
80	184,6
81	163,7
82	172,6
83	305,2
84	188,2
85	379,9
86	876,7
87	167,7
88	141,0
89	155,9
90	163,5
91	183,3
92	193,5
93	198,2
94	219,3
95	238,7
96	267,7
97	271,3
98	497,2
99	325,9
100	558,4
101	703,3
102	276,2
103	192,4
104	380,0
105	187,4
106	141,2
107	371,1
108	87,9
109	96,6
110	184,6

Ej. nº	IC <sub>50</sub> de la enzima cFMS (nM)
111	152,3
112	170,5
113	218,7
114	91,4
115	204,9
116	173,7
117 Etapa A	633
117 Etapa B	462,7
118	235,8
119	232,2
120	522,6
121	929,2
122	280,0
123	72,8
124	155,8
125	141,1
126	278,4
127	157,4
128	217,3
129	6551,3
130	2135,6
131	1893,7
132	4121,9
133	183,3
134	449,3
135	1171,4
136	400,6
137	54,6
138	274,8
139	137,5
140	108,4
141	32,7
142	1563,4
143	711,3
144	276,2
145	178,8
146	102,4
147	123,0
148	259,5
149	200,7
150	136,1
151	148,5
152	79,5
153	118,3
154	131,7
155	217,8
156	86,75
157	493,5
158	227,05
159	18,5
160	90,4
161	753,2
162	74,4

### Ejemplo B

Modelo de hueso osteolítico

5

Las metástasis óseas de carcinomas son las neoplasias más habituales del hueso. Este modelo se desarrolló para cribar compuestos de Fórmula I en un modelo de hueso osteolítico para determinar la capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la osteolisis. De forma breve, se resuspendieron células de carcinoma mamario de rata en PBS (Ca<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup>) a  $3,0 \times 10^6$  células/ml. Ratas Sprague Dawley se colocaron bajo isofluorano, y se realizó una

pequeña incisión en la piel cerca de la articulación de la rodilla. Para asegurar un daño mínimo del tejido, se llevó a cabo una disección roma de la tibia usando aplicadores con punta de algodón, estériles. Se usó un taladro de hueso para perforar la tibia proximal y exponer la médula. Se inyectaron células (10 µl/animal) en la médula usando una jeringuilla Hamilton de 25 µl, y el sitio de inyección se cerró herméticamente usando cera ósea. El sitio de incisión se cerró usando clips estériles para heridas, y los animales se volvieron a colocar en jaulas encamadas para su recuperación. A los animales se les dosificó y se monitorizaron una vez al día durante 14 días. La alodinia mecánica se evaluó en el día 0 y 14. Quince días después de las inyecciones tibiales, los animales se eutanasiaron y la extremidad inyectada se amputó y se colocó en 10% de NBF. Se llevó a cabo el análisis radiográfico de tibias fijadas en formalina, para evaluar la osteolisis.

Se mostró o se demostrará que los compuestos descritos en la presente memoria son eficaces en este modelo.

### Ejemplo C

#### Modelo de artritis inducida por adyuvante (AIA)

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica incapacitante que destruye progresivamente las articulaciones periféricas. El modelo de artritis de rata inducida por adyuvante se usó para examinar la capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la inflamación de la articulación, según se mide mediante la hinchazón e histología del tobillo, y la resorción ósea.

#### Animales

Ratas Lewis macho (7-9 semanas; 8 por grupos para artritis, 4 por grupo para control normal) se aclimataron durante 7 días después de la llegada.

#### Protocolo experimental

Los animales aclimatados se distribuyeron al azar en grupos por peso corporal y después se anestesiaron con isoflurano y se les administró amina lipoidal (LA) en adyuvante completo de Freund (inyección de 100 µl de 6,5 mg de LA, administración intradérmica en la base de la cola, Día 0). Se tomaron medidas con un calibre de las articulaciones normales de los tobillos (antes de la enfermedad) derecho e izquierdo en el día 7 tras la inyección de adyuvante. En el día 8, comenzó la dosificación para los grupos de tratamiento con vehículo y con compuestos. El tratamiento con metotrexato (0,075 mg/kg) comenzó en el día 0 antes de la inyección de adyuvante. Los animales recibieron tratamiento con dosis orales una vez al día en los días 1-18 del compuesto de ensayo (10, 30 o 100 mg/kg), y fue bien tolerado a todas las dosis administradas. Las ratas se pesaron en los días 0, 4, y 8-14, y se tomaron medidas de los tobillos con el calibre en los días 7 y 9-18. En el día 18 se tomaron los pesos corporales finales y las medidas de los tobillos y de las patas con los calibres. En el día 18, los animales se eutanasiaron, ambas patas traseras se retiraron, y las patas traseras se pesaron. Las patas se analizaron mediante tomografía microcomputarizada (µCt) y después se colocaron en formalina para los análisis histopatológicos. También se retiraron los bazos, se pesaron y se colocaron en formalina para los análisis histopatológicos.

Se demostró o se demostrará que los compuestos descritos en la presente memoria son eficaces en este modelo.

### Ejemplo D

#### Ensayo a base de células de cFMS

La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la activación de cFMS en células se determinó mediante el siguiente ensayo. Células THP-1 (línea celular de leucemia monocítica aguda humana) se privaron de suero durante 4 horas antes del tratamiento con los compuestos de Fórmula I durante 1 hora. La concentración de los compuestos de fórmula I se varió a lo largo de una serie de diluciones de 3 veces de 9 puntos, siendo típicamente 5.000 nM la dosis más elevada. El cultivo celular y el tratamiento se llevaron a cabo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% humidificada a 37°C. Las células tratadas se estimularon con 250 ng/ml de MCSF humana recombinante durante 1 minuto para inducir la activación de cFMS. Las células se lisaron de una manera que conserva las fosfoproteínas, y el lisado se analizó mediante ELISA (R&D Systems, Human Phospho-M-CSF R DuoSet IC DYG3268), en el que la proteína cFMS total en el lisado se captura y se detectan los restos de fosfotirosina de cFMS. Se usó una curva estándar, obtenida usando proteína fosfo-M-CSF R purificada, para cuantificar fosfo-c-FMS en los pocillos tratados con los compuestos. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de dosis de inhibidor frente a respuesta, definiéndose la IC<sub>50</sub> como la concentración de inhibidor que da 50 POC.

### Ejemplo E

#### Ensayo celular de fosfo PDGFR mediante LICOR

Los compuestos se identificaron en busca de la inhibición de la fosforilación de PDGFR beta en la estirpe celular de

fibroblasto humano HS27. Las células se sembraron en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos, después se incubaron toda la noche en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% a 37°C. Al día siguiente, las células se trataron durante 1 hora con diluciones de los compuestos de ensayo. Tras la estimulación con el ligando PDGF-BB durante 10 minutos, las células se lavaron con PBS y se fijaron en formaldehído al 3,7% en PBS durante 10 minutos. Esto fue seguido del lavado en PBS/0,2% de Triton X-100 y de la permeabilización en 100% de MeOH durante 10 minutos. Las células se incubaron en tampón de bloqueo durante 1 hora. Se añadieron a las células anticuerpos frente a PDGFRβ fosforilado y ERK total, y se incubaron durante 3 horas. Después del lavado con PBS/0,2% de Triton X-100, las células se incubaron durante una hora adicional con anticuerpos secundarios marcados fluorescentemente. Las células se lavaron entonces con PBS y se analizaron para determinar la fluorescencia a ambas longitudes de onda usando el Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). La señal de PDGFR fosforilado se normalizó a la señal de ERK total. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de dosis de inhibidor frente a respuesta, definiéndose la IC<sub>50</sub> como la concentración de inhibidor que da 50 POC.

### Ejemplo F

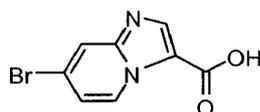
Ensayo de c-Kit a base de células

La capacidad de los compuestos de Fórmula I para inhibir la activación de c-Kit en células se determinó mediante el siguiente ensayo. Células M-07e (estirpe celular de leucemia megacarioblástica aguda humana) se privaron de suero durante 4 horas antes del tratamiento con los compuestos de Fórmula I durante 1 hora. La concentración de los compuestos de Fórmula I se varió a lo largo de una serie de diluciones de 3 veces de 9 puntos, siendo típicamente 5.000 nM la dosis más elevada. El cultivo celular y el tratamiento se llevaron a cabo en una incubadora de CO<sub>2</sub> al 5% humidificada a 37°C. Las células tratadas se estimularon con 150 ng/ml de SCF humana recombinante durante 4 minutos, para inducir la activación de c-Kit. Las células se lisaron de una manera que conserva las fosfoproteínas, y el lisado se analizó mediante ELISA (R&D Systems, Human Phospho-SCF R DuoSet IC DYC3527), en el que se captura la proteína c-Kit total en el lisado y se detectan los restos de fosfotirosina de c-Kit. Se usó una curva estándar, obtenida usando la proteína fosfo-SCF R purificada, para cuantificar fosfo-c-Kit en pocillos tratados con compuestos. Un modelo logístico de 4 parámetros estándar se ajustó a las curvas de dosis de inhibidor frente a respuesta, definiéndose la IC<sub>50</sub> como la concentración de inhibidor que da 50 POC.

Preparación de los intermedios sintéticos utilizados en los Ejemplos

### Preparación A

Ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico



Etapa A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-bromopiridin-2-amina (10,0 g, 0,06 moles) con etanol (50 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 222 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (500 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (200 ml) y se agitó para disolverlo. Las fases se separaron, y la disolución de bicarbonato se extrajo posteriormente con acetato de etilo (100 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se concentraron a presión reducida para dar 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (15 g) como un sólido amarillo pálido.

Etapa B: Preparación de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezclaron 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (15 g, 56 mmoles) e hidróxido de sodio monohidratado (3 g, 71,4 mmoles) con una mezcla 1:2:1 de tetrahidrofurano/etanol/agua (560 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío para dar una goma amarilla. Se añadieron agua (300 ml) y diclorometano, y las fases se separaron. La fase acuosa se enfrió en un baño de agua con hielo antes de ajustar el pH a 3 usando ácido sulfúrico 2N. El producto precipitó, se recogió mediante filtración, y se lavó con una pequeña cantidad de agua (50 ml), y después se secó a vacío para dar ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (8,3 g) como un sólido blancuzco.

### Preparación B

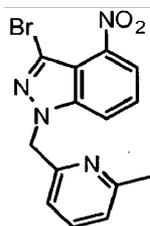
3-Bromo-4-nitro-1H-indazol



Se mezclaron acetato de sodio (52,8 g, 644 mmoles) y 4-nitro-1*H*-indazol (100 g, 613 mmoles) con ácido acético (1000 ml) y cloroformo (1000 ml) en un matraz de 4 bocas de 5 l con agitación mecánica. Se añadió una disolución de bromo (103 g, 644 mmoles) en ácido acético (120 ml) durante aproximadamente 3,5 horas, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 21°C. Después de que la adición estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (2000 ml) al residuo. Los sólidos amarillos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 1000 ml). Los sólidos se secaron al aire en el filtro y después a vacío a 40°C para dar el producto deseado (129 g) como un sólido amarillo.

### Preparación C

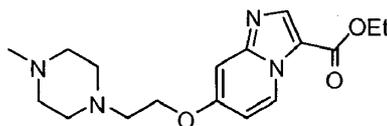
3-Bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol



A una disolución agitada de 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación B; 40 g, 165 mmoles) en DMF anhidra (320 ml) se añadió a temperatura ambiente carbonato potásico (45,7 g, 331 mmoles). Se añadió hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-metilpiridina (31 g, 174 mmoles) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (800 ml) y cloruro de metileno (1000 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo posteriormente con cloruro de metileno (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar un sólido marrón. El producto bruto se trituroó con éter (400 ml), y los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter, y se secaron a vacío para producir el producto deseado como un sólido marrón (46 g).

### Preparación D

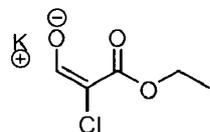
7-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo



Se suspendió 2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (120 g, 635 mmoles) (mediante agitación magnética vigorosa) en 1800 ml de éter, y se añadió lentamente ácido sulfúrico 6N (53 ml, 317 mmoles). Se tomó periódicamente una muestra de la suspensión acuosa inferior para determinar la acidez. Se añadió agua adicional (100 ml) para ayudar en la separación de fases. Cuando el pH de la fase inferior (acuosa) cayó por debajo de 3, la fase etérea se separó. La fase acuosa se extrajo posteriormente con éter (200 ml). Las fases etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y sulfato de magnesio durante 10 minutos. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida, con la temperatura sin exceder de 20°C. Se obtuvo un semisólido blancuzco (100 g). Éste se disolvió en etanol absoluto (800 ml). Se añadió 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (Preparación F; 75 g, 317 mmoles), y la mezcla se calentó en nitrógeno a 65°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la suspensión resultante se evaporó hasta sequedad a presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con THF, se recogieron mediante filtración, y después se secaron a vacío. El material (una sal de HCl) se mezcló con agua (1 l) y etanol (500 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (50 g), y la mezcla se agitó durante 18 horas. La suspensión se evaporó hasta sequedad a vacío. Los sólidos se extrajeron con un gran volumen de acetato de etilo (4 l) y THF (1 l) hasta que no se extrajo más producto. La disolución orgánica se secó adicionalmente con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para dar un sólido. El material se trituró con éter (500 ml), y los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío para producir el producto deseado (86,2 g) como un sólido blancuzco.

**Preparación E**

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



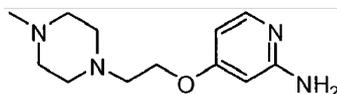
5

Una mezcla de 2-cloroacetato de etilo (220,8 g; 1802 mmoles) y formiato de etilo (133,5 g; 1802 mmoles) se añadió lentamente a una suspensión de t-butoxido de potasio (202,2 g; 1802 mmoles) en éter diisopropílico (2000 ml) a 0°C (manteniendo la temperatura <20°C) con agitación mecánica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter diisopropílico (500 ml) y acetonitrilo (2 x 1500 ml). El material se secó a vacío para dar el producto (270 g), que se usó sin purificación adicional.

10

**Preparación F**

15 4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina



20

25

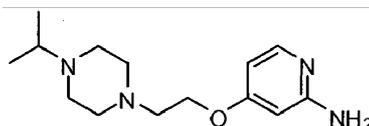
30

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 43,56 g; 1089 mmoles) a un matraz de reacción de 3 l en nitrógeno. Se adjuntaron un agitador mecánico y un termopar. Se añadió diglima seca (400 ml). Se añadió lentamente una disolución de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (157 g; 1089 mmoles) en diglima (450 ml) con agitación. La mezcla se agitó con calentamiento hasta 40°C durante 1 hora. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (70,0 g; 544,5 mmoles) como un sólido. La mezcla se calentó a 80°C con agitación hasta que la efervescencia se había detenido. La temperatura se aumentó a 157°C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua (500 ml). Se añadió THF (1000 ml) seguido de cloruro de sodio (suficiente para saturar la fase acuosa). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo posteriormente con THF (3 x 800 ml). Se añadió agua adicional según se requirió para ayudar en la separación de fases. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (1000 g) durante 16 horas, y se filtraron. El disolvente se eliminó a vacío para eliminar la mayoría del THF. La disolución se filtró a través de Celite® para eliminar las partículas finas, enjuagando con diglima. La diglima se eliminó a vacío (10 mm Hg de vacío, con la temperatura del baño aumentada a 60°C). El residuo se colocó a alto vacío durante 1 hora, y después se trituró con éter (400 ml). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter y se secaron a vacío para dar el producto (100,4 g) como un sólido blancuzco.

**Preparación G**

35

4-(2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina



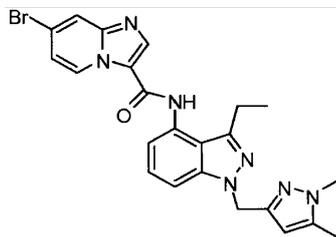
40

45

50

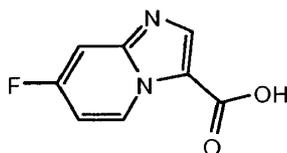
55

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 21,00 g; 525 mmoles) a un matraz de 4 bocas (2 l) en nitrógeno con un agitador mecánico, un condensador, un termopar y un embudo de adición adjuntos. Se añadió diglima seca (450 ml). Se añadió lentamente una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol (90,45 g; 525 mmoles) en diglima (150 ml) con agitación. La temperatura se aumentó lentamente a 40°C, hasta que la efervescencia se había detenido. La mezcla se dejó enfriar, y se añadió 4-cloropiridin-2-amina (45,00 g; 350 mmoles). La mezcla se calentó a 157°C durante 16 horas y se dejó enfriar. Se añadió agua (300 ml) seguido de THF (750 ml). Se añadió cloruro de sodio (suficiente para saturar la fase acuosa). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo posteriormente con THF (3 x 600 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (600 g) durante 16 horas, y después se filtraron. El disolvente se eliminó a vacío (8 mm Hg, temperatura del baño a 60°C, para eliminar la diglima). El residuo se disolvió en THF (1000 ml) y se filtró (Celite) para eliminar algunas partículas finas. El disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite marrón pálido. El material se colocó a alto vacío. Se formó lentamente un sólido (alrededor de 130 g). Se añadió éter (200 ml), y el material se rompió físicamente. Se añadió hexano (alrededor de 200 ml), y los sólidos resultantes se agitaron mecánicamente para romperlos. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron (hexano/éter 1:1). El material se secó a vacío para dar el producto deseado (38,4 g) como un sólido de color crema.

**Preparación H**7-Bromo-*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

5

A una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (1,16 g; 4,31 mmoles) en THF anhidro (15 ml), en nitrógeno, se añadió LHMDS (1,0 M en THF; 4,22 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución de 7-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de metilo (0,50 g; 1,96 mmoles) en DMA (5 ml). La mezcla se agitó con enfriamiento durante 2 horas, y después se añadió un exceso de agua. La mezcla se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y después se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (3:97) para dar el producto deseado como un sólido blanco.

**Preparación I**Ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico

20

Etapa A: Preparación de 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo: A un matraz de 2 l se cargó 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmoles), carbamato de *tert*-butilo (89 g, 760 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,39 g, 1,52 mmoles), X-PHOS (2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-triiopropil-1,1'-bifenilo) (1,48 g, 3,10 mmoles), carbonato de cesio (99 g, 588 mmoles), y tetrahidrofurano (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. Esta mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 7 horas. Se añadió 1 equivalente adicional de carbonato de cesio para conducir la reacción hasta su terminación (se calentó 7 horas adicionales). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido amarillo pálido (22,6 g).

25

30

Etapa B: Preparación de 4-fluoropiridin-2-amina: A un matraz de 1 l se añadió 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,5 g, 16,5 mmoles) y diclorometano (100 ml). La mezcla se enfrió a 0-5°C usando un baño de hielo/agua. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (75 ml) con agitación continuada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío antes de repartirla entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio antes de concentrarlas a vacío para dar 4-fluoropiridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (1,76 g).

35

40

Etapa C: Preparación de 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-fluoropiridin-2-amina (10,0 g, 48,0 mmoles) con etanol (40 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 ml, disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (300 ml) y disolución de bicarbonato de sodio (75 ml), y se agitó para disolverlo. Las fases se separaron, y la disolución de bicarbonato se extrajo posteriormente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se concentraron para dar 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (13 g).

45

50

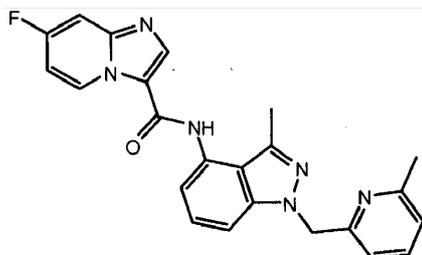
Etapa D: Preparación de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (8 g; 44,4 mmoles) con tetrahidrofurano (225 ml), etanol (110 ml) y agua (55 ml). Se añadió

hidróxido de sodio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el etanol. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla para ajustar a pH 3. Se formó un precipitado blanco que se recogió mediante filtración, y se secó a alto vacío para dar ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (6,3 g).

5

## Preparación J

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



10

Etapa A: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Un matraz seco de fondo redondo, de 100 ml, equipado con un condensador a reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (Ejemplo 142, Etapa B; 100 mg, 0,254 mmoles), tri-*o*-tolilfosfina (15,4 mg, 0,051 mmoles), y tris(dibencilidena)acetato de paladio (0) (23 mg, 0,025 mmoles). El matraz se purgó con nitrógeno y *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 ml), y se añadieron tetrametilestannano (0,04 ml, 0,28 mmoles), seguido de trietilamina (0,04 ml, 0,30 mmoles). El matraz se desgasificó a conciencia en nitrógeno, y se calentó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 2% de MeOH-DCM como eluyente, para producir 56,8 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

15

20

Etapa B: Preparación de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Una suspensión de 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (54 mg, 0,19 mmoles) en EtOH absoluto (1,5 ml) se trató a temperatura ambiente con paladio al 10% sobre carbono (27 mg, 0,019 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, y después se filtró a través de una almohadilla de Celite, lavando con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto (36 mg) como un aceite amarillo.

25

Etapa C: Preparación de 7-fluoro-*N*-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una disolución de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Preparación 1; 0,15 g, 0,84 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidiona anhidra (4 ml) se trató con trietilamina anhidra (0,3 ml, 2,11 mmoles). La mezcla se agitó hasta que la reacción se volvió homogénea. Se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,22 g, 0,89 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En 5 minutos, se formó un precipitado anhidrido, y se requirió agitación vigorosa. Se añadió 3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,19 g, 0,75 mmoles) como una disolución 0,5 M en 1-metil-2-pirrolidiona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 80°C, y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se eliminaron mediante filtración, lavando la torta del filtro con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío para eliminar el acetato de etilo. La disolución restante se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, y se formó un precipitado marrón oscuro que se aisló mediante filtración, para dar 7-fluoro-*N*-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida como un sólido marrón (170 mg).

30

35

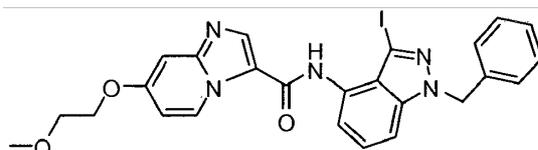
40

## Ejemplos

### Ejemplo 1

45

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



50

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina: A un matraz de 1 l se cargó 2-cloro-4-nitropiridina (100 g, 630,7 mmoles) y 2-metoxietanol (746,8 ml, 9461 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se enfrió con agitación, a 0°C, utilizando un baño de hielo/agua. Se añadió terc-butóxido de potasio (81,95 g, 693,8 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El baño de hielo/agua se eliminó, y la mezcla se agitó durante 2 horas

adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío. Se añadió agua (500 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina como un aceite de color oro (115 g).

5 Etapa B: Preparación de 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina: Se combinaron 2-cloro-4-(2-metoxietoxi)piridina (30,0 g; 159,9 mmoles), X-PHOS (diciclohexil[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina) (3,03 g, 6,356 mmoles), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,26 g; 2,468 mmoles) en un matraz de reacción en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (150 ml). La mezcla se desgasificó evacuando alternativamente el matraz  
10 seguido de llenado con nitrógeno seco (tres veces). La mezcla se enfrió a 0-5°C usando un baño de hielo/agua. Se añadió hexametildisilaziduro de litio (LHMDS) (325 ml, 325,0 mmoles) vía un embudo de adición manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. El baño de hielo/agua se eliminó, y la mezcla se calentó a reflujo (60-65°C) durante 1,5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, se puso en un baño de hielo/agua. Se añadió ácido clorhídrico (2N; 300 ml) con agitación, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Después de agitar durante 15 minutos, la  
15 mezcla se transfirió a un embudo de separación con la adición de metil t-butil éter (MTBE) (300 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se basificó mediante la adición de hidróxido de sodio (50%; 10 ml), y después se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió heptano (300 ml). La disolución se concentró a vacío a alrededor de un tercio del inicial volumen. Se añadió heptano (200 ml). La concentración posterior dio como resultado una precipitación de sólidos. Los sólidos se recogieron mediante filtración, y se lavaron con heptano (100 ml). Los sólidos se secaron a  
20 vacío a 55°C para dar 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina como un sólido blancuzco (23,62 g).

Etapa C: Preparación de 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-(2-metoxietoxi)piridin-2-amina (5,00 g; 29,7 mmoles) con etanol (20 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 110 ml; disolución  
25 comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón (9 g). El sólido se mezcló con acetato de etilo (200 ml) y con disolución de bicarbonato de sodio (50 ml), y se agitó para disolverlo. Las fases se separaron, y la disolución de bicarbonato se extrajo con acetato de etilo adicional (50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un  
30 sólido marrón (7,0 g). El material se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contienen producto se concentraron para dar 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color crema (3,77 g).

Etapa D: Preparación de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (6,0 g; 22,9 mmoles) con tetrahidrofurano (225 ml), etanol (110 ml) y agua (55 ml). Se añadió hidróxido de sodio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmoles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 40°C durante 22 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida para dar una goma amarilla. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se agitó hasta que se  
35 homogeneizó. Se añadió ácido clorhídrico (2N) con agitación para ajustar a pH 3. La mezcla se enfrió con un baño de hielo/agua. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua (10 ml). El material se secó a vacío para dar ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (4,90 g).

Etapa E: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol: Una disolución de 4-nitro-1*H*-indazol (50,0 g; 306 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (600 ml) se enfrió a 5°C en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Se añadió hidróxido de potasio en polvo (68,8 g; 1226 mmoles). Una disolución de yodo (156 g; 613 mmoles) en DMF (200 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 2 horas, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. Se añadió yodo adicional (39,0 g; 153,2 mmoles) e hidróxido de potasio (17,2 g; 306,5 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a una disolución  
50 acuosa de bisulfato de sodio (disolución al 10%; 3300 ml) con agitación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno de vacío a 40°C. El material se disolvió en cloruro de metileno/metanol (10:1; 1,5 l) y se filtró a través de Celite® para eliminar las impurezas inorgánicas. La concentración de la disolución a vacío dio 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol como un sólido amarillo (75 g).

Etapa F: Preparación de 1-bencil-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol: Se disolvió 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (0,50 g; 1,73 mmoles) con agitación en dimetilformamida (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato potásico (0,478 g; 3,46 mmoles) seguido de bromuro de bencilo (0,325 g; 1,90 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C. La mezcla se añadió a agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) con agitación. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y las fases se separaron. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se  
60 filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1). Las fracciones que contienen producto se concentraron a vacío para dar el 1-bencil-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol como un aceite amarillo (456 mg).

Etapa G: Preparación de 1-bencil-3-yodo-1*H*-indazol-4-amina: Se disolvió 1-bencil-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (340 mg; 0,897 mmoles) en una mezcla de etanol (8 ml) y agua (2 ml). Se añadieron cloruro de amonio (24 mg; 0,45 mmoles) y hierro en polvo (501 mg; 8,97 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento a 75°C en una

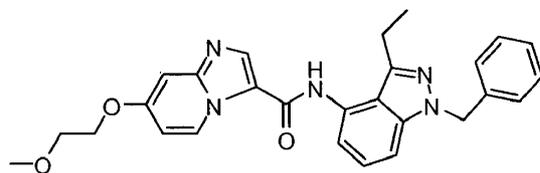
atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La disolución se concentró a presión reducida para dar 1-bencil-3-yodo-1*H*-indazol-4-amina (313 mg) como un aceite amarillo pálido.

- 5 Etapa H: Preparación de *N*-(1-bencil-3-yodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se suspendió ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (150 mg; 0,635 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml), con agitación, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió cloruro de oxalilo (0,698 mmoles) como una disolución 2N en diclorometano (0,35 ml). Se añadió una cantidad catalítica de dimetilformamida (1 gota).  
 10 La mezcla se agitó hasta que la efervescencia se había detenido (30 minutos). Se añadió 1-bencil-3-yodo-1*H*-indazol-4-amina (producto de la etapa G) (222 mg; 0,635 mmoles) como una disolución en diclorometano (2 ml). Se añadió diisopropiletilamina (213 mg; 0,29 ml; 1,65 mmoles), y la mezcla se agitó en nitrógeno en una vasija cerrada herméticamente durante 24 horas. Se formó una suspensión espesa. La mezcla se diluyó con éter dietílico (20 ml), y los sólidos se recogieron mediante filtración. Los sólidos se lavaron con éter y agua, y después se secaron a vacío. Esto dio el producto deseado, *N*-(1-bencil-3-yodo-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, como un sólido blancuzco (139 mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 568,1 (M+H).

### Ejemplo 2

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

20



- Etapa A: Preparación de 1-bencil-3-etil-4-nitro-1*H*-indazol: A una mezcla de 1-bencil-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (304 mg, 0,802 mmoles) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas E-F) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (196 mg, 0,241 mmoles) en dioxano (4,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió una disolución de dietilzinc (1,6 ml, 1,60 mmoles; 1 molar en hexano) con agitación magnética. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de dejar enfriar, se añadió metanol (1 ml) seguido de diclorometano (30 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 15-20% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contienen producto se concentraron a presión reducida para dar 1-bencil-3-etil-4-nitro-1*H*-indazol (46 mg).

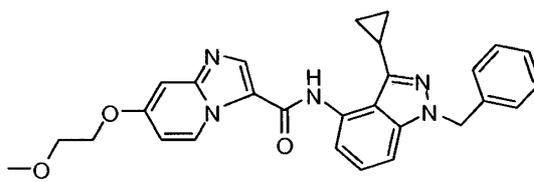
- Etapa B: Preparación de 1-bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina: Una mezcla de 1-bencil-3-etil-4-nitro-1*H*-indazol (46,0 mg, 0,164 mmoles), hierro en polvo (91,3 mg, 1,64 mmoles) y cloruro de amonio (4,4 mg, 0,082 mmoles) se agitó en una mezcla 4:1 de etanol y agua (5 ml) con calentamiento a 85°C durante 60 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (4 ml) y trietilamina (1 ml), y la mezcla se calentó durante 15 minutos a 85°C. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, enjuagando con metanol, diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina como un aceite (40 mg).

- Etapa C: Preparación de *N*-(1-bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una suspensión agitada magnéticamente de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (32,1 mg, 0,136 mmoles) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas A-D) en diclorometano seco (1,5 ml), en un vial cerrado herméticamente, se añadió *N,N*-dimetilformamida seca (5 µl). La mezcla agitada se enfrió a 5°C usando un baño de hielo. Se añadió una disolución de cloruro de oxalilo (86,8 µl, 0,174 mmoles; 2M en diclorometano), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, dejando ventilar ocasionalmente los gases resultantes. A la disolución resultante se añadió 1-bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (40 mg, 0,159 mmoles) y trietilamina (30,2 µl, 0,217 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad en una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano. El material se purificó adicionalmente con una segunda cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 8% de metanol en cloroformo que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio, para proporcionar *N*-(1-bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (12 mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 470,3 (M+H).

55

### Ejemplo 3

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



5 Etapa A: Preparación de 1-bencil-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 4-nitro-1*H*-indazol (1,00 g; 6,13 mmoles) en DMF seca (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió carbonato potásico (1,69 g; 12,3 mmoles) y bromuro de bencilo (1,15 g; 6,74 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido marrón que era una mezcla de dos regioisómeros. El isómero deseado se separó mediante cromatografía sobre sílice (columna Biotage SNAP, 100 g), eluyendo con hexano/acetato de etilo (20:1 hasta 10:1 hasta 5:1). El regioisómero deseado (N1) fue el primero en eluir. Las fracciones que contienen el producto deseado se evaporaron a presión reducida para dar 1-bencil-4-nitro-1*H*-indazol (730 mg) como un sólido amarillo.

15 Etapa B: Preparación de 1-bencil-3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 1-bencil-4-nitro-1*H*-indazol (350 mg, 1,38 mmoles) en ácido acético (5 ml), en un vial de reacción se añadió bromo (265 mg, 1,66 mmoles). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80°C, con agitación magnética, durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (suficiente para que la mezcla alcance pH 8). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. El material se secó a vacío para dar 1-bencil-3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (455 mg).

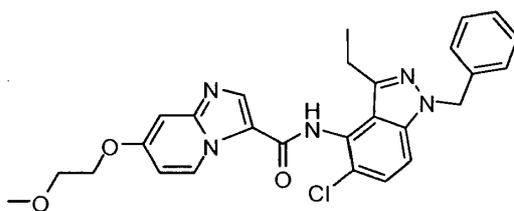
20 Etapa C: Preparación de 1-bencil-3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol: A un vial de reacción se añadió 1-bencil-3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (100 mg, 0,301 mmoles), ácido ciclopropilborónico (33,6 mg, 0,391 mmoles) y fosfato de potasio (192 mg, 0,903 mmoles). Se añadieron tolueno (1,5 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se purgó con argón durante 30 minutos. Se añadieron acetato de paladio (II) (3,38 mg, 0,0151 mmoles) y tri-ciclohexilfosfina (8,44 mg, 0,0301 mmoles). La vasija de reacción se purgó con argón y se cerró herméticamente. La mezcla se calentó a 100°C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con acetato de etilo y metanol, seguido de concentración a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía preparativa sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (5:1). La banda que contiene el producto deseado se aisló y se concentró a presión reducida para dar 1-bencil-3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol (60,5 mg).

30 Etapa D: Preparación de 1-bencil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-amina: A un matraz de reacción se añadió 1-bencil-3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol (60,0 mg, 0,205 mmoles), hierro en polvo (114 mg, 2,05 mmoles) y cloruro de amonio (10,9 mg, 0,205 mmoles). Se añadieron etanol (0,8 ml) y agua (0,2 ml), y la mezcla se calentó a 85°C con agitación durante 60 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo (0,8 ml) y trietilamina (0,2 ml), y la mezcla se calentó a 60°C durante 10 minutos. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con metanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía preparativa, eluyendo con 3% de metanol en diclorometano, que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio para dar 1-bencil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-amina (36 mg).

40 Etapa E: Preparación de *N*-(1-bencil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una suspensión agitada magnéticamente, enfriada en hielo, de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (29,5 mg, 0,125 mmoles) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas A-D) en diclorometano (1 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida (5 µl) seguido de cloruro de oxalilo (79,7 µl, 0,159 mmoles; disolución 2M en diclorometano). La mezcla se agitó en un vial cerrado herméticamente y se dejó calentar a temperatura ambiente. El vial se dejó ventilar ocasionalmente para permitir evolucionar a los gases. Después de 30 minutos, se añadió una disolución de 1-bencil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-amina (35,0 mg, 0,133 mmoles) en diclorometano seguido de trietilamina (27,8 µl; 0,199 mmoles). La mezcla se agitó durante 24 horas y después se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. Se llevó a cabo una purificación adicional, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1). La banda deseada se aisló y se concentró para dar *N*-(1-bencil-3-ciclopropil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (17,5mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 482,3 (M+H).

#### Ejemplo 4

55 *N*-(1-Bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

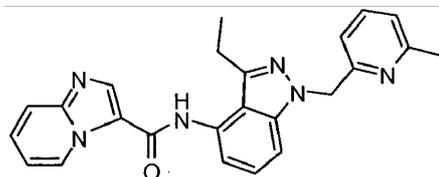


Etapa A: Preparación de 1-bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-amina: A un vial de reacción se añadió 1-bencil-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (20,0 mg, 0,0796 mmoles) (preparada como en el Ejemplo 2, etapas A-B), *N*-clorosuccinimida (12,8 mg, 0,0955 mmoles) y acetonitrilo (0,4 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó, con agitación magnética, a 60°C durante 4 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno. El material resultante se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 5% de metanol en cloroformo que contiene disolución al 0,5% de cloruro de amonio. El producto de mono-cloración deseado, 1-bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (MS, APCI,  $m/z$  = 286,1, M+H) se aisló como componente de elución inferior (8,7 mg).

Etapa B: Preparación de *N*-(1-bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una suspensión agitada magnéticamente, enfriada en hielo, de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (6,76 mg, 0,0286 mmoles) (preparado como en el Ejemplo 1, etapas A-D) en diclorometano (1 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida (1  $\mu$ l) seguido de cloruro de oxalilo (18,3  $\mu$ l, 0,0365 mmoles; disolución 2M en diclorometano). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con ventilación ocasional para permitir evolucionar a los gases. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió 1-bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (8,70 mg, 0,0304 mmoles) como una disolución en diclorometano (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 60 minutos y después se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano para dar *N*-(1-bencil-5-cloro-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (5,4 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z$  = 504,3 (M+H).

### Ejemplo 5

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



Etapa A: Preparación de 2-(bromometil)-6-metilpiridina: A una disolución enfriada con hielo de (6-metilpiridin-2-il)metanol (400 mg, 3,25 mmoles) en diclorometano (16 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió trifetilfosfina (1278 mg, 4,87 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1616 mg, 4,87 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 2-4% de metanol en diclorometano para dar 2-(bromometil)-6-metilpiridina como un aceite (402 mg).

Etapa B: Preparación de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (172 mg, 0,596 mmoles) (preparado como en el Ejemplo 1, etapa E) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió 2-(bromometil)-6-metilpiridina (122 mg, 0,656 mmoles) y carbonato potásico (165 mg, 1,19 mmoles) con agitación magnética. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (213 mg).

Etapa C: Preparación de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: A un vial de reacción se añadió 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (216 mg, 0,548 mmoles) y trifluoro(vinil)borato de potasio (156 mg, 1,64 mmoles). Se añadieron isopropanol (2 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 20 minutos. Se añadieron trietilamina (229  $\mu$ l, 1,64 mmoles) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (44,8 mg, 0,0548 mmoles). El vial se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90-100°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con acetato de etilo. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (30 ml) y se lavó con agua (10 ml). La disolución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol como un aceite (141 mg).



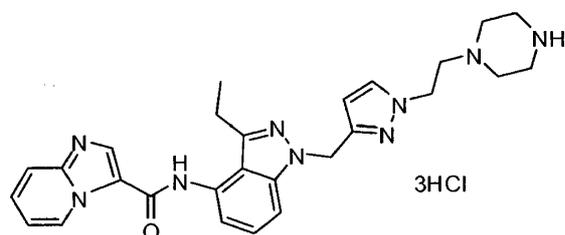
(659 mg, 6,94 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se filtró a través de Celite®, enjuagando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El material se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se transfirió a un embudo de separación y se lavó con agua y salmuera. La disolución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 15-20% de acetato de etilo en hexanos para dar 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (395 mg).

Etapa F: Preparación de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Se añadieron 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (395 mg, 1,22 mmoles) e hidróxido de paladio sobre carbono (171 mg, 0,244 mmoles; 20%) a un matraz de hidrogenación. Se añadió metanol (6 ml) junto con una pequeña cantidad de diclorometano. El matraz de reacción se vació y se purgó con nitrógeno antes de agitarlo en un aparato Parr en una atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, enjuagando con metanol, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio. Se llevó a cabo una purificación adicional usando cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 1% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio para proporcionar 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (108 mg). Se aisló algo de material en el que el grupo nitro no se había reducido completamente (186 mg). Este material se disolvió en etanol (3 ml). Se añadieron hierro en polvo (318 mg; 5,70 mmoles) y cloruro de amonio (15,2 mg; 0,285 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio enjuagando con etanol. La disolución se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 2% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,25% de hidróxido de amonio para proporcionar 108 mg de adicionales 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina.

Etapa G: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se añadió ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (118 mg, 0,729 mmoles) a una mezcla de diclorometano (4 ml) y cloruro de tionilo (1 ml; 13,7 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. A este material se añadió 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina suspendida en tetrahidrofurano (4 ml) y 1,2-dicloroetano (4 ml). La mezcla se calentó con agitación a 75°C durante 30 minutos en una atmósfera inerte. Después de dejar enfriar, la mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) en un embudo de separación. La disolución se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se purificó usando cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 5% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio para dar *N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (57,6 mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 441,2 (M+H). Una porción de este material (8,5 mg) se convirtió en la sal de dihidrocloruro: dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida disolviendo en una mezcla de metanol y diclorometano seguido de la adición de 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. La eliminación del disolvente a presión reducida dio la sal deseada (9,9 mg).

### Ejemplo 7

Trihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método del Ejemplo 39, Etapa H.

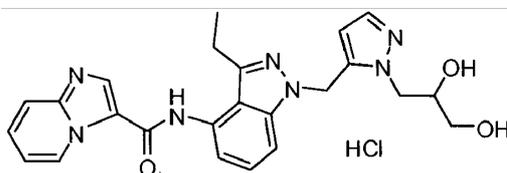
Etapa B: Preparación de 4-(2-(3-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una disolución de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40,0 mg; 0,104 mmoles) en DMF seca (0,5 ml) se añadió 4-(2-bromoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,4 mg; 0,104 mmoles) e hidróxido de cesio hidratado (17,4 mg; 0,104 mmoles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se filtró, lavando con metanol y acetato de etilo, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo (una mezcla de dos regioisómeros) se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El isómero deseado 4-(2-(3-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-

il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo se aisló (21,5 mg) junto con algo del isómero alterno.

Etapa C: Preparación de trihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 4-(2-(3-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (21,5 mg; 0,0360 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano. Se añadió disolución de hidróxido de amonio para neutralizar. El material se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio. El producto aislado se disolvió en una mezcla de metanol y acetato de etilo y se trató con cloruro de hidrógeno (1 ml; 2M en éter). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de alto vacío dio trihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (9,5 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 498,3$  (M+H).

### 15 Ejemplo 8

Hidrocloruro de *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

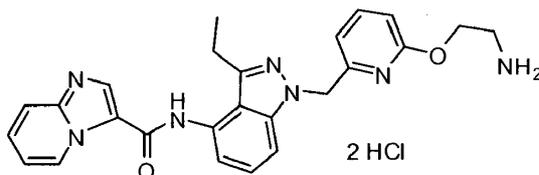


Etapa A: Preparación de *N*-(1-((1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,104 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió 4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (20,2 mg, 0,104 mmoles) e hidróxido de cesio hidratado (17,4 mg, 0,104 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró, lavando con metanol y acetato de etilo, y se concentró en una corriente de nitrógeno. El material resultante se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El producto aislado (22,5 mg) fue una mezcla 7:3 de dos regioisómeros, *N*-(1-((1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida y *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida. Este material se continuó en la siguiente etapa como una mezcla.

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de la mezcla obtenida en la Etapa A (22,5 mg; 0,0450 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano; 0,5 ml; 2 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas y después se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se neutralizó mediante la adición de disolución de hidróxido de amonio. La purificación se llevó a cabo usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio. El isómero deseado se aisló, se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol, y se trató con cloruro de hidrógeno (2M en éter) para convertirlo en la sal: hidrocloreto de *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxiopropil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (13,3 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 460,2$  (M+H).

### 45 Ejemplo 9

Dihidrocloreto de *N*-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



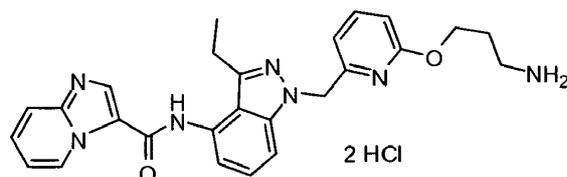
Etapa A: Preparación de 2-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo: A una disolución de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 17, Etapa A; 50 mg, 0,121 mmoles) y metanosulfonato de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etilo (71 mg, 0,297 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (2 ml) se añadió carbonato de cesio (79,0 mg, 0,242 mmoles). La mezcla se calentó a 80-85°C durante 90 minutos. Después de dejar enfriar la mezcla

se diluyó con acetato de etilo y metanol, se filtró y se concentró en una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 5% de metanol y 1% de trietilamina en acetato de etilo para dar el producto 21,9 mg (33%).

- 5 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 2-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (21,9 mg, 0,0394 mmoles) en acetato de etilo se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; 4M en dioxano). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (14,3 mg; 69%). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 456,1$  (M+H).

### Ejemplo 10

Dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

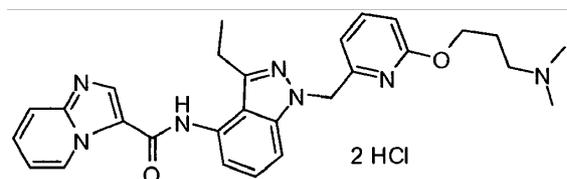


- 20 Etapa A: Preparación de 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)propilcarbamato de *tert*-butilo: A una disolución de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (50 mg, 0,121 mmoles) (preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) y metanosulfonato de 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propilo (107 mg, 0,422 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (2,0 ml) se añadió carbonato de cesio (79,0 mg, 0,242 mmoles). La mezcla se calentó a 80-85°C durante 90 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y metanol. La suspensión se filtró y se concentró en una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 5% de metanol y 1% de trietilamina en acetato de etilo para dar el producto (17,2 mg).

- 30 Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)propilcarbamato de *tert*-butilo (17,2 mg, 0,0302 mmoles) en acetato de etilo se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; 4M en dioxano). La mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (11,6 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 470,1$  (M+H).

### Ejemplo 11

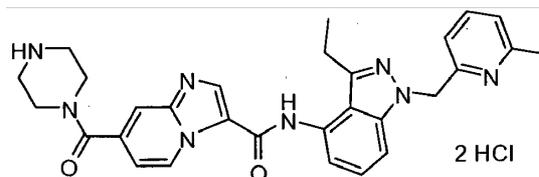
- 35 Dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



- 40 A una mezcla agitada de dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (10 mg, 0,018 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió formaldehído (0,55 mg, 0,01 mmoles; 30% en agua) y triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0,092 mmoles). La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se filtró, enjuagando con diclorometano y metanol. La disolución se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 15% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para proporcionar el producto deseado (forma de base libre), que se disolvió en metanol/diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno 1M en éter (0,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (1,7 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 498,1$  (M+H).

### Ejemplo 12

- 55 Dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



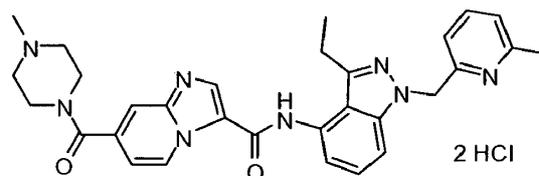
5 Etapa A: Preparación de ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico: A una disolución de 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de etilo (430 mg, 0,891 mmoles) (Ejemplo 23) en THF/agua (6 ml/1 ml) se añadió hidróxido de litio (21,3 mg, 0,89 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C con agitación en un tubo herméticamente cerrado durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, y se añadió cloruro de hidrógeno (0,45 ml, 4M en dioxano). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar una mezcla del producto y cloruro de litio (410 mg) que se llevó directamente a la etapa siguiente.

15 Etapa B: Preparación de 4-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una disolución de ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (50 mg, 0,110 mmoles) en DMF seca (0,55 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (24,6 mg, 0,132 mmoles), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,6 mg, 0,16 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (22,3 mg, 0,165 mmoles) y trietilamina (23,0 µl, 0,165 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluyó con diclorometano y metanol, y se filtró. El filtrado se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 8% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para dar el producto (10,2 mg).

25 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 4-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carbonil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,2 mg, 0,0164 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; 4M en dioxano), y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y se secó a alto vacío para dar dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (9,5 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 523,3$  (M+H).

### 30 Ejemplo 13

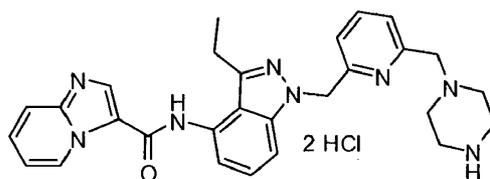
Dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



35 A una disolución de dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 12; 5 mg, 0,0084 mmoles) en diclorometano/metanol (1:1; 1 ml) se añadió un exceso de triacetoxiborohidruo de sodio y disolución de formaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron adicionalmente triacetoxiborohidruo de sodio en exceso y disolución de formaldehído, y la mezcla se agitó 0,5 horas adicionales. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno, y el residuo se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 15% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para proporcionar el producto deseado (forma de base libre). Este material se disolvió en metanol y se filtró. Al filtrado se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; 2M en éter), y el disolvente se evaporó hasta una película residual en una corriente de nitrógeno. El material se secó a alto vacío para dar dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (3,3 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 537,3$  (M+H).

### 50 Ejemplo 14

Dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de *N*-(1-((6-(1,2-dihidroxiethyl)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de *N*-(3-etil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 24, Etapa B; 40 mg, 0,095 mmoles) en acetona/agua (2 ml/0,5 ml) se añadió N-óxido de *N*-metilmorfolina (44 mg, 0,19 mmoles), seguido de tetróxido de osmio (2,5% en *tert*-butanol, 15  $\mu$ l). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se paralizó mediante la adición de una disolución saturada de tiosulfato de sodio (1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la acetona y se diluyó con diclorometano y disolución saturada de cloruro de sodio (5 ml). Las fases se separaron, y la acuosa se extrajo con diclorometano/isopropanol (10:1; 2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto (40 mg).

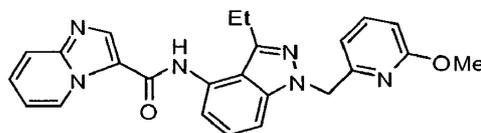
**[0594]** Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-formilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de gel de sílice (200 mg) en diclorometano (1 ml) se añadió, gota a gota, disolución de peryodato de sodio (202  $\mu$ l, 0,13 mmoles; 0,65M en agua). La suspensión se agitó durante 10 minutos y se rompió en una suspensión fina con una espátula. A ésta, se añadió lentamente *N*-(1-((6-(1,2-dihidroxiethyl)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,088 mmoles) en diclorometano (1 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos, después se filtró y se lavó con diclorometano (5 ml). La disolución se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado (28 mg).

Etapa C: Preparación de 4-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una mezcla de *N*-(3-etil-1-((6-formilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (20 mg, 0,0471 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (49,9 mg, 0,236 mmoles) en una mezcla 1:1 de diclorometano/metanol (1 ml) se añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (10,5 mg, 0,0565 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 12% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano para dar el producto deseado (12,6 mg).

Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 4-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en acetato de etilo se añadió cloruro de hidrógeno (1 ml; 4M en dioxano), y la mezcla se agitó durante 45 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el material se secó a alto vacío para dar dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (12 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z$  = 495,3 (M+H).

### Ejemplo 15

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



Etapa A: Preparación de 6-metoxipicolinato de metilo: A ácido 6-hidroxicolinico (4,08 g, 29,3 mmoles) en  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) se añadió yodometano (9,16 g, 64,5 mmoles) y  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (8,90 g, 32,3 mmoles). La mezcla de reacción se protegió de la luz, se calentó hasta 60°C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se concentró para proporcionar el producto deseado (4,65 g).

Etapa B: Preparación de (6-metoxipiridin-2-il)metanol: A 6-metoxipicolinato de metilo (4,65 g, 27,8 mmoles) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) se añadió LAH (1,06 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió Celite (10 g), seguido de sulfato de sodio decahidratado (5 g). La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (3,36 g).

Etapa C: Preparación de 2-(bromometil)-6-metoxipiridina: A (6-metoxipiridin-2-il)metanol (3,36 g, 24,1 mmoles) en DCM (30 ml) se añadió perbromometano (12,0 g, 36,2 mmoles) y trifetilfosfina (9,50 g, 36,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se concentró y se cromatografió en gel de sílice ( $\text{EtOAc}$ /hexano 1:5) para proporcionar el producto deseado (4,23 g).

Etapa D: Preparación de 3-yodo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (5,01 g,

17,3 mmoles) en DMF (40 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (4,79 g, 34,7 mmoles) y 2-(bromometil)-6-metoxipiridina (4,20 g, 20,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la DMF, se diluyó con EtOAc y se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:5) dio el producto deseado (5,68 g).

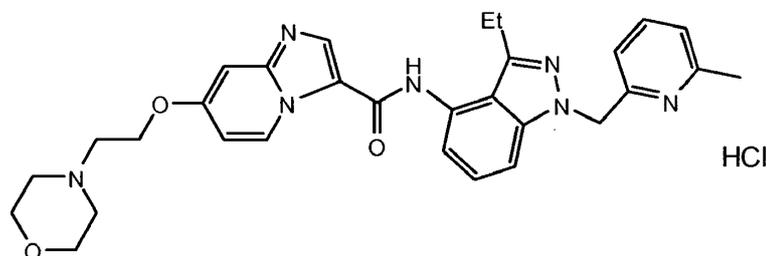
Etapa E: Preparación de 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: A 3-yodo-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (2,65 g, 6,46 mmoles) en IPA/THF (40 ml/10 ml) se añadió viniltrifluoroborato de potasio (1,30 g, 9,69 mmoles), trietilamina (1,31 g, 12,9 mmoles) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosino)ferrocenopaladio(II) diclorometano (0,264 g, 0,323 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió con EtOAc (100 ml) y se lavó con  $NH_4Cl$  saturado,  $H_2O$  y salmuera. La disolución se secó ( $Na_2SO_4$ ) y se concentró para proporcionar el producto deseado (1,89 g).

Etapa F: Preparación de 3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A 1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (1,89 g, 6,09 mmoles) en MeOH (60 ml) se añadió  $Pd(OH)_2/C$  (20% en peso, 400 mg). La mezcla de reacción se purgó con  $N_2$  y se cargó con  $H_2$  (45 psi). La mezcla de reacción se recargó con  $H_2$  a 45 psi tras 45 minutos. La reacción se detuvo después de 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH (200 ml) y se concentró para proporcionar el producto deseado (1,36 g).

Etapa G: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (194 mg, 1,20 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró para dar sal de HCl de cloruro de acilo bruta, a la que se añadieron DCE/THF (2 ml/2 ml) y 3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (211 mg, 0,747 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . La disolución orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó el producto deseado (226 mg). MS (ES+APCI)  $m/z = 427$  (M+H).

### Ejemplo 16

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



Etapa A: Preparación de 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (28,2 g, 95,8 mmoles, Ejemplo 5, etapa C) en EtOH/DCM (300 ml/10 ml) se añadió hidróxido de paladio (15 g, 20% en peso). La reacción se purgó con  $N_2$  y se cargó con hidrógeno a 45 psi. La reacción se recargó durante la reacción a 45 psi 4-5 veces durante los primeros 30 minutos. Después de 2 horas, la reacción se detuvo, se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó con MeOH/DCM/ $Et_3N$  (1 l, 10:1:1). El filtrado se concentró y se cromatografió en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:3) para proporcionar el producto deseado (22,4 g).

Etapa B: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio:

Etapa B1: Preparación de 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina: Se trató 2-morfolinoetanol (2,2 g, 16,8 mmoles) con sodio (116 mg, 5,0 mmoles) en un tubo herméticamente cerrado y se agitó a temperatura ambiente hasta que se homogeneizó. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (1,1 g, 8,9 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 145°C y se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de diluirla con acetato de etilo y agua. Tras la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. La concentración a vacío produjo un aceite viscoso que requirió purificación usando una columna Biotage 40 + Sílica, eluyendo con 10% de metanol/diclorometano para dar 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina como un aceite viscoso que solidificó al secarlo posteriormente a alto vacío (1,4 g).

Etapa B2: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-amina (1,37 g, 6,14 mmoles) en etanol (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 30 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío para dar un sólido beige (1,31 g). Este material se purificó usando una columna de sílice Biotage (25+) eluyendo con

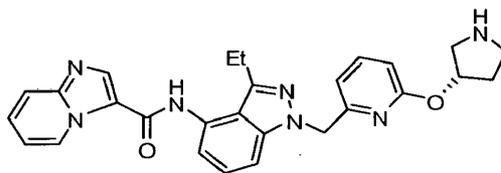
un gradiente desde 50 - 100% de acetato de etilo/hexanos durante 800 ml seguido de un cambio a 10% de metanol/diclorometano eluyendo con 400 ml. El producto eluyó limpiamente tras cambiarlo a metanol/diclorometano para dar 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1 g).

5 Etapa B3: Preparación de 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio: Se disolvió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (1 g, 3,13 mmoles) en tetrahidrofurano/agua (4:1, 0,5 M). Se añadió hidróxido de sodio monohidratado (131 mg, 3,13 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano adicional y se concentró. El secado a alto vacío durante 6 horas dio 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio como un sólido amarillo pálido (979 mg).

10 Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (158 mg, 0,593 mmoles) en DMA (4 ml) se añadió 7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (168 mg, 0,565 mmoles), HATU (430 mg, 1,13 mmoles) y cloruro de hidrógeno (0,14 ml, 4M en dioxano). La reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado como la base libre. La base libre se disolvió en MeOH (2 ml), y se añadió HCl (0,1 ml, 4M en dioxano). La mezcla se concentró para dar el producto final como la sal de cloruro de hidrógeno (50 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 540 (M+H).

## 20 Ejemplo 17

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



25 Etapa A: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (210 mg, 0,492 mmoles) en THF (6 ml) se añadió ácido clorhídrico (4M en dioxano, 2 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente, se calentó hasta 80°C y se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH = 7. El THF y el H<sub>2</sub>O se eliminaron a presión reducida. El sólido resultante se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se secó a vacío para proporcionar el producto deseado (198 mg).

30 Etapa B: Preparación de 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo: A 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (87 mg, 0,465 mmoles) en DCM (2 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (58,5 mg, 0,511 mmoles) y trietilamina (56,4 mg, 0,558 mmoles). El baño frío se retiró, y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con 5 ml de DCM, se lavó con agua y con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto final (131 mg).

35 Etapa C: Preparación de 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo: A *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (21 mg, 0,051 mmoles) en DMA (2 ml) se añadió 3-(metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (20 mg, 0,076 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33 mg, 0,10 mmoles). El vial de reacción se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 6 horas. La DMA se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y con salmuera (5 ml), y se concentró. La cromatografía en gel de sílice del material bruto (DCM/MeOH 10:0,5) proporcionó el producto deseado (15 mg).

40 Etapa D: Preparación de ((*S*)-*N*-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 3-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (15 mg, 0,026 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y después se concentró. La cromatografía en gel de sílice del material bruto (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 482 (M+H).

## 55 Ejemplo 18

*N*-(3-etil-1-((6-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

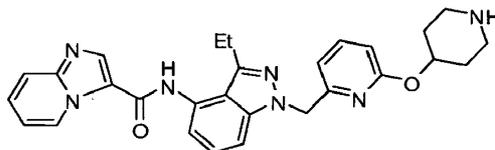


Etapa A: Preparación de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo: A *N*-3-etil-1-((6-hidroxipiperidin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (25 mg, 0,061 mmoles; preparada según el Ejemplo 17, Etapa A) en DMA (2 ml) se añadió una mezcla (aproximadamente 9:1) de 3-fluoro-4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el documento WO 2008/124323) y 4-(metilsulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (27 mg). Se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 mg, 0,12 mmoles), el vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 6 horas. La DMA se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:0,5) dio el producto deseado (12 mg). (El producto no fluorado, que se aisló también, se usó en el Ejemplo 19, Etapa A).

Etapa B: Preparación de (*N*-(3-etil-1-((6-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (12 mg, 0,02 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La reacción se agitó durante una hora y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (7 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 514 (M+H).

#### Ejemplo 19

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

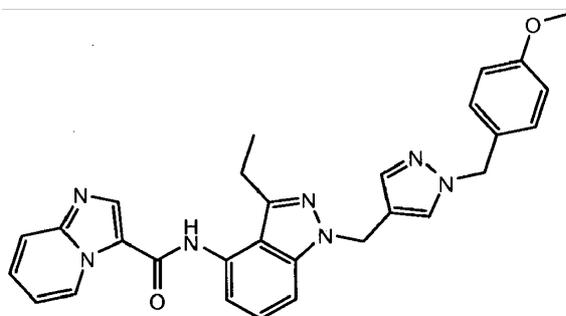


Etapa A: Preparación de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Aislado en el Ejemplo 18, Etapa A.

Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3 mg, 0,02 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentró. La cromatografía en gel de sílice del material bruto (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (2 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 496 (M+H).

#### Ejemplo 20

*N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo: A 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (5,01 g, 35,7 mmoles) en DMF (60 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (6,16 g, 39,3 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,41 g, 53,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:5) proporcionó el producto deseado (8,31 g).

Etapa B: Preparación de (1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metanol: A 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,31 g, 31,9 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,45 g, 38,3 mmoles). El baño frío se retiró, y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (200 ml), y se añadió Celite (10 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió con precaución sulfato de sodio decahidratado para paralizar la reacción, que después se filtró, y la almohadilla del filtro se lavó con EtOAc (100 ml) y se concentró para proporcionar el producto deseado (5,26 g).

Etapa C: Preparación de 4-(clorometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol: A (1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metanol (5,01 g, 23,0 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y se concentró para proporcionar el producto deseado (6,37 g).

Etapa D: Preparación de 3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (2,13 g, 7,37 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió hidrocloreuro de 4-(clorometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol (2,21 g, 8,11 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,06 g, 22,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, y con salmuera, y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) proporcionó el producto deseado (2,88 g).

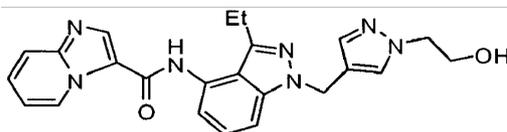
Etapa E: Preparación de 3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A 3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,13 g, 2,31 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml) se añadió hierro (1,29 g, 23,1 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (0,124 g, 2,31 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (30 ml) y Et<sub>3</sub>N (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y se filtró a través de Celite®, y la almohadilla del filtro se lavó con DCM/MeOH (50 ml, 10:1). El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (0,89 g).

Etapa F: Preparación de *N*-(3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (0,44 g, 2,7 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se concentró a vacío para dar el intermedio de cloruro de acilo, al que se añadió 3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,83 g, 1,8 mmoles) y DCE/THF (2 ml/2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml), y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y con salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó el producto deseado (0,56 g).

Etapa G: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (0,59 g, 0,98 mmoles) en THF/IPA (1 ml/3 ml) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (0,20 g, 1,5 mmoles), trietilamina (0,20 g, 2,0 mmoles) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,080 g, 0,098 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 86°C y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se trituró con Et<sub>2</sub>O (30 ml) para dar producto víllico bruto, al que se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso, 0,27 mmoles) y MeOH (20 ml). El sistema se purgó con N<sub>2</sub> tres veces, y se aplicó un balón de H<sub>2</sub> al sistema durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (20 ml), y se concentró para dar el producto (0,32 g). MS (ES+APCI) *m/z* = 506 (M+H).

### Ejemplo 21

*N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de etil *N*-(1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (320 mg, 0,633 mmoles; preparada como en el Ejemplo 20) en TFA (2 ml) se añadió Et<sub>3</sub>SiH (2 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y la cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM/MeOH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (176 mg).

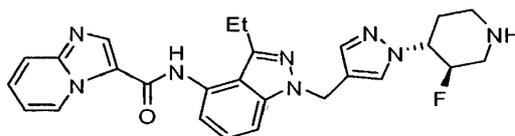
Etapa B: Preparación de *N*-(1-((1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (37 mg, 0,16 mmoles), hidróxido de cesio hidratado (17 mg, 0,10 mmoles) y tamices moleculares de 4 ángstrom (2 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel

de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (16 mg).

Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxi)etil)-1*H* pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(1-((1-(2-(*tert*-butildimetilsililo)etil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (15 mg, 0,028 mmoles) en MeOH (2 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 gotas). La reacción se agitó durante 3 horas y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto deseado (8 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 430 (M+H).

### Ejemplo 22

*N*-(3-etil-1-((1-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

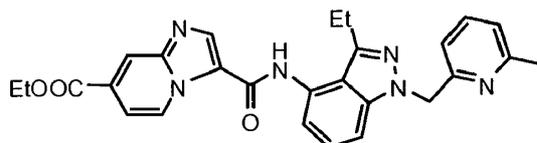


Etapa A: Preparación de 4-(4-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo: A *N*-(1-((1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,10 mmoles; preparada según el Ejemplo 21, Etapa A) en DMA (5 ml) se añadió hidruro de sodio (7,5 mg, 0,31 mmoles) y una mezcla (aproximadamente 9:1) de 3-fluoro-4-(metilsulfonilo) piperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*tert*-butilo (preparado como en el documento WO 2008/124323) y 4-(metilsulfonilo) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (62 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto (21 mg).

Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-((3*R*,4*R*)-3-fluoropiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 4-(4-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*tert*-butilo (7 mg, 0,01 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró, y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 487 (M+H).

### Ejemplo 23

3-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato de etilo



Etapa A: Preparación de 2-cloro-3-oxopropanoato de bencilo: A *tert*-butóxido de potasio (141 ml, 141 mmoles) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de 2-cloroacetato de bencilo (26,8 g, 141 mmoles) y formiato de etilo (11,6 ml, 141 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (45 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter frío (100 ml). La sal potásica se disolvió en H<sub>2</sub>O (50 ml), y la disolución se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 4 en un baño frío. La disolución se extrajo con éter, y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto bruto. Se eliminó una impureza de punto de ebullición más bajo mediante destilación a vacío (90°C, 5 mm Hg), y el residuo se recogió directamente para la etapa siguiente.

Etapa B: Preparación de imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxilato de 3-bencilo y 7-etilo: A 2-aminoisonicotinato de etilo (2,35 g, 14,1 mmoles) en *t*-BuOH (30 ml) se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de bencilo (6,01 g, 28,3 mmoles). La reacción se calentó a 75°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, y la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 5:1) proporcionó el producto (3,12 g).

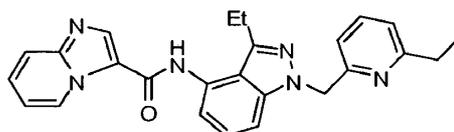
Etapa C: Preparación de hidrocloreto del ácido 7-(etoxicarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico: A imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxilato de 3-bencilo y 7-etilo (2,12 g, 6,54 mmoles) en EtOH/DCM (30 ml/5 ml) se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 0,752 mmoles). El sistema se purgó con N<sub>2</sub> y después con H<sub>2</sub>. Se aplicó un balón de H<sub>2</sub> a la mezcla de reacción durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con DCM/MeOH/AcOH (10:1:0,1) y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (2 ml, 4M en 1,4-dioxano) al residuo, que se concentró de nuevo a presión reducida para eliminar el AcOH, para dar el producto como su sal de hidrocloreto (1,36 g).

Etapa D: Preparación de 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-

carboxilato de etilo: A hidrocloreto del ácido 7-(etoxicarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (501 mg, 1,85 mmoles) en NMP (10 ml) se añadió trietilamina (468 mg, 4,63 mmoles). La suspensión se convirtió en una disolución transparente. Se añadió gota a gota cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (474 mg, 1,94 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de 10 minutos dio como resultado una suspensión lechosa. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Se añadió en una porción 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (444 mg, 1,67 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 75°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar la NMP. El residuo se diluyó con EtOAc/H<sub>2</sub>O (20 ml/10 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (5 ml) y con salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 5:1 hasta 10:1) proporcionó el producto final (665 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 483 (M+H).

### Ejemplo 24

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



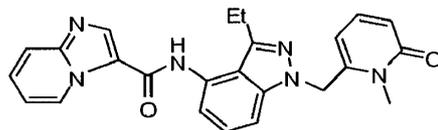
Etapa A: Preparación de trifluorometanosulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo: A *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (110 mg, 0,267 mmoles; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en DMF (6 ml) se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (114 mg, 0,320 mmoles) y trietilamina (35,1 mg, 0,347 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 50°C durante 16 horas. La DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) y con salmuera (5 ml). La capa orgánica se concentró, y el material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el producto deseado (128 mg).

Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A trifluorometanosulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo (100 mg, 0,184 mmoles) en IPA/THF (3 ml/1 ml) se añadió trifluoro(vinil)borato de potasio (36,9 mg, 0,275 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (15,0 mg, 0,0184 mmoles) y trietilamina (37,2 mg, 0,367 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice, lavando con EtOAc. La disolución se concentró para dar el producto (72 mg).

Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((6-vinilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (11 mg, 0,026 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 8 mg). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> tres veces seguido de una purga con H<sub>2</sub>. Se aplicó un balón de H<sub>2</sub> a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante una hora y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El tapón se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para dar el producto final (6 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 425 (M+H).

### Ejemplo 25

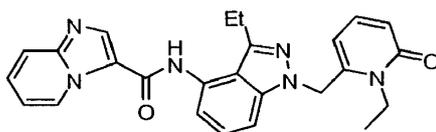
*N*-(3-etil-1-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-carboxamida (11 mg, 0,027 mmoles; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en DMF (2 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 mg, 0,053 mmoles) y yodometano (19 mg, 0,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó el producto deseado (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 427 (M+H).

### Ejemplo 26

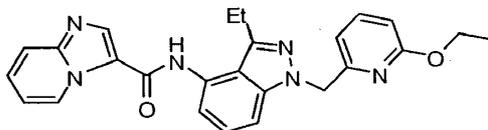
*N*-(3-etil-1-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(3-etil-1-((6-hidroxipiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (11 mg, 0,027 mmoles; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en DMF (2 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 mg, 0,053 mmoles) y yodoetano (21 mg, 0,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto final (2 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 441 (M+H). También se aisló el producto O-alquilado (véase el Ejemplo 27).

### Ejemplo 27

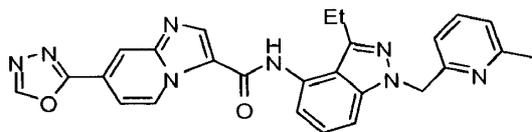
*N*-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Este producto (2 mg) se aisló en el Ejemplo 26, Etapa A. MS (ES+APCI) *m/z* = 441 (M+H).

### Ejemplo 28

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



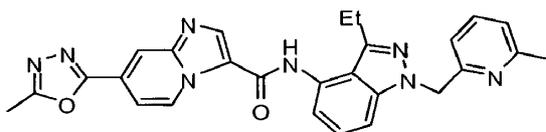
Etapa A: Preparación de ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxílico: A 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato de etilo (430 mg, 0,891 mmoles; preparado como en el Ejemplo 23) en THF/H<sub>2</sub>O (6 ml/1 ml) se añadió hidróxido de litio (21,3 mg, 0,891 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió HCl (0,45 ml, 4M en dioxano). La mezcla se concentró a presión reducida para dar producto bruto (410 mg, mezclado con LiCl).

Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidrazincarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxílico (250 mg, 0,550 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió hidrazincarbonilato de *tert*-butilo (80,0 mg, 0,605 mmoles), hidrócloruro de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (116 mg, 0,605 mmoles), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (92,7 mg, 0,605 mmoles) y trietilamina (66,8 mg, 0,660 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó 2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carbonil)hidrazincarbonilato de *tert*-butilo (188 mg), al que se añadió TFA/DCM (2 ml/3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró para dar el producto como la sal del TFA (156 mg).

Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidrazincarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (15 mg, 0,0320 mmoles) se añadió trimetoximetano (340 mg, 3,20 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto final (5 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 479 (M+H).

### Ejemplo 29

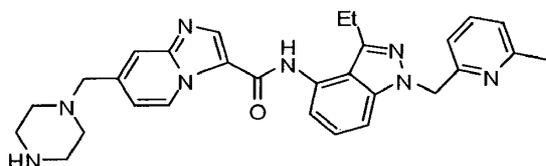
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidrazincarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (15 mg, 0,0320 mmoles; preparada como en el Ejemplo 28, etapa B) se añadió 1,1,1-trietoxietano (519 mg, 3,20 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 493 (M+H).

### Ejemplo 30

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



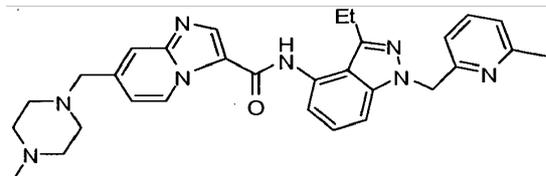
15 Etapa A: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato de etilo (201 mg, 0,417 mmoles; preparado como en el Ejemplo 23) en THF (20 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (47,4 mg, 1,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, se paralizó con sulfato de sodio decahidratado, se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (156 mg).

25 Etapa B: Preparación de 4-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,091 mmoles) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (21 mg, 0,18 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con DCM (10 ml), y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 ml) y con salmuera (3 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida hasta un residuo, al que se añadió DMF (2 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg, 0,27 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (51 mg, 0,27 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la DMF. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH) dio el producto (22 mg).

35 Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 4-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11 mg, 0,018 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto final (6 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 509 (M+H).

### Ejemplo 31

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

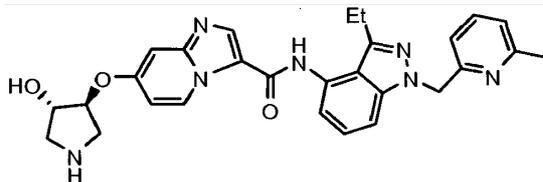


45 A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (4 mg, 0,0079 mmoles; preparada como en el Ejemplo 30) en MeOH/DCM (1 ml/0,5 ml) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,0 mg, 0,024 mmoles) y HCHO (como una disolución acuosa al 35%) (2,4 mg, 0,079 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 523 (M+H).

### Ejemplo 32

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-

carboxamida



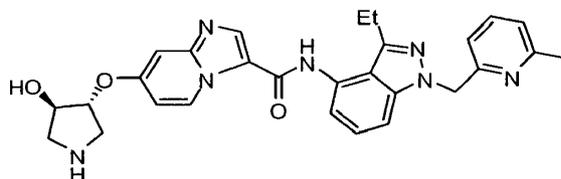
5 Etapa A: Preparación de 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*tert*-butilo: A (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (800 mg, 7,76 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,69 g) y trietilamina (0,79 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) dio el producto (356 mg).

10 Etapa B: Preparación de 3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3S,4S)-*tert*-butilo)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*tert*-butilo: A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (32 mg, 0,075 mmoles; preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A) en THF/*t*-BuOH (1 ml/1 ml) se añadió 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*tert*-butilo (61 mg, 0,30 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (67 mg, 0,60 mmoles). La reacción se calentó con microondas a 100°C durante 50 minutos, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) dio el producto bruto (42 mg).

Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3S,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3S,4S)-*tert*-butilo)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*tert*-butilo (22 mg, 0,036 mmoles) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 512 (M+H).

### 25 Ejemplo 33

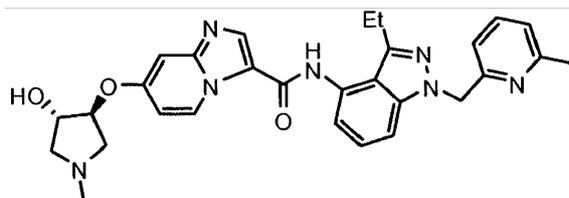
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



30 Preparada según el método del Ejemplo 32, usando (3R,4R)-pirrolidin-3,4-diol en la Etapa A. MS (ES+APCI) *m/z* = 512 (M+H).

### 35 Ejemplo 34

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

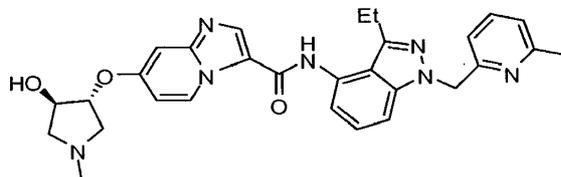


40 A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3S,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (11 mg, 0,022 mmoles; preparada como en el Ejemplo 32) en MeOH/DCM (1 ml/0,5 ml) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23 mg, 0,11 mmoles) y HCHO (como una disolución acuosa al 35%) (6,5 mg, 0,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto final (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 526 (M+H).

**Ejemplo 35**

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

5



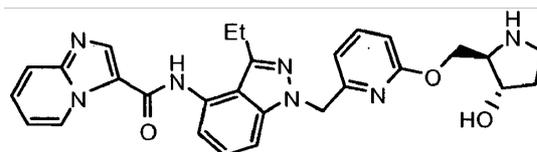
A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (11 mg, 0,022 mmoles; preparada como en el Ejemplo 33) en MeOH/DCM (1 ml/0,5 ml) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (23 mg, 0,11 mmoles) y HCHO (como una disolución acuosa al 35%) (6,5 mg, 0,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (3 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 526 (M+H).

10

**Ejemplo 36**

15

*N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



20

Etapa A: Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-carboxílico: A ácido (2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-carboxílico (3,12 g, 23,8 mmoles) en dioxano/H<sub>2</sub>O (40 ml/20 ml) se añadió hidróxido de sodio (1,90 g, 47,6 mmoles), seguido de la adición gota a gota de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,23 g, 28,6 mmoles) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa al 10% de NaOH (30 ml). La acuosa combinada se acidificó con HCl concentrado hasta pH = 2. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto bruto (4,8 g).

25

Etapa B: Preparación de ácido (2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-carboxílico: A ácido (2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-carboxílico (4,812 g, 20,81 mmoles) en DMF (30 ml) a 0°C se añadió *tert*-butilclorodimetilsilano (9,409 g, 62,43 mmoles) y trietilamina (10,53 g, 104,0 mmoles). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y NaOH al 10% (30 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con NaOH al 10%. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl concentrado hasta pH = 2. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto 6,86 g).

30

35

Etapa C: Preparación de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,3*S*)-*tert*-butilo: A ácido (2*R*,3*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)pirrolidin-2-carboxílico (6,86 g, 19,9 mmoles) en Et<sub>2</sub>O (100 ml) a 0°C se añadió con precaución hidruro de litio y aluminio (0,754 g, 19,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y el baño frío se retiró. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O (200 ml) y se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió sulfato de sodio decahidratado hasta que no se produjo más efervescencia. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (100 ml), y se concentró a presión reducida para dar el producto (4,65 g).

40

Etapa D: Preparación de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,3*S*)-*tert*-butilo: A una suspensión de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (26 mg, 0,0630 mmoles; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en THF (5 ml) se añadió 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,3*S*)-*tert*-butilo (62,7 mg, 0,189 mmoles), trifenilfosfina (54,6 mg, 0,208 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (81,9 μl, 0,208 mmoles). La suspensión se convirtió en una disolución transparente, que se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó el producto mezclado con óxido de trifenilfosfina (65,6 mg).

45

50

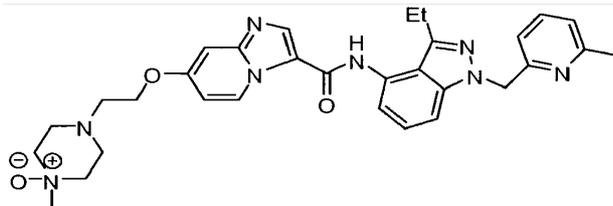
Etapa E: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-((6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,3*S*)-*tert*-butilo (66 mg,

55

0,091 mmoles) en MeOH (2 ml) se añadió HCl (4M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla se concentró, y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto final (22 mg). MS (ES+APCI) m/z = 512 (M+H).

### 5 Ejemplo 37

1-Óxido de 4-(2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoi)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina



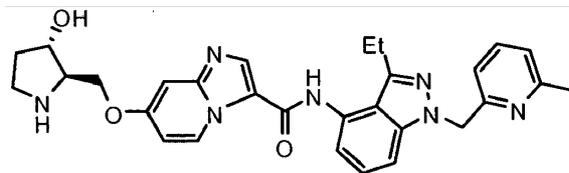
10

A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (25 mg, 0,045 mmoles; preparada según el Ejemplo 45) en DCM (3 ml) a 0°C se añadió ácido metacloroperbenzoico (7,8 mg, 0,032 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 569 (M+H).

15

### Ejemplo 38

20 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

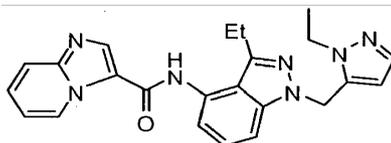


25 A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (preparada como en el Ejemplo 74, Etapa A; 25 mg, 0,058 mmoles) en THF/*t*-BuOH (2 ml/2 ml) se añadió 3-(*terc*-butildimetilsiloxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*R*,3*S*)-*terc*-butilo (97 mg, 0,29 mmoles) y *t*-butóxido de potasio (65 mg, 0,58 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y la cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó producto intermedio, al que se añadió DCM/TFA (2 ml/1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H).

30

### Ejemplo 39

35 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



40 Etapa A: Preparación de 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo: A ácido 1*H*-pirazol-5-carboxílico (8,21 g, 73,2 mmoles) en EtOH (100 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (21,6 g, 220 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), y se añadió disolución acuosa 2N de NaOH hasta pH = 8. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró para dar el producto (6,36 g).

45

Etapa B: Preparación de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo: A 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (2,31 g, 16,5 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,58 g, 16,5 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,28 g, 16,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró, y la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:2) proporcionó el producto (1,8 g).

50

Etapa C: Preparación de (1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metanol: A 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,81 g, 6,95 mmoles) en THF (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (0,317 g, 8,34 mmoles). El baño frío se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml), y se añadió Celite (5 g) a la mezcla de reacción. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió sulfato de sodio decahidratado con precaución para paralizar la reacción. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc (100 ml). La disolución se concentró a presión reducida para dar el producto (1,36 g).

Etapa D: Preparación de 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol: A (1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metanol (1,36 g, 6,23 mmoles) en DCM (10 ml) a 0°C se añadió perbromometano (3,10 g, 9,35 mmoles) y trifetilfosfina (2,45 g, 9,35 mmoles). El baño frío se retiró. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:3) dio el producto (1,56 g).

Etapa E: Preparación de 3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (1,55 g, 5,37 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 5-(bromometil)-1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol (1,51 g, 5,37 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,11 g, 8,06 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O y con salmuera (10 ml), y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) proporcionó el producto deseado (2,35 g).

Etapa F: Preparación de 1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: A 3-yodo-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (2,35 g, 4,80 mmoles) en THF/IPA (10 ml/30 ml) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (0,965 g, 7,20 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,392 g, 0,480 mmoles) y trietilamina (0,972 g, 9,61 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O y con salmuera, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) proporcionó el producto (1,61 g).

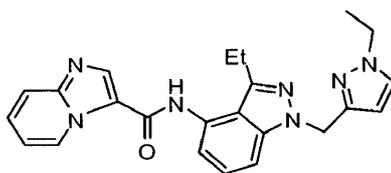
Etapa G: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (0,86 g, 2,2 mmoles) en EtOH/DCM (20 ml/2 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (400 mg, 20% en peso). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno e hidrógeno tres veces cada uno. La mezcla se agitó entonces en hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con MeOH/DCM (10:1, 50 ml) y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto 3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. A ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (0,43 g, 2,7 mmoles) en DCE (5 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,3 g, 11 mmoles). La suspensión se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y se secó a vacío durante 30 minutos. El cloruro de ácido resultante se resuspendió entonces en THF/DCE (5 ml/5 ml), al que se añadió la 3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina previamente preparada. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y con salmuera (10 ml), y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) proporcionó el producto (0,36 g).

Etapa H: Preparación de *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (400 mg, 0,791 mmoles) se añadió TFA (4 ml) y Et<sub>3</sub>SiH (2 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, y después a 100°C durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un residuo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:2) proporcionó el producto (197 mg).

Etapa I: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,10 mmoles) en DMF seca (519 µl, 0,10 mmoles) se añadió bromoetano (11 mg, 0,10 mmoles), hidróxido de cesio hidratado (17 mg, 0,10 mmoles) y tamices moleculares de 4 ángstrom. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se filtró a través de un Acrodisk, se aclaró con DCM y MeOH, y se concentró bajo una corriente de nitrógeno hasta un residuo. La cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 10% de MeOH, 0,5% de NH<sub>4</sub>OH en CHCl<sub>3</sub>, proporcionó el producto deseado (2 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 414 (M+H). (El otro regioisómero, *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida, se aisló también y se usó en el Ejemplo 40).

#### Ejemplo 40

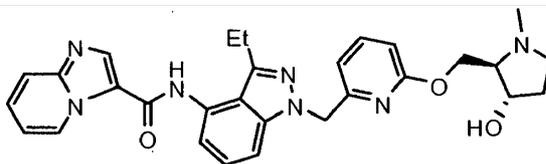
*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(1-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (40 mg, 0,10 mmoles; preparada como en el Ejemplo 39, Etapa H) en DMF seca (519  $\mu$ l, 0,10 mmoles) se añadió bromoetano (11 mg, 0,10 mmoles), hidróxido de cesio hidratado (17 mg, 0,10 mmoles) y tamices moleculares de 4  $\text{\AA}$ ngstrom. La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se filtró a través de un Acrodisk, se aclaró con DCM y MeOH, y se concentró bajo una corriente de nitrógeno hasta un residuo. La cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 10% de MeOH, 0,5% de  $\text{NH}_4\text{OH}$  en  $\text{CHCl}_3$ , proporcionó el producto final (10 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 414 (M+H).

#### 10 Ejemplo 41

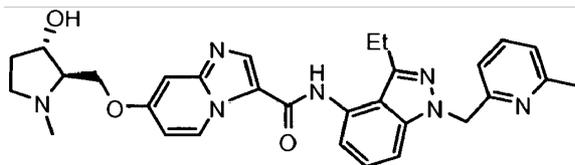
*N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (5 mg, 0,0098 mmoles; preparada como en el Ejemplo 36) en MeOH (1 ml) se añadió HCHO como una disolución acuosa al 35% (16 mg, 0,20 mmoles) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (10 mg, 0,049 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  10:1:0,1) para proporcionar el producto final (4 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 526 (M+H).

#### Ejemplo 42

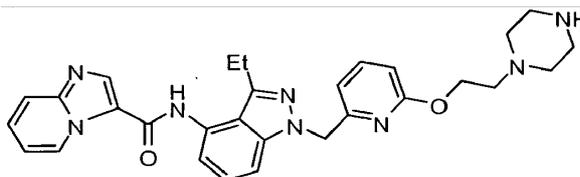
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (5 mg, 0,0095 mmoles; Ejemplo 38 en MeOH (1 ml) se añadió HCHO (como una disolución acuosa al 35%) (7,7 mg, 0,095 mmoles) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (10 mg, 0,048 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  10:1:0,1) proporcionó el producto final (3 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 540 (M+H).

#### Ejemplo 43

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

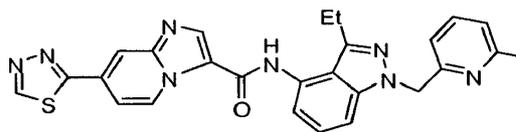


A una suspensión de *N*-(3-etil-1-((6-hidroxi-1-(2-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (26 mg, 0,0630 mmoles; preparada como en el Ejemplo 17, Etapa A) en THF (5 ml) se añadió 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (43,6 mg, 0,189 mmoles), trifenilfosfina (41,3 mg, 0,158 mmoles) y azodicarboxilato de dietilo (62,0  $\mu$ l, 0,158 mmoles). La suspensión se convirtió en una disolución transparente y se

agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar el intermedio 4-(2-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-  
 5 a]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-iloxi)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo mezclado con óxido de trifenilfosfina, al que se añadió DCM/TFA (2 ml/1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) proporcionó el producto deseado (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 525 (M+H).

#### Ejemplo 44

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

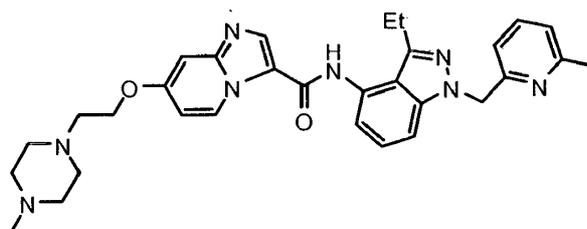


Etapa A: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-formilhidrazincarbonil)imidazo[1,2-  
 15 a]piridin-3-carboxamida: A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoyl)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmoles; preparado como en el Ejemplo 28, Etapa A) en DMF se añadió formohidrazida (6,9 mg, 0,11 mmoles), hidrocloreto de *N*1-(etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (22 mg, 0,11 mmoles), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15 mg, 0,11 mmoles) y trietilamina (17 mg, 0,17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O (30 ml) para dar el producto (20 mg).

Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-  
 25 a]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-formilhidrazincarbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (36 mg, 0,073 mmoles) en tolueno/dioxano (1 ml/1 ml) se añadió hexametildisiloxano (71 mg, 0,44 mmoles) y P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (81 mg, 0,36 mmoles). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 3 horas. La mezcla se concentró después a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar el producto final (1,5 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 495 (M+H).

#### Ejemplo 45

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



Etapa A: Preparación de 2-(bromometil)-6-metilpiridina: A una disolución enfriada con hielo de (6-metilpiridin-2-  
 40 il)metanol (400 mg, 3,25 mmoles) en diclorometano (16 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió trifenilfosfina (1278 mg, 4,87 mmoles) y tetrabromuro de carbono (1616 mg, 4,87 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, eluyendo con 2-4% de metanol en diclorometano para dar 2-(bromometil)-6-metilpiridina como un aceite (402 mg).

Etapa B: Preparación de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol: Una disolución de 4-nitro-1*H*-indazol (50,0 g; 306 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (600 ml) se enfrió hasta 5°C en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Se añadió hidróxido de potasio en polvo (68,8 g; 1226 mmoles). Una disolución de yodo (156 g; 613 mmoles) en DMF (200 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 2 horas, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 24 horas. se añadió yodo (39,0 g; 153,2 mmoles) e hidróxido de potasio (17,2 g; 306,5 mmoles)  
 50 adicionales. La mezcla se agitó a 25°C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa de bisulfito de sodio (disolución al 10%; 3300 ml) con agitación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El material se secó en un horno de vacío a 40°C. El material se disolvió en cloruro de metileno/metanol (10:1; 1,5 l) y se filtró a través de Celite® para eliminar las impurezas inorgánicas. La concentración de la disolución a vacío dio 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol como un sólido amarillo (75 g).

55

Etapa C: Preparación de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (172 mg, 0,596 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco se añadió 2-(bromometil)-6-metilpiridina (122 mg, 0,656 mmoles) y carbonato potásico (165 mg, 1,19 mmoles) con agitación magnética. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material resultante se purificó usando cromatografía preparativa sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1) para dar 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (213 mg).

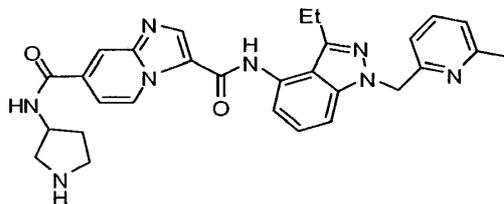
Etapa D: Preparación de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: A un vial de reacción se añadió 3-yodo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (216 mg, 0,548 mmoles) y trifluoro(vinil)borato de potasio (156 mg, 1,64 mmoles). Se añadieron isopropanol (2 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml). Se burbujó argón a través de la mezcla durante 20 minutos. Se añadieron trietilamina (229  $\mu$ l, 1,64 mmoles) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (44,8 mg, 0,0548 mmoles). El vial se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90-100°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, lavando con acetato de etilo. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (30 ml) y se lavó con agua (10 ml). La disolución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol como un aceite (141 mg).

Etapa E: Preparación de 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Una mezcla de 1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (161 mg, 0,547 mmoles) e hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (38,4 mg, 0,0547 mmoles) se agitó en metanol (3 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (142 mg).

Etapa F: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución enfriada (baño de hielo/agua) de 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,080 g; 0,30 mmoles) en THF anhidro (2 ml) en nitrógeno se añadió gota a gota LHMDS (disolución 1,0 M en THF; 0,32 mmoles). La mezcla se agitó con enfriamiento durante 10 minutos y después se añadió a una disolución de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación D) en THF anhidro (2 ml) con enfriamiento con hielo/agua. Se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio en exceso para paralizar la reacción. La mezcla se extrajo con DCM. La fase acuosa se hizo básica entonces mediante la adición de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (100:8:1). La purificación mediante cromatografía de capa fina del material aislado se repitió en las mismas condiciones para proporcionar *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (53 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 553,1 (M+H).

#### Ejemplo 46

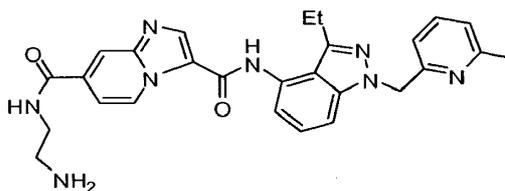
*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida



A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-ilcarbamoi)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmoles; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 ml) se añadió di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (32 mg, 0,17 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 70°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido de color bronce resultante se disolvió en DCM (1 ml). Se añadió TFA (1 ml) a la disolución de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 523 (M+H).

#### Ejemplo 47

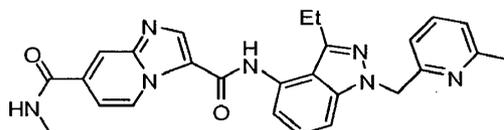
*N*7-(2-aminoetil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida



5 A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmoles; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 ml) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo (27 mg, 0,17 mmoles) a la mezcla. El vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O. El sólido de color bronce resultante se disolvió en DCM (1 ml). Se añadió TFA (1 ml) a la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para dar el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 497 (M+H).

#### Ejemplo 48

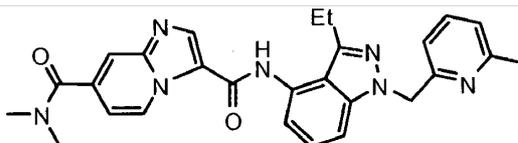
15 N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3,7-dicarboxamida



20 A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmoles; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 ml) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanamina (286 µl, 0,57 mmoles) a la mezcla de reacción. El vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar el producto final (13 mg). MS (ES+APCI) m/z = 468 (M+H).

#### Ejemplo 49

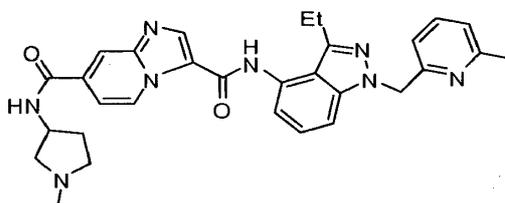
30 N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7,N7-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-3,7-dicarboxamida



35 A ácido 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-ilcarbamoi)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (26 mg, 0,057 mmoles; preparado como en el Ejemplo 28, etapa A) en DMF (2 ml) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (14 mg, 0,086 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dimetilamina (286 µl, 0,57 mmoles) a la mezcla de reacción. El vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar el producto final (10 mg). MS (ES+APCI) m/z = 482 (M+H).

#### Ejemplo 50

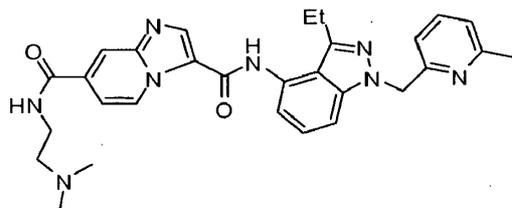
45 N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-N7-(1-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3,7-dicarboxamida



A N3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida (5 mg, 0,0096 mmoles; preparada como en el Ejemplo 46) en DCM/MeOH (1 ml/1 ml) se añadió HCHO como una disolución acuosa al 35% (16 mg, 0,19 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10 mg, 0,048 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 537 (M+H).

#### Ejemplo 51

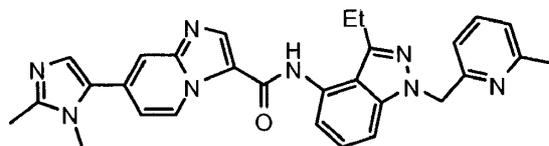
*N*7-(2-(dimetilamino)etil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida



A *N*7-(2-aminoetil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida (5 mg, 0,010 mmoles; preparada como en el Ejemplo 47) en DCM/MeOH (1 ml/1 ml) se añadió HCHO como una disolución acuosa al 35% (16 mg, 0,19 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (11 mg, 0,05 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 525 (M+H).

#### Ejemplo 52

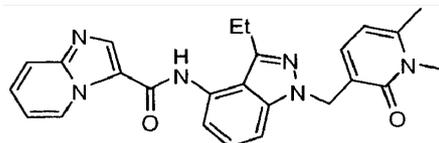
7-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (preparada como en el Ejemplo 127, Etapa A; 129 mg, 0,264 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió trifuran-2-ilfosfina (12,2 mg, 0,0527 mmoles), 1,2-dimetil-1*H*-imidazol (50,7 mg, 0,527 mmoles), diacetato de paladio (5,92 mg, 0,0264 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (72,9 mg, 0,527 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con argón, se cerró herméticamente, y se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH, 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (20 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 505 (M+H).

#### Ejemplo 53

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



Etapa A: Preparación de 2-metoxi-6-metilnicotinato de metilo: A ácido 2-hidroxi-6-metilnicotínico (5,00 g, 32,7 mmoles) en CHCl<sub>3</sub> (163 ml) se añadió Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,00 g, 32,7 mmoles) y MeI (6,11 ml, 98,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (5,6 g).

Etapa B: Preparación de etilo 1-(2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol: A 2-metoxi-6-metilnicotinato de metilo (5,60 g, 30,9 mmoles) en THF (155 ml, 30,9 mmoles) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,23 g, 30,9 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 75 minutos. La mezcla se diluyó con 30 ml de THF, y se añadió una cucharada de Celite. La mezcla se agitó durante unos pocos minutos. Se añadió sulfato de sodio decahidratado para paralizar la reacción. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto (4,7 g).

Etapa C: Preparación de (3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina: Se combinó (2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metanol (4,7 g, 30,7 mmoles) con trifenilfosfina (12,1 g, 46,0 mmoles) y CBr<sub>4</sub> (15,3 g, 46,0 mmoles). Se añadió DCM (153 ml, 30,7 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con DCM/hexanos 1:1 para proporcionar el producto final (2,0 g).

Etapa D: Preparación de 3-yodo-1-((2-metoxi-6-etilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A 3-(bromometil)-2-metoxi-6-metilpiridina (500 mg, 2,314 mmoles) y 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (668,8 mg, 2,314 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (479,7 mg, 3,471 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, con salmuera, y se concentró a presión reducida para dar el producto (1,0 g).

Etapa E: Preparación de 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: Una mezcla de 3-yodo-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (982 mg, 2,31 mmoles) en 10 ml de IPA/THF 4:1 se desgasificó durante 20 minutos con un balón de argón, al que se añadieron TEA (968 µl, 6,94 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (189 mg, 0,231 mmoles) y trifluoro(vinil)borato de potasio (659 mg, 6,94 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se aclaró con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y con salmuera 3 veces. La fase orgánica se concentró hasta un residuo a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15-20% de EtOAc/hexanos para dar el producto (395 mg).

Etapa F: Preparación de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A 1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (395 mg, 1,22 mmoles) en un matraz Parr se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (171 mg, 20% en peso) y MeOH (6 ml) para su solubilidad. El matraz Parr se adjuntó al agitador y se aplicó con 40 psi de H<sub>2</sub> durante siete horas. La mezcla de reacción se vació, se purgó con nitrógeno, se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró hasta un residuo oleoso amarillo a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1% de MeOH, 0,5% de NH<sub>4</sub>OH en DCM, dio el producto (108 mg).

Etapa G: Preparación de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Una mezcla de 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (186 mg, 0,57 mmoles), hierro en polvo (318 mg, 5,7 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (15,2 mg, 0,285 mmoles) en EtOH/agua (3 ml/0,75 ml) se calentó a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel GF/F y se concentró hasta un residuo a presión reducida. La cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 2% de MeOH, 0,25% de NH<sub>4</sub>OH en DCM, proporcionó el producto (108 mg).

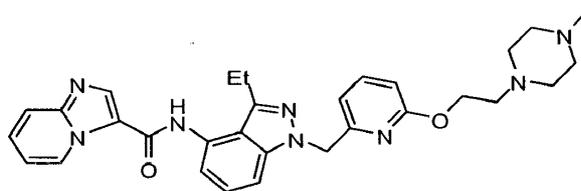
Etapa H: Preparación de *N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (118 mg, 0,729 mmoles) se añadió una mezcla de DCM/cloruro de tionilo 3:1 (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró hasta un residuo bajo una corriente de N<sub>2</sub>. El residuo se secó a alto vacío durante 30 minutos. Se añadió 3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (108 mg, 0,364 mmoles) en THF/DCE (1:1; 8 ml) al residuo de cloruro de ácido seco. La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM. La disolución se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% de MeOH, 0,5% de NH<sub>4</sub>OH en DCM, para dar el producto (57,6 mg).

Etapa I: Preparación de *N*-(3-etil-1-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de *N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (50 mg, 0,11 mmoles) y HCl (2 ml, 4M en dioxano) se calentó a 80°C en un vial cerrado herméticamente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> para ajustar el pH = 7. La disolución se concentró a presión reducida hasta un residuo sólido. El residuo se disolvió en DCM/MeOH y se filtró para eliminar las impurezas inorgánicas. La disolución se concentró a presión reducida para dar el producto (48 mg).

Etapa J: Preparación de *N*-(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de *N*-(3-etil-1-((2-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (18,3 mg, 0,0429 mmoles) y yoduro de metilo (2,68 µl, 0,0429 mmoles) con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,8 mg, 0,129 mmoles) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:1) para proporcionar el producto final (6 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 441 (M+H).

#### Ejemplo 54

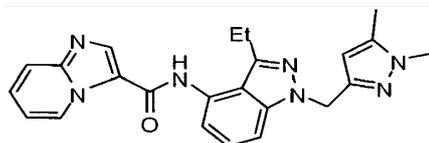
*N*-(3-etil-1-((6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A *N*-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (5 mg, 0,0095 mmoles; preparada como en el Ejemplo 43) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (6,1 mg, 0,029 mmoles) y HCHO (como una disolución acuosa al 35%) (19 mg, 0,19 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (4 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 539 (M+H).

### Ejemplo 55

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



Etapa A: Preparación de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol: A (1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metanol (5,01 g, 39,71 mmoles) en DCM (80 ml) a 0°C se añadió con precaución cloruro de tionilo (25 ml, 343,6 mmoles). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (7,32 g).

Etapa B: Preparación de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol: A hidrocloreto de 3-(clorometil)-1,5-dimetil-1*H*-pirazol (5,01 g, 27,7 mmoles) en DMF (50 ml) se añadió 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (8,00 g, 27,7 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,3 g, 111 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayoría de la DMF. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3) para proporcionar el producto (8,35 g).

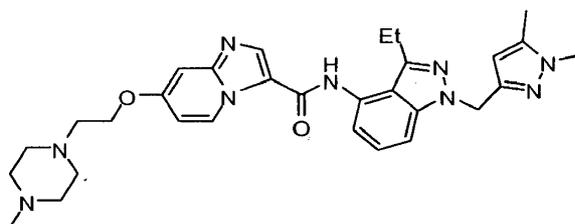
Etapa C: Preparación de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: A 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (8,35 g, 21,0 mmoles) en THF/IPA (10 ml/30 ml) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (5,63 g, 42,0 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,858 g, 1,05 mmoles) y trietilamina (8,79 ml, 63,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O y con salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 5:1) para proporcionar el producto (5,12 g).

Etapa D: Preparación de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina: A 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (5,15 g, 17,3 mmoles) en EtOH/DCM (100 ml/10 ml) se añadió con precaución hidróxido de paladio sobre carbono (2,2 g, 20% en peso). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno e hidrógeno tres veces cada uno. La reacción se agitó en H<sub>2</sub> (45 psi) durante 3 horas. El sistema se vació y se purgó con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó con MeOH/DCM (10:1, 300 ml). La disolución se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 2:1) para proporcionar el producto (4,35 g).

Etapa E: Preparación de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (45,1 mg, 0,278 mmoles) en NMP (5 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (43,5  $\mu$ l, 0,278 mmoles) y trietilamina (38,8  $\mu$ l, 0,278 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,186 mmoles) a la mezcla de reacción, que se calentó a 87°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con disolución acuosa al 10% de NaOH (5 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar el producto final (35 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 414 (M+H).

### Ejemplo 56

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

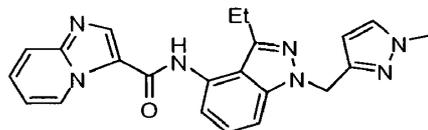


5 Etapa A: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación D; 43,93 g, 132,2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (150 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (6,31 g, 150,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de hidrógeno (4,626 ml, 4M en dioxano) seguido de agitación durante 10 minutos. El agua se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó a vacío durante 16 horas para dar el producto (42,78 g).

10 Etapa B: Preparación de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (89,1 mg, 0,278 mmoles) en NMP (6 ml) a 0°C se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (43,5 µl, 0,278 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,186 mmoles), y la mezcla se calentó a 87°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con disolución acuosa al 10% de NaOH (5 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar el producto final (71 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 556 (M+H).

### 20 Ejemplo 57

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



25 Etapa A: Preparación de 3-yodo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metanol (2,01 g, 17,93 mmoles) en DCM (80 ml) a 0°C se añadió con precaución cloruro de tionilo (10,43 ml, 143,4 mmoles). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido amarillo residual se diluyó con DMF (30 ml). Se añadieron 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (5,181 g, 17,93 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,432 g, 53,78 mmoles) a la disolución de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas, y se concentró a presión reducida para eliminar la mayoría de la DMF. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3) para proporcionar el producto (5,11 g).

35 Etapa B: Preparación de 1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: A 3-yodo-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (5,11 g, 13,3 mmoles) en THF/IPA (10 ml/30 ml) se añadió borato de trifluorovinilpotasio (3,57 g, 26,7 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,545 g, 0,667 mmoles) y trietilamina (5,58 ml, 40,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O y con salmuera. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc 5:1) para proporcionar el producto (2,36 g).

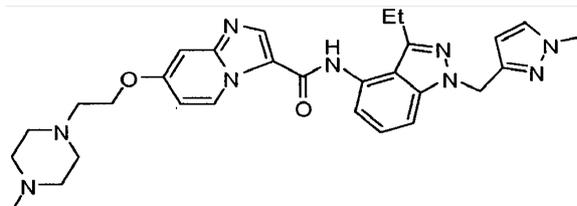
45 Etapa C: Preparación de 3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A 1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (2,36 g, 8,33 mmoles) en EtOH (80 ml) se añadió con precaución hidróxido de paladio sobre carbono (1,5 g, 20% en peso). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno e hidrógeno tres veces cada uno. La mezcla se agitó en H<sub>2</sub> (45 psi) durante 3 horas. El sistema se vació y se purgó con nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite®, y la almohadilla del filtro se lavó con MeOH/DCM (10:1, 300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 2:1) para proporcionar el producto (1,52 g).

50 Etapa D: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una suspensión de ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (47,6 mg, 0,294 mmoles) en NMP (4 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (45,9 µl, 0,294 mmoles) y trietilamina (40,9 µl, 0,294 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,196 mmoles), y la mezcla se calentó a 87°C durante tres horas. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente y se diluyó con disolución acuosa al 10% de NaOH (5 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar el producto final (52 mg). MS (ES+APCI) m/z = 400 (M+H).

### 5 Ejemplo 58

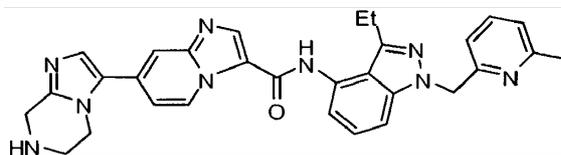
*N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A una suspensión de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (94,0 mg, 0,294 mmoles) (Ejemplo 56, etapa A) en NMP (4 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzofilo (45,9  $\mu$ l, 0,294 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (50 mg, 0,196 mmoles), y la mezcla se calentó a 87°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con disolución acuosa al 10% de NaOH (5 ml) y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O para dar el producto final (71 mg). MS (ES+APCI) m/z = 542 (M+H).

### 20 Ejemplo 59

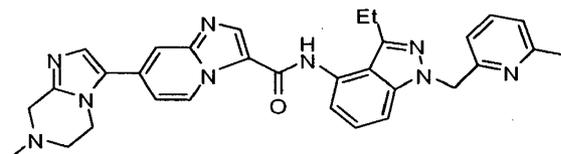
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



A 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (preparada como en el Ejemplo 127, Etapa A; 50 mg, 0,10 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió 5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (68 mg, 0,31 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmoles), diacetato de paladio (2,3 mg, 0,010 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 mg, 0,31 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con argón, y el vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml). La disolución se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (14 mg). MS (ES+APCI) m/z = 532 (M+H).

### 35 Ejemplo 60

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

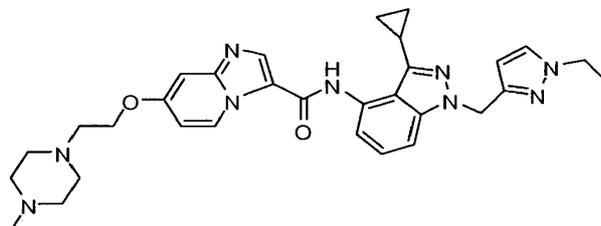


A *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (5 mg, 0,0094 mmoles; preparada como en el Ejemplo 59) en MeOH (4 ml) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (8,0 mg, 0,038 mmoles), y HCHO (como una disolución acuosa al 35%) (15 mg, 0,19 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH/MH<sub>4</sub>OH 10:1:0,1) para proporcionar el producto final (3,2 mg). MS (ES+APCI) m/z = 546 (M+H).

**Ejemplo 61**

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

5



Etapa A: Preparación de (1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metanol: A ácido 1-etil-1*H*-pirazol-3-carboxílico (5,01 g, 35,7 mmoles) en benceno/MeOH (45 ml/10 ml) a 0°C se añadió gota a gota (diazometil)trimetilsilano (19,7 ml, 39,3 mmoles) en hexanos (2M). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se paralizó con la adición de ácido acético (0,25 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, al que se añadió THF (50 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,36 g, 35,7 mmoles) con precaución a la disolución. El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la reacción se paralizó mediante adición cuidadosa de sulfato de sodio decahidratado. La mezcla se filtró a través de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto (4,41 g).

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-etil-1*H*-pirazol: A (1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metanol (4,41 g, 34,96 mmoles) en DCM (30 ml) a 0°C se añadió con precaución cloruro de tionilo (15,26 ml, 209,7 mmoles). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (5,78 g), que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa C: Preparación de 3-bromo-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A una suspensión de 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación B; 8,51 g, 35,2 mmoles) en DMF (60 ml) se añadió hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-etil-1*H*-pirazol (6,37 g, 35,2 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,6 g, 106 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mayoría de la DMF se eliminó a presión reducida. El residuo restante se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:5) para proporcionar el producto (9,26 g).

Etapa D: Preparación de 3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Se cargó un matraz de 100 ml con 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (50 ml/10 ml). El matraz se enfrió a 0°C a vacío durante 20 minutos. Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con ácido ciclopropilborónico (5,22 g, 60,8 mmoles), 3-bromo-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (8,51 g, 24,3 mmoles), diacetato de paladio (0,218 g, 0,972 mmoles) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,997 g, 1,94 mmoles). El matraz se vació y se volvió a llenar con N<sub>2</sub> (se repitió 3 veces). La mezcla de dioxano desgasificado frío/H<sub>2</sub>O se añadió al matraz de 250 ml, que se vació y se volvió a llenar con argón (se repitió 5 veces). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo de color oscuro, que se disolvió en DCM (20 ml), y se añadió gel de sílice (20 g). El DCM se eliminó a presión reducida. El producto bruto absorbido mediante gel de sílice se cargó sobre una almohadilla corta de gel de sílice y se eluyó con EtOAc/hexanos (1:1). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar el producto (7,55 g).

Etapa E: Preparación de 3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A una suspensión de 3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (7,55 g, 24,3 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O (70 ml/15 ml) se añadió hierro en polvo (27,1 g, 485 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (1,30 g, 24,3 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 60°C y se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con EtOH/Et<sub>3</sub>N 20:1 (300 ml) y MeOH/DCM 1:1 (300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml), se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida para dar el producto (7,1 g).

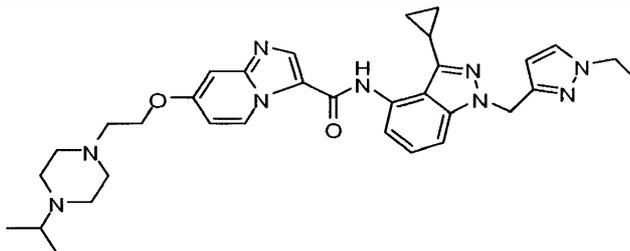
Etapa F: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (100 mg, 0,316 mmoles; preparado como en el Ejemplo 56, etapa A) se añadió NMP (60 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (50,4 µl, 0,316 mmoles) gota a gota. El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se volvió turbia. Se añadió 3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (59,4 mg, 0,211 mmoles), y la mezcla se calentó a 88°C durante 11 horas. La mezcla se enfrió a temperatura

55

ambiente. Se montó la destilación a vacío, y la NMP se eliminó hasta que la mezcla de reacción se convirtió en un residuo oleoso espeso, al que se añadió disolución acuosa al 10% de NaOH (100 ml), y la disolución transparente resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentraron a vacío (temperatura del baño a 80°C para eliminar la NMP que queda) hasta un residuo espeso, que se trituró con Et<sub>2</sub>O (500 ml) para dar el producto final (80 mg). MS (ES+APCI) m/z = 568 (M+H).

### Ejemplo 62

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



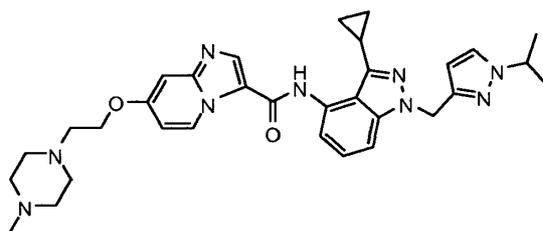
15 Etapa A: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo: Se suspendió (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (Preparación E; 41,32 g, 219,0 mmoles) (mediante agitación magnética vigorosa) en éter anhidro (365 ml), y se añadió ácido sulfúrico 6N (18,25 ml, 109,5 mmoles). Se añadió agua (100 ml) para ayudar en la separación de fases. Cuando el pH de la fase del fondo (acuosa), cayó por debajo de 3, la capa etérea se separó. La fase acuosa se extrajo posteriormente con éter (400 ml). Las fases etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y sulfato de magnesio durante 10 minutos. La disolución se filtró y se concentró a presión reducida, con la temperatura del baño de agua sin exceder 20°C. Se obtuvo un aceite residual, que cristalizó al secar a alto vacío toda la noche. Este residuo se disolvió en EtOH absoluto (360 ml). Se añadió 4-(2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-amina (Preparación G; 28,95 g, 109,5 mmoles), y la mezcla se calentó en nitrógeno a 65°C durante 18 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, la suspensión resultante se evaporó hasta sequedad. Los sólidos resultantes se agitaron con THF y se recogieron mediante filtración, y después se secaron a vacío. Este material (sal de HCl) se mezcló con agua (400 ml) y etanol (200 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (20 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas (se produjo alguna efervescencia). La suspensión se evaporó hasta sequedad a vacío. Los sólidos se agitaron en EtOAc/THF y se filtraron. Estos sólidos se lavaron con un gran volumen de acetato de etilo y THF. La disolución orgánica se secó adicionalmente con sulfato de sodio y sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío para dar una goma ámbar. Este material se trituró con éter-hexanos 2:1, y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración para producir 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (23,46 g, 59% de rendimiento) como sólidos beige.

35 Etapa B: Preparación de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio: A 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (5,68 g, 15,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (30 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (0,67 g, 16,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de hidrógeno (0,0394 ml, 4M en dioxano). La mezcla se agitó durante 10 minutos. El H<sub>2</sub>O se eliminó a presión reducida, y el residuo se colocó a alto vacío durante 16 horas para dar el producto (5,43 g).

40 Etapa C: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (531 mg, 1,57 mmoles) en NMP (6 ml) a 0°C se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (250 µl, 1,56 mmoles). El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada. La mezcla se agitó durante 1 hora adicional. Se añadió 3-Ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (310 mg, 1,10 mmoles; preparada como en el Ejemplo 61, etapa E), y la mezcla de reacción se calentó a 88°C durante 11 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se montó la destilación a vacío, y la NMP se eliminó hasta que la mezcla de reacción se convirtió en un residuo oleoso espeso, al que se añadió disolución acuosa al 10% de NaOH (10 ml), y la disolución transparente resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío para dar un aceite residual, que se trituró con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Los sólidos resultantes se lavaron con Et<sub>2</sub>O (40 ml) para dar el producto final (492 mg). MS (ES+APCI) m/z = 596 (M+H).

### Ejemplo 63

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



Etapa A: Preparación de (1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metanol: A 1-isopropil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de metilo (5,0 g, 29,7 mmoles) en éter anhidro (0,5M, 60 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (32,7 ml, 32,7 mmoles). El baño frío se retiró, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió lentamente en un matraz Erlenmeyer que contiene disolución salina de Rochelle fría (0°C) (1 l). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (200 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo posteriormente con Et<sub>2</sub>O. Los extractos combinados se concentraron y se secaron a alto vacío para producir (1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metanol (3,45 g, 83% de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazol: A una disolución de (1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metanol (3,45 g, 24,61 mmoles) en DCM (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (5,386 ml, 73,83 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a vacío para producir hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazol (4,1 g, 85% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa C: Preparación de 3-bromo-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación B; 2,2 g, 9,1 mmoles) en DMF (18 ml) se añadió carbonato potásico (2,5 g, 18 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió hidrocloreto de 3-(clorometil)-1-isopropil-1*H*-pirazol (1,8 g, 9,1 mmoles). La mezcla se dejó agitar durante 18 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua con hielo y se agitó durante una hora. Los sólidos finos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron a vacío para dar 3-bromo-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (3 g, 91% de rendimiento).

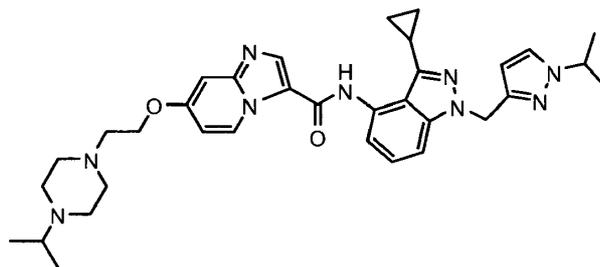
Etapa D: Preparación de 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Un matraz se cargó con 3-bromo-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,8 g, 4,94 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,849 g, 9,88 mmoles), fosfato de potasio (3,15 g, 14,8 mmoles) y tolueno/agua 20:1 (10,5 ml). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos con balón cargado de argón. Se añadió acetato de paladio (55,5 mg, 0,247 mmoles) seguido de triciclohexilfosfina (0,139 g, 0,494 mmoles). La mezcla se desgasificó posteriormente con argón y se calentó a 100-110°C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un papel GF/F, enjuagando con EtOAc, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,08 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa E: Preparación de 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A una mezcla de 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,08 g, 3,32 mmoles), cloruro de amonio (88,8 mg, 1,66 mmoles) en EtOH/agua 4:1 (15 ml) se añadió hierro en polvo (1,85 g, 33,2 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se mezcló con EtOAc/agua y se filtró a través de un papel GF/F. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,815 g, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa F: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (130 mg, 0,411 mmoles) se añadió NMP (10 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (65,6 µl, 0,411 mmoles) gota a gota. El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora tiempo durante el que se formó una suspensión turbia. Se añadió 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (90 mg, 0,305 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 88°C durante 11 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y la NMP se eliminó mediante destilación a vacío para dar un residuo oleoso. A éste se añadió disolución acuosa al 10% de NaOH (10 ml), y la disolución transparente resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida, y el residuo se trituró con Et<sub>2</sub>O (50 ml). Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con Et<sub>2</sub>O (40 ml) y se secaron a vacío para dar el producto final (125 mg). MS (ES+APCI) *m/z* = 582 (M+H).

#### Ejemplo 64

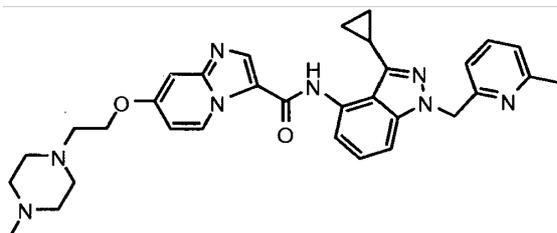
*N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



5 A una disolución de 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (123 mg, 0,364 mmoles; preparado según el Ejemplo 62, Etapa B) en NMP (10 ml) a 0°C se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (57,9  $\mu$ l, 0,363 mmoles). El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada. La mezcla se agitó durante una hora. Se añadió 3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (80 mg, 0,271 mmoles; preparada según el Ejemplo 63, etapa E), y la mezcla de reacción se calentó a 88°C durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la NMP se eliminó a presión reducida para dar un residuo oleoso. A éste se añadió disolución acuosa al 10% de NaOH (10 ml), y la disolución transparente resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml). Los sólidos resultantes se aislaron mediante filtración, se lavaron con éter y se secaron a vacío para dar el producto (101 mg). MS (ES+APCI)  $m/z$  = 610 (M+H).

### 15 Ejemplo 65

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



Etapas A1-A3: Preparación de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina:

25 Etapa A1: Preparación de 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Se mezclaron 4-nitro-1*H*-indazol (1,0 g, 6,1 mmoles) y *N*-bromosuccinimida (1,1 g, 6,4 mmoles) con DMF anhidra (10 ml) en un vial de 20 ml. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron al vial KOH (1,1 g, 18,3 mmoles) e hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-metilpiridina (1,4 g, 7,6 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El producto se precipitó de la disolución mediante adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) a la mezcla de reacción. Los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío, se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  y se secaron a vacío para producir 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (1,7 g).

35 Etapa A2: Preparación de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Se añadieron 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (10,0 g, 28,8 mmoles), ácido ciclopropilborónico (6,2 g, 72,0 mmoles), acetato de paladio (0,2 g, 0,9 mmoles), trifenilfosfina (0,5 g, 1,7 mmoles) y carbonato potásico (15,9 g, 115,2 mmoles) a una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y tolueno (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con agitación mecánica, un termopar, un condensador a reflujo y una línea de presión de  $\text{N}_2$  estática. La disolución se desgasificó rociando con  $\text{N}_2$  durante 15 minutos y después se calentó con agitación en  $\text{N}_2$  a 90°C durante 18 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente, se trató con carbón activado, se filtró a través de Celite®, y la torta del filtro se aclaró con tolueno (100 ml). El filtrado se repartió usando un embudo de separación, y tras la extracción de la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 ml), la capa orgánica se concentró hasta sequedad. El producto bruto se trituró con alcohol isopropílico (50 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío, se lavaron con heptano y se secaron a vacío para producir 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (6,9 g).

45 Etapa A3: Preparación de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Se añadieron 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (17,0 g, 55,1 mmoles) y Pd al 10%/C (1,2 g, 0,6 mmoles) a tolueno (170 ml) en un autoclave. La disolución se agitó bajo 40 psi de  $\text{H}_2$  a 75°C durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de Celite®, y la torta del filtro se aclaró con tolueno (34 ml). El filtrado se concentró a alrededor de 35 ml, y se añadió heptano (85 ml) al filtrado para precipitar el producto que se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío durante 18 horas para producir 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-

indazol-4-amina (12,2 g).

Etapas B1-B2: Preparación de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo

5 Etapa B1: Preparación de (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio: Una mezcla de 2-cloroacetato de etilo (110,0 g; 897,6 mmoles) y formiato de etilo (73,14 g; 987,4 mmoles) se añadió lentamente a una suspensión de t-butoxido de potasio (110,8 g; 987,4 mmoles) en THF (1000 ml) a -5°C (manteniendo la temperatura <10°C) con agitación mecánica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con THF (200 ml) y acetonitrilo (200 ml). El material se secó a vacío para dar el producto (152,7 g), que se usó sin purificación adicional.

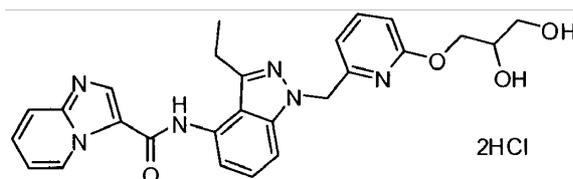
15 Etapa B2: Preparación de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se suspendió (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (300,8 g, 1594 mmoles) en acetonitrilo (800 ml), y se añadió lentamente HCl acuoso 12,1 M (32,1 ml, 388,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 4-cloropiridin-2-amina (100 g, 777,8 mmoles) a la mezcla y se calentó a 35°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (2500 ml). El pH de la mezcla se ajustó hasta 8,0-8,5 con NaOH acuoso 2,5 N (100 ml, 250 mmoles) para precipitar el producto. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (4000 ml). El material se secó a vacío a 40°C hasta el producto bruto (174,1 g, 100% de rendimiento). El material bruto se purificó adicionalmente disolviendo el material en IPA (220 ml) a 65°C. A 65°C, se añadió agua (130 ml) a la disolución (manteniendo una temperatura >60°C). La disolución se enfrió lentamente durante cuatro horas hasta 20°C, tiempo durante el que producto sólido cristalizó de la disolución. La mezcla se enfrió a 10°C y se agitó durante 16 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con IPA al 10%/agua (v:v) (1000 ml). El material se secó a vacío a 40°C para dar el producto purificado (134 g, 76,6% de rendimiento).

25 Etapa C: Preparación de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de 7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (10,0 g, 44,5 mmoles) y 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (12,4 g, 44,5 mmoles) en THF (100 ml) se enfrió hasta 0°C usando un baño de hielo/agua. Una disolución 1,0M de bis(trimetilsilil)amido de litio (102 ml, 102 mmoles) se añadió lentamente durante 40 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, se diluyó con IPA (100 ml), y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con IPA (100 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en IPA (100 ml) y se trató con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (200 ml) para dar una suspensión que se filtró y se secó para dar 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido marrón claro (18,4 g).

35 Etapa D: Preparación de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se combinaron 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (5,0 g, 10,9 mmoles), hidróxido de potasio (3,38 g, 60,2 mmoles), DMSO (50 ml), y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (3,16 g, 21,9 mmoles) en nitrógeno, y se calentaron a 95°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió THF (300 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se separaron mediante filtración, y el THF se eliminó de los filtrados a vacío para dar una disolución del producto en DMSO. La disolución de DMSO se calentó hasta 60°C, y se añadió agua (100 ml) para precipitar el producto. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (100 ml) y con MTBE (50 ml). El material se secó a vacío a 40°C para dar N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (4,54 g). MS (ES+APCI) m/z = 565,1 (M+H).

### Ejemplo 66

50 Dihidrocloruro de N-(1-((6-(2,3-dihidroxiopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



55 Etapa A: Preparación de metanosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo: A (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (400 mg, 3,03 mmoles) en DCM (6 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (381 mg, 3,33 mmoles) y trietilamina (368 mg, 3,63 mmoles). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (4 ml) y con salmuera (2 ml), y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La disolución se concentró a presión reducida para dar el producto (642 mg).

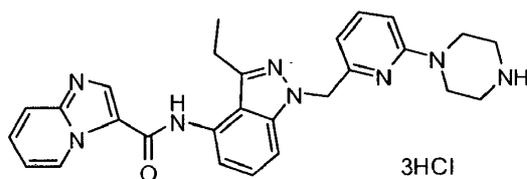
60

Etapa B: Preparación de *N*-(1-((6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A *N*-(3-etil-1-((6-hidroxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (17, Etapa A) (16 mg, 0,039 mmoles) en DMA (2 ml) se añadió metanosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (8,2 mg, 0,039 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,078 mmoles). El vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90°C durante 6 horas. La DMA se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (20 ml). La disolución orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, y después se concentró a presión reducida. La cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 10:0,5) dio el producto (12 mg).

Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de *N*-(1-((6-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (12 mg, 0,023 mmoles) en THF (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (0,5 ml, 2,0 mmoles; disolución 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno, y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano. Se añadió una disolución de hidróxido de amonio para neutralizar. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano que contiene 0,5% de hidróxido de amonio. El producto aislado se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,05 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para dar dihidrocloruro de *N*-(1-((6-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (8 mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 487,2 (M+H).

### Ejemplo 67

Trihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida

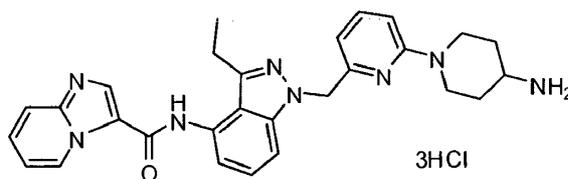


Etapa A: Preparación de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A un vial de reacción se añadió trifluorometanosulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo (30 mg, 0,0551 mmoles; preparado según el Ejemplo 24, Etapa A), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20,5 mg, 0,110 mmoles) y carbonato de cesio (53,9 mg, 0,165 mmoles). Se añadió tolueno (2 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos. A esta disolución se añadió *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6,86 mg, 0,0110 mmoles) y tris(dibencilidenoacetoni)bis-paladio (5,05 mg; 0,00551 mmoles). El vial de reacción se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar, se filtró a través de Celite®, se enjuagó con tolueno y se concentró en una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio para proporcionar 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 mg).

Etapa B: Preparación de trihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 4-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamido)-1*H*-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12 mg, 0,021 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en una mezcla de diclorometano y metanol y se neutralizó mediante la adición de una disolución de hidróxido de amonio. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 1% de hidróxido de amonio. El producto aislado se disolvió en una mezcla de acetato de etilo, metanol y diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 gotas). La concentración a presión reducida, seguido de alto vacío, dio trihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (5,0 mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 481,3 (M+H).

### Ejemplo 68

Trihidrocloruro de *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida:

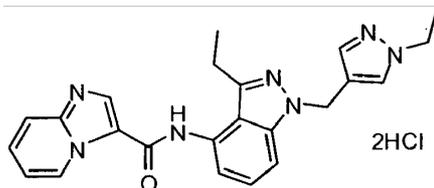


5 Etapa A: Preparación de 1-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo: A un vial de reacción se añadió trifluorometanosulfonato de 6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-ilo (30 mg, 0,0551 mmoles; preparado según el Ejemplo 24, Etapa A), piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (22,1 mg, 0,110 mmoles) y carbonato de cesio (53,9 mg, 0,165 mmoles). Se añadió tolueno (2 ml), y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (6,86 mg, 0,0110 mmoles) y tris(dibencilidenacetoni)bis-paladio (5,05 mg, 0,00551 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, lavando con diclorometano y metanol. La disolución se concentró en una corriente de nitrógeno, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano que contiene disolución al 0,5% de hidróxido de amonio para dar 1-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (14,6 mg).

15 Etapa B: Preparación de trihidrocloruro de *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 1-(6-((3-etil-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamido)-1H-indazol-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (14,6 mg, 0,0245 mmoles) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Se añadió una disolución de hidróxido de amonio para neutralizar. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 15% de metanol en diclorometano que contiene 1% de hidróxido de amonio. El producto se disolvió en una mezcla de acetato de etilo, metanol y diclorometano. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 gotas), y el material se concentró a presión reducida y a alto vacío para proporcionar trihidrocloruro de *N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (2,8 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 495,2$  (M+H).

### Ejemplo 69

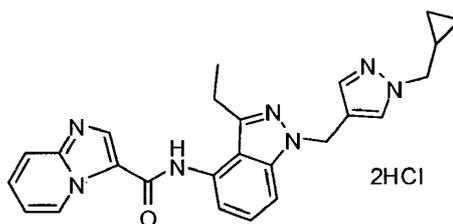
30 Dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



35 A una disolución de *N*-(1-((1H-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmoles; preparada según el Ejemplo 21, Etapa A) en *N,N*-dimetilformamida seca (0,5 ml) se añadió hidróxido de cesio hidratado (8,7 mg, 0,052 mmoles) y bromoetano (5,7 mg, 0,052 mmoles). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y con acetato de etilo, y se concentró en una corriente de nitrógeno. El material se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El producto aislado se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Se añadió cloruro de hidrógeno (0,5 mmoles; disolución 2M en éter dietílico). La eliminación del disolvente a presión reducida seguido de alto vacío dio dihidrocloruro de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-4-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (5,0 mg). MS (APCI), barrido positivo,  $m/z = 414,2$  (M+H).

### Ejemplo 70

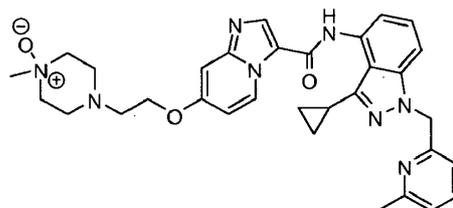
45 Dihidrocloruro de *N*-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida:



5 A una disolución de N-(1-((1H-pirazol-4-yl)methyl)-3-etil-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (20 mg, 0,052 mmoles; preparada según el Ejemplo 21, Etapa A) en DMF seca (0,5 ml) se añadió (bromometil)ciclopropano (7,0 mg, 0,052 mmoles) e hidróxido de hidratado cesio (8,7 mg, 0,052 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y con acetato de etilo, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, eluyendo con 10% de metanol en diclorometano. El producto se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol. Se añadió cloruro de hidrógeno (0,52 mmoles; disolución 2M en éter dietílico), y el disolvente se eliminó a presión reducida, seguido de alto vacío para dar dihidrocloruro de N-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-yl)methyl)-3-etil-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (5,6 mg). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 440,2 (M+H).

### Ejemplo 71

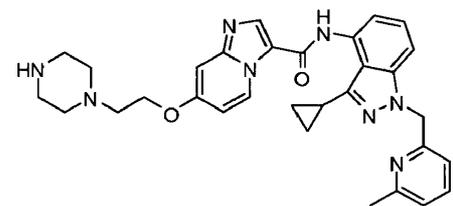
15 1-Óxido de 4-(2-(3-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)carbamoyl)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina



20 Preparado según el Ejemplo 37 a partir de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-yl)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (véase el Ejemplo 65). MS (ES+APCI) m/z = 581,2 (M+H).

### Ejemplo 72

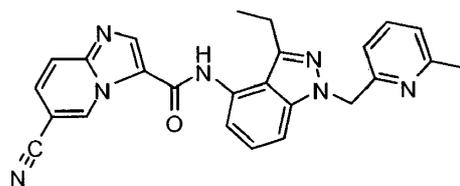
25 N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



30 Preparada según el Ejemplo 77, Etapa B, utilizando 7-fluoro-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida y 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo, seguido de la eliminación del grupo protector Boc. La eliminación del grupo protector Boc se logró disolviendo el intermedio protegido con Boc en metanol y tratando con HCl concentrado, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de concentrar a alto vacío y secar a alto vacío toda la noche. MS (ES+APCI) m/z = 551,2 (M+H).

### Ejemplo 73

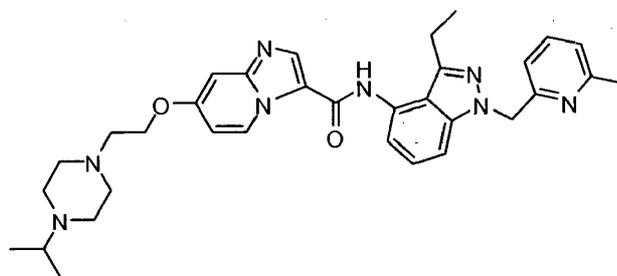
40 6-Ciano-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-yl)methyl)-1H-indazol-4-yl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



- 5 Etapa A: Preparación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se disolvió 2-amino-5-cianopiridina (15,5 g, 152 mmoles) en etanol (500 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l. Se añadió 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 730 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (13,9 g).
- 10 Etapa B: Preparación de 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio: Se disolvieron 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (13,9 g, 65 mmoles) e hidróxido de sodio monohidratado (2,7 g, 65 mmoles) en tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 150 ml:300 ml:150 ml). Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío para dar 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (12,6 g).
- 15 Etapa C: Preparación de 6-ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (107 mg, 0,6 mmoles) en NMP anhidra (2,8 ml) y se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzóilo (94 ml, 0,6 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (137 mg, 0,5 mmoles) en una porción, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6 horas. Se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se formó un precipitado, y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío durante 2 horas para dar ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (147 mg). MS *m/z* 436,3 (*M*+1, APCI+).
- 20

#### 25 Ejemplo 74

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

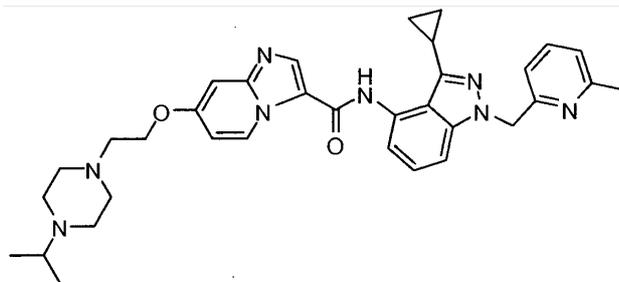


- 30
- 35 Etapa A: Preparación de 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una disolución de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (Preparación I; 1,3 g, 7,11 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (35 ml) se trató con trietilamina anhidra (2,5 ml, 17,8 mmoles) dejando agitar hasta que la mezcla se hizo homogénea. Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzóilo (1,82 g, 7,47 mmoles) gota a gota, y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En 5 minutos, se formó un precipitado anhídrido y se requirió agitación vigorosa. Se añadió 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (1,7 g, 6,38 mmoles) como una disolución 0,5 M en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se eliminaron mediante filtración, lavando la torta del filtro con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío para eliminar el acetato de etilo. La disolución de 1-metil-2-pirrolidinona se diluyó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se formó un precipitado beige que se recogió mediante filtración para dar 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (2,1 g).
- 40
- 45 Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con terc-butóxido de potasio sólido (1,7 g, 14,8 mmoles), 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol (2,88 g, 16,7 mmoles), y terc-butanol (10 ml, 103 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de calentar a 90°C durante 15 minutos para dar una mezcla homogénea. Se añadió 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (1,0 g, 2,3 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a 90°C con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente antes de verterla en un matraz de fondo redondo de
- 50

250 ml que contiene 150 ml de agua. La agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2 horas dio como resultado un precipitado beige. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para dar el producto. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 581,1 (M+).

## 5 Ejemplo 75

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



10

Etapa A: Preparación 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo: Un matraz de 2 l se cargó con 2-cloro-4-fluoropiridina (20 g, 152 mmoles), carbamato de *tert*-butilo (89 g, 760 mmoles), tris(dibencilidena)paladio (1,39 g, 1,52 mmoles), X-PHOS (2-(diclohexilfosfina)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo) (1,48 g, 3,10 mmoles), carbonato de cesio (99 g, 588 mmoles), y tetrahidrofurano (500 ml) en una atmósfera de nitrógeno seco. Esta mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 7 horas. Se añadió 1 equivalente adicional de carbonato de cesio para conducir la reacción hasta su terminación (se calentó 7 horas adicionales). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se repartió entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía en columna para dar 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo como un sólido amarillo pálido (22,6 g).

15

20

Etapa B: Preparación de 4-fluoropiridin-2-amina: A un matraz de fondo redondo, de una sola boca, de 1 l, se añadió 4-fluoropiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (3,5 g, 16,5 mmoles) y diclorometano (100 ml). La mezcla se enfrió hasta 0-5°C usando un baño de hielo/agua. Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (75 ml) con agitación continuada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío antes de repartirla entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio antes de concentrarlas a vacío para dar 4-fluoropiridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (1,76 g).

25

30

Etapa C: Preparación de 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-fluoropiridin-2-amina (10,0 g, 48,0 mmoles) con etanol (40 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno, 178 ml, disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 4 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (300 ml) y con disolución de bicarbonato de sodio (75 ml) y se agitó para disolverlo. Las fases se separaron, y la disolución de bicarbonato se extrajo posteriormente con acetato de etilo (75 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se concentraron para dar 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco (13 g).

35

40

Etapa D: Preparación de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico: Se mezcló 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (8,0 g; 44,4 mmoles) con tetrahidrofurano (225 ml), etanol (110 ml) y agua (55 ml). Se añadió hidróxido de sodio monohidratado (0,962 g; 22,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el etanol. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla para ajustar hasta pH 3. Se formó un precipitado blanco que se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para dar ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (6,3 g).

45

50

Etapa E: Preparación de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (150 ml/30 ml). El matraz se enfrió a 0°C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con ácido ciclopropilborónico (Preparación C; 15,90 g, 185,1 mmoles), 3-bromo-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación C; 25,71 g, 74,06 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40,94 g, 296,2 mmoles), acetato de paladio (0,4988 g, 2,222 mmoles) y 2'-(diclohexilfosfina)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (2,278 g, 4,443 mmoles). El matraz se vació y se volvió a llenar con nitrógeno

55

tres veces. Se añadió una mezcla de dioxano desgasificado frío/H<sub>2</sub>O al matraz de 500 ml, que se vació y se volvió a llenar con argón 5 veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la almohadilla del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y con EtOAc (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar un residuo de color oscuro, que se disolvió en DCM (30 ml), y se añadió gel de sílice (50 g). El DCM se eliminó a presión reducida. El producto bruto absorbido mediante gel de sílice se cargó en una columna de gel de sílice y la columna se eluyó con EtOAc/hexanos (1:1). Las fracciones que contienen producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto (22,1 g).

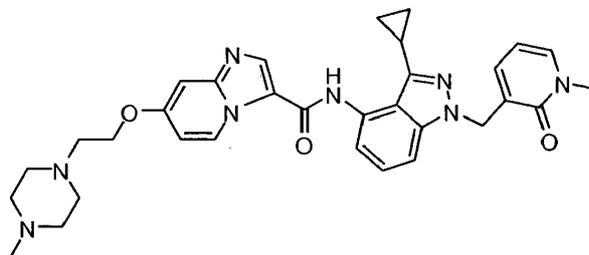
Etapa F: Preparación de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A una suspensión de 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1H-indazol (22,01 g, 71,38 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O (200 ml/50 ml) se añadió hierro en polvo (79,73 g, 1428 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (3,818 g, 71,38 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas, se enfrió a 60°C y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con EtOH/Et<sub>3</sub>N 20:1 (800 ml) y MeOH/DCM 1:1 (600 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (800 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida para dar el producto (16,87 g).

Etapa G: Preparación de 7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una disolución de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (0,12 g, 0,65 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (1 ml) se trató con trietilamina anhidra (0,2 ml, 1,6 mmoles) dejando agitar hasta que la mezcla de reacción se hizo homogénea. Se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,1 ml, 0,68 mmoles) gota a gota, y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En 5 minutos, se formó un precipitado anhidrido y se requirió agitación vigorosa. Se añadió 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,16 g, 0,59 mmoles) como una disolución 0,5 M en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se eliminaron mediante filtración, lavando la torta del filtro con acetato de etilo. El filtrado se concentró para eliminar el acetato de etilo. La disolución restante se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se formó un precipitado beige que se recogió mediante filtración para dar 7-fluoro-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (119 mg).

Etapa H: Preparación de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un vial de un dram se cargó con *terc*-butóxido de potasio sólido (55 mg, 0,49 mmoles), 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etanol (0,099 g, 0,57 mmoles), y *terc*-butanol (0,3 ml, 3,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 7-fluoro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,034 g, 0,077 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a 90°C con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua hasta que se formó un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a alto vacío para dar el producto (0,019 g). MS (APCI), barrido positivo, m/z = 593,1 (M+H).

### Ejemplo 76

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



Etapa A: Preparación de 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona: Se añadió yodometano (10,62 ml, 111,6 mmoles) a una mezcla de 3-metil-2-piridona (4,06 g, 37,20 mmoles) y carbonato potásico (15,43 g, 111,6 mmoles) en acetona (150 ml) en un matraz sellable. La mezcla se agitó vigorosamente en un baño de aceite a 55°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se concentró a vacío hasta que se formó un sólido (5,4 g). El sólido se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (100 ml). La fase acuosa se extrajo una vez más con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 1,3-dimetilpiridin-2(1H)-ona como un aceite (3,6 g).

Etapa B: Preparación de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Se añadieron *N*-bromosuccinimida (2,17 g,

12,2 mmoles) y peroxianhídrido benzoico (0,295 g, 1,22 mmoles) a un matraz que contiene una disolución de 1,3-dimetilpiridin-2(1*H*)-ona (1,50 g, 12,2 mmoles) en tetracloruro de carbono (250 ml, desgasificado con caudal de N<sub>2</sub> durante 5 minutos). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de papel de filtro, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico (20 ml), se agitó durante 15 minutos, y el líquido se decantó. Los sólidos se aclararon con éter dietílico (3 x 5 ml), y después se secaron a vacío para dar 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona como un sólido amarillo (1,1 g).

Etapa C: Preparación de 3-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona: Se disolvió 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación B; 0,49 g, 2,04 mmoles) en dimetilformamida (5 ml). Se añadió carbonato potásico (1,13 g, 8,15 mmoles) seguido de 3-(bromometil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,41 g, 2,04 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y se concentró a vacío para dar un sólido oscuro que se secó toda la noche a alto vacío. Este material se disolvió en acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (40 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para dar un sólido verde. Este material se trituró con éter dietílico, y los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron a alto vacío para dar 3-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona como un sólido beige (552 mg).

Etapa D: Preparación de 3-((ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona: A un matraz con forma de pera de 50 ml se añadió 4-dioxano/agua (3,2 ml/0,6 ml). El matraz se enfrió en un baño de hielo/agua antes de aplicarle vacío durante 20 minutos. Se combinaron 3-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,55 g, 1,52 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,33 g, 3,79 mmoles), 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,047 g, 0,091 mmoles), acetato de paladio (0,01 g, 0,4 mmoles), y carbonato potásico (0,84 g, 6,07 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se colocó a vacío. La mezcla disolvente desgasificada se añadió a los reactivos sólidos, y el matraz se adjuntó con un condensador. El aparato se vació y se volvió a llenar con argón 5 veces antes de calentar a reflujo bajo argón durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo y con agua. Las fases filtradas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo 3 veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado 3 veces. La fase orgánica se concentró a vacío y se secó a alto vacío para dar 3-((ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona como un sólido beige (413 mg).

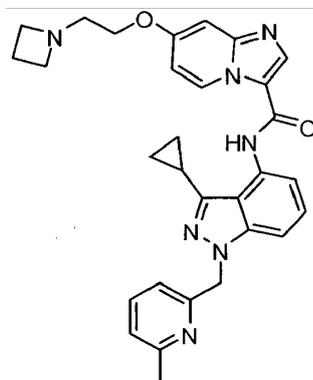
Etapa E: Preparación de 3-((4-amino-3-ciclopropil-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona: Se disolvió 3-((3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (413 mg, 1,27 mmoles) en una mezcla de etanol (6,8 ml) y agua (1,7 ml). Se añadieron cloruro de amonio (34 mg; 0,63 mmoles) y hierro en polvo (709 mg; 12,7 mmoles), y la mezcla se agitó con calentamiento a 75°C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto como un aceite coloreado. La purificación usando una placa de cromatografía en gel de sílice de capa fina preparativa (20 x 20 cm, 2 mm) desarrollada en una cámara con 40% de acetato de etilo/diclorometano, secando, y eluyendo con 80% de acetato de etilo/diclorometano dio 3-((4-amino-3-ciclopropil-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona como un aceite viscoso que comenzó a cristalizar al secar a alto vacío (175 mg).

Etapa F: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una disolución de ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Preparación I; 0,09 g, 0,50 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (1 ml) se trató con trietilamina anhidra (0,17 ml, 1,25 mmoles) dejando agitar hasta que la mezcla se hizo homogénea. Se añadió 2,4,6-cloruro de triclorobenzoilo (0,08 ml, 0,50 mmoles) gota a gota, y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. En 5 minutos, se formó un precipitado anhidrido y se requirió agitación vigorosa. Se añadió 3-((4-amino-3-ciclopropil-1*H*-indazol-1-il)metil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (0,13 g, 0,45 mmoles) como una disolución 0,5 M en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra. La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se eliminaron mediante filtración, lavando la torta del filtro con acetato de etilo. El filtrado se concentró a vacío para eliminar el acetato de etilo. La disolución restante se diluyó con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se formó un precipitado beige que se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida como un sólido beige (180 mg).

Etapa G: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Un vial de un dram se cargó con *tert*-butóxido de potasio sólido (54 mg, 0,48 mmoles), 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanol (0,075 g, 0,52 mmoles), y *tert*-butanol (0,3 ml, 3,4 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (0,032 g, 0,070 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a 88°C con agitación durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua hasta que se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó a alto vacío. La purificación usando una placa de cromatografía de capa fina preparativa en sílice (20 x 20 cm, 0,5 mm) desarrollada en una cámara con 10% de metanol/diclorometano con 0,6% de hidróxido de amonio concentrado dio el producto. MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 581,2 (M+).

**Ejemplo 77**

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



10 Etapa A: Preparación de 2-(azetidín-1-il)etanol: Se disolvió azetidina (546 mg, 9,56 mmoles) en diclorometano (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se trató con trietilamina (1,47 ml, 10,5 mmoles) agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota acetato de 2-cloro-2-oxoetilo (1,03 ml, 9,56 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La sal precipitada se eliminó mediante filtración, y el filtrado se lavó con agua. La disolución se concentró a vacío para dar acetato de 2-(azetidín-1-il)-2-oxoetilo como un aceite marrón. Se enfrió hidruro de litio y aluminio (10,0 ml, 10,0 mmoles, 1 M en THF) en un matraz de fondo redondo de 100 ml en un baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota acetato de 2-(azetidín-1-il)-2-oxoetilo como una disolución 0,6 M en THF a la disolución de hidruro de litio y aluminio. El baño de hielo se eliminó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una mezcla de Celite®/sulfato de sodio decahidratado, 1:1 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró a vacío para dar 2-(azetidín-1-il)etanol como a aceite viscoso, incoloro (504 mg).

15 Etapa B: Preparación de 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Preparada según el Ejemplo 75, etapas A-G; 31 mg, 0,07 mmoles).

25 Etapa C: Preparación de 7-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 2-(azetidín-1-il)etanol (52 mg, 0,51 mmoles) en *tert*-butanol (0,3 ml) y se trató con *tert*-butóxido de potasio (51 mg, 0,45 mmoles). La mezcla se agitó a 88°C durante 5 minutos antes de añadir 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida en una porción. La mezcla se agitó a 88°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se paralizó con agua (2 ml) seguido de agitación vigorosa durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó a vacío para dar un residuo amarillo pálido que se trituró con éter dietílico 3 veces para dar un sólido. La purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 20 x 20, 0,5 mm de espesor) eluyendo con 10% de MeOH/DCM con 0,6% de hidróxido de amonio dio 7-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida como un sólido blanco (18 mg). MS (APCI), barrido positivo, *m/z* = 522,2 (*M*+1).

Los compuestos mostrados en la Tabla 1 se sintetizaron según el método del Ejemplo 77, etapa B, usando el alcohol apropiado, y sustituyendo uno de los siguientes intermedios por 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida:

40 7-fluoro-*N*-(3-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Preparación J);

7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 74, Etapa A);

45 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 75, etapas A-G);

50 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 76, Etapa F); o

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 117, Etapa A).

Ciertos compuestos en la Tabla 1 se prepararon con un intermedio que contiene un grupo protector t-butilcarbamato (Boc), y se desprotegeron según se describe en el Ejemplo 72.

5

Tabla 1

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
78		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	538,0 (M+, APCI+)
79		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	567,1 (M+, APCI+)
80		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	510,2 (M+1, APCI+)
81		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	524,1 (M+, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
82		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	524,1 (M+, APCI+)
83		N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	552,1 (M+, APCI+)
84		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	510,2 (M+1, APCI+)
85		2-((3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo	626,1 (M+, APCI+)
86		3-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-a]piridin-7-iloxi)-2,2-difluoropropilcarbamato de terc-butilo	620,1 (M+1, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
87		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	584,1 (M+, APCI+)
88		N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	536,1 (M+, APCI+)
89		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	554,1 (M+, APCI+)
90		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	579,1 (M+, APCI+)
91		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxipirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	554,1 (M+, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
92		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	527,1 (M+, APCI+)
93		N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	536,1 (M+, APCI+)
94		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	542,2 (M+1, APCI+)
95		N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(tiomorfolino 1,1-dióxido etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	600,2 (M+, APCI+)
96		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	527,1 (M+, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
97		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano)etoxi)-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	578,1 (M+, APCI+)
98		N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	552,1 (M+, APCI+)
99		N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	543,1 (M+, APCI+)
100		N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	568,2 (M+1, APCI+)
101		7-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-N-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	538,2 (M+1, APT1+)

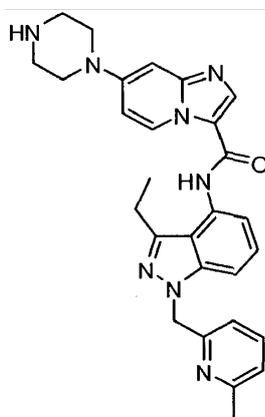
Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
102		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	539,1 (M+, APCI+)
103		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-hidroxietoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	471,2 (M+1, APCI+)
104		7-(3-amino-2,2-difluoropropoxi)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	520,2 (M+1, APCI+)
105		7-(azetidin-3-iloxi)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	482,1 (M+1, APCI+)
106		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(morfolin-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	526,2 (M+1, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
107		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	542,1 (M+, APCI+)

**Ejemplo 108**

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

5

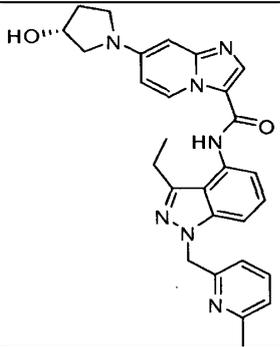
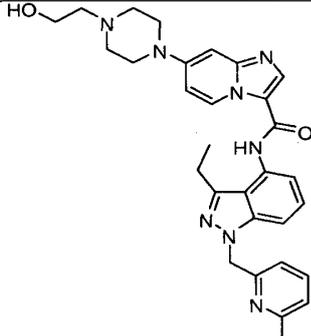
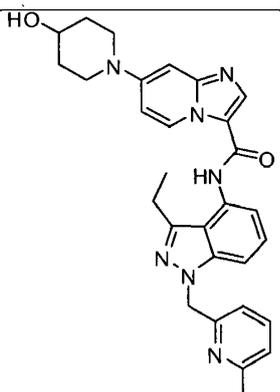
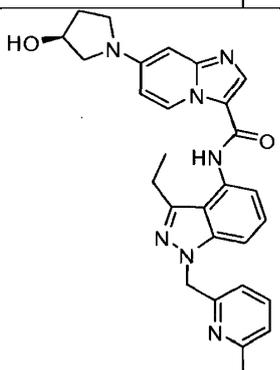


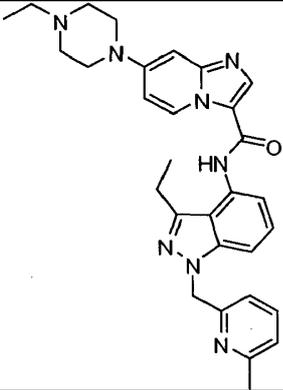
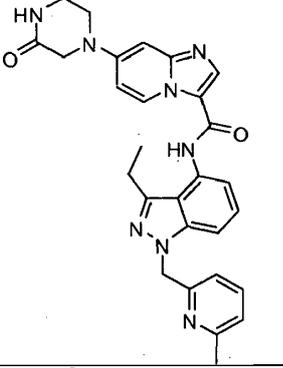
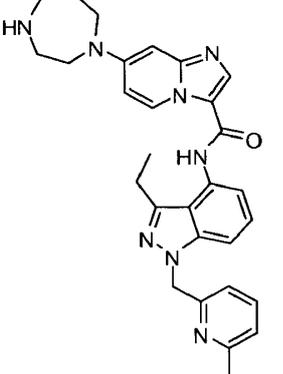
Se disolvió *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (12 mg, 0,03 mmoles; Ejemplo 74, Etapa A) en tolueno (0,2 ml) y se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) (0,1 ml) y piperazina (24 mg, 0,28 mmoles) en una porción. La mezcla se calentó a 105°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla bruta se cargó en un muestreador Biotage 12+ C-18 y se purificó usando un gradiente de 10-65% de acetonitrilo/agua para dar *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida como un sólido blanco (12 mg). MS m/z 495,3 (M+1, APCI+)

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 se sintetizaron según el Ejemplo 108, usando la amina apropiada y *N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 74, Etapa A).

**Tabla 2**

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
109		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)

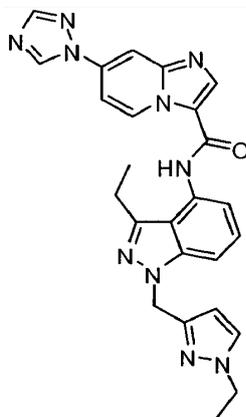
Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
110		(R)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)
111		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	539,3 (M+, APCI+)
112		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-hidroxi-piperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	510,3 (M+1, APCI+)
113		(S)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	496,3 (M+1, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
114		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(4-etilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	523,3 (M+1, APCI+)
115		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-oxopiperazin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	509,3 (M+1, APCI+)
116		7-(1,4-diazepan-1-il)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	509,3 (M+1, APCI+)

**Ejemplo 117**

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

5

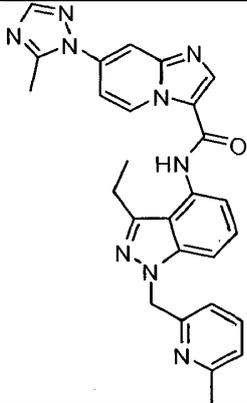
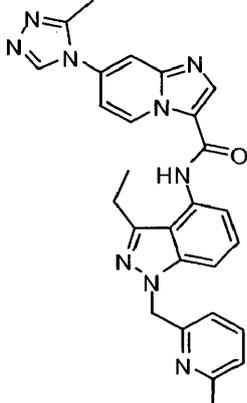


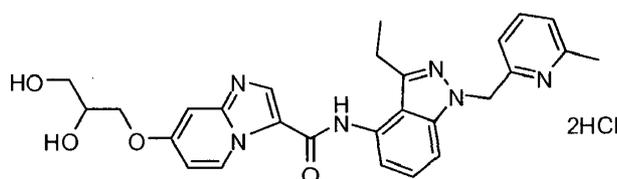
Etapa A: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se disolvió ácido 7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Preparación I; 224 mg, 1,25 mmoles) en

- 5 N-metilpirrolidinona anhidra (0,2 M) y se trató con trietilamina (0,35 ml, 2,5 mmoles). Cuando la mezcla se homogeneizó, se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,20 ml, 1,31 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,30 mg, 1,11 mmoles) en una porción, y los lados del matraz se lavaron con *N*-metilpirrolidinona anhidra (2 ml). La mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró a través de papel GF/F lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con agua para dar un precipitado beige que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (259 mg). MS *m/z* 432,1 (*M*+1, APCI+).
- 10 Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se disolvió 1*H*-1,2,4-triazol en 4-dioxano y se trató con hidruro de sodio (20 mg, 0,48 mmoles, dispersión al 60% en aceite mineral) con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (35 mg, 0,08 mmoles) como una disolución en *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se calentó a 98°C y se agitó durante 2 días.
- 15 La mezcla se paralizó mediante la adición de agua. Se formó un precipitado, y el sólido se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida como un sólido blanco (39 mg). MS *m/z* 481,1 (*M*+1, APCI+).
- 20 Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se sintetizaron según el Ejemplo 117, Etapa B, sustituyendo *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida con 7-fluoro-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 74, Etapa A).

Tabla 3

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS <i>m/z</i>
118		<i>N</i> -(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida	478,2 ( <i>M</i> +1, APCI+)
119		<i>N</i> -(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-7-(3-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-3-carboxamida	492,2 ( <i>M</i> +1, APCI+)

Ej. nº	Estructura	Nombre	MS m/z
120		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)
121		N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	492,2 (M+1, APCI+)

**Ejemplo 122****5 Dihidrocloreto de 7-((2,2-dihidroxipropoxi)-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida**

10 Etapa A: Preparación de 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina: Un tubo herméticamente cerrado que contiene 4-cloro-2-piridinamina (4 g, 31,2 mmoles), (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol (8,4 g, 60,6 mmoles), y sodio (1,46 g, 63,5 mmoles) se calentó a 145°C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente; se añadieron agua (25 ml) y diclorometano (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina como un sólido amarillo pálido (5,6 g).

15 Etapa B: Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se mezcló 4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)piridin-2-amina (5,6 g, 0,025 moles) con etanol (60 ml) en un matraz de reacción, en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió una disolución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo (5% en benceno; 93 ml; disolución comercial de Toronto Research Chemicals Inc.). La mezcla se calentó a 60°C en nitrógeno durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido se mezcló con acetato de etilo (200 ml) y con disolución de bicarbonato de sodio (100 ml) y se agitó para disolverlo. Las fases se separaron, y la disolución de bicarbonato se extrajo posteriormente con acetato de etilo (50 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un sólido. El material bruto se disolvió en acetato de etilo y se pasó a través de una columna corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Las fracciones que contienen el producto se concentraron para dar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (5,76 g).

25 Etapa C: Preparación de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico: Se

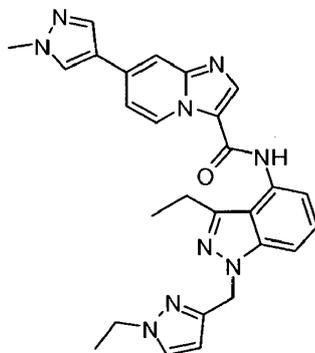
combinaron 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (1,8 g, 5,63 mmoles) e hidróxido de sodio monohidratado (0,284 g, 6,75 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 250 ml que contiene tetrahidrofurano/etanol/agua (1:2:1, 56 ml). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío para dar una goma amarilla. Se añadió agua (20 ml) y diclorometano. La capa acuosa se separó y se enfrió en un baño de agua con hielo antes de ajustar a pH 4 con ácido cítrico al 20%. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración. Los sólidos se lavaron con una pequeña cantidad de agua (5 ml) y se secaron a vacío para dar ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico como un sólido blanco (1,3 g).

10 Etapa D: Preparación de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una mezcla agitada de ácido 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (128 mg, 0,44 mmoles) en tetrahidrofurano (6 ml), en nitrógeno, se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (115 mg, 0,47 mmoles) y trietilamina (51 mg, 0,51 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (90 mg, 0,34 mmoles), seguido de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,7 ml, 1,7 mmoles; disolución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con diclorometano/metanol (10:1) para dar 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (30 mg).

20 Etapa E: Preparación de 7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una disolución de 7-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (77 mg, 0,142 mmoles) en agua (4 ml), ácido trifluoroacético (4 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite residual. El aceite se disolvió en una mezcla de éter dietílico, diclorometano y metanol. Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno (0,5 ml; 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se concentró a presión reducida y se colocó a alto vacío durante 16 horas para proporcionar dihidrocloruro de 7-(2,3-dihidroxiopropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (74 mg) como un sólido beige. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 501,2 (M+H).

### 30 Ejemplo 123

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



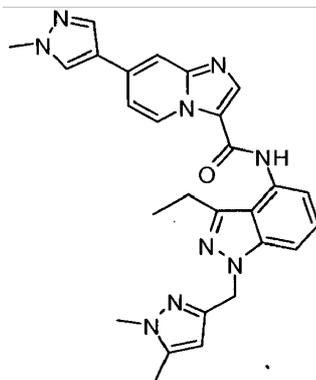
35 Etapa A: Preparación de 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A una disolución de 3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (328 mg, 1,22 mmoles) en THF anhidro (3 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M en THF, 1,15 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió gota a gota a una disolución enfriada (baño de agua con hielo) de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo (140 mg, 0,55 mmoles) en THF anhidro (3 ml). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se paralizó con agua. La suspensión resultante se extrajo a conciencia con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para producir el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 5% de MeOH-DCM como eluyente para producir 219 mg del producto deseado como un sólido amarillo.

50 Etapa B: Preparación de *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz seco, de fondo redondo, de 10 ml, equipado con un condensador a reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (25,4 mg, 0,122 mmoles), 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo [1,2-a]piridin-3-carboxamida (50 mg, 0,102 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,9 mg, 0,005 mmoles), y carbonato potásico (70 mg, 0,51 mmoles). Al matraz se añadió una mezcla de agua:DMF:CH<sub>3</sub>CN (1:1:4,5; 0,3:0,3:1,4 ml), y la mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, y se calentó a 80°C durante 5 horas. La mezcla de reacción fría se diluyó con agua, la suspensión resultante se extrajo a conciencia con EtOAc y DCM, los extractos orgánicos combinados se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron para producir el producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 5% de MeOH-DCM como eluyente para producir 30,8 mg de producto como un sólido amarillo. MS (ES+APCI)  $m/z = 494$  (M+H) detectado

## 5 Ejemplo 124

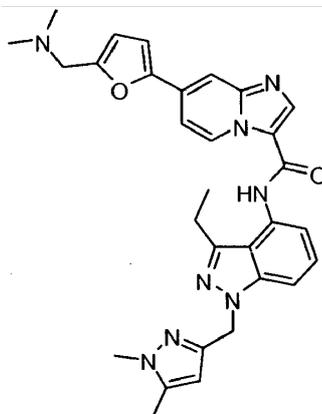
*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



10 Preparada según el procedimiento para el ejemplo 123, a partir de 1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-amina (Ejemplo 55, etapas A-D) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. MS (ES+APCI)  $m/z = 494$  (M+H) detectado.

## 15 Ejemplo 125

*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



20 Etapa A: Preparación de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Un matraz de fondo redondo se cargó con 7-bromo-*N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Preparación H; 100 mg, 0,20 mmoles), 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (8,3 mg, 0,016 mmoles), carbonato potásico (93 mg, 0,67 mmoles), acetato de paladio (1,8 mg, 0,008 mmoles), y ácido 5-formilfuran-2-ilborónico (57 mg, 0,4 mmoles). Al matraz se añadió una mezcla de dioxano:agua 5:1 (3 ml), la mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, y se agitó a 65°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 10% de MeOH-DCM como eluyente para producir el producto (36 mg) como un sólido amarillo.

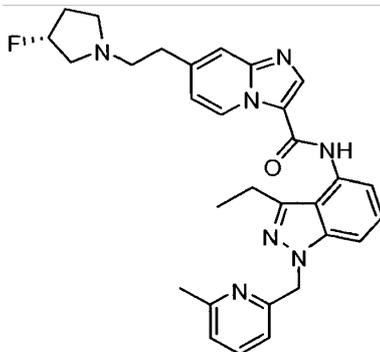
35 Etapa B: Preparación de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una disolución de *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-formilfuran-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (36 mg) en 1 ml de una mezcla de DCM:THF 1:1 se trató a temperatura ambiente con disolución 2,0 M de dimetilamina en exceso en MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió un gran exceso de triacetoxiborohidruro de sodio (10 equivalentes), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH, y se sometió a cromatografía de capa fina

preparativa con una disolución de 2% de amoníaco-MeOH 7N, 8% de MeOH en DCM como eluyente para dar el producto deseado (12,8 mg). MS (ES+APCI) m/z = 537 (M+H) detectado.

### Ejemplo 126

5

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

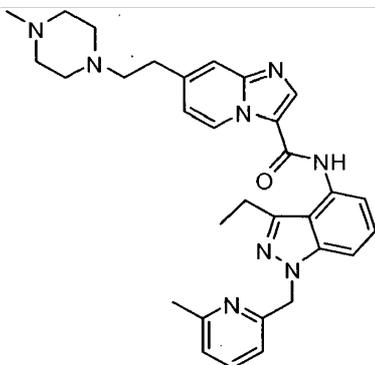


10

Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 128 a partir de N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 127, etapas A-B) e hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina. MS (ES+APCI) m/z = 526 (M+H) detectado.

### Ejemplo 127

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



20

Etapa A: Preparación de 7-bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 123, usando 3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (Ejemplo 16, Etapa A) en lugar de 3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina.

25

Etapa B: Preparación de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Un matraz de fondo redondo se cargó con 7-bromo-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (330 mg, 0,674 mmoles), trio-tolilfosfina (41 mg, 0,135 mmoles), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (62 mg, 0,067 mmoles). Al matraz se añadieron 10 ml de dimetilformamida anhidra, seguido de (Z)-tributil(2-etoxivinil)estannano (0,34 ml, 1,01 mmoles), y trietilamina (0,11 ml, 0,81 mmoles). La mezcla de reacción se desgasificó en nitrógeno, y se agitó a 100°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo a conciencia con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con 5% de MeOH-DCM como eluyente para producir 246 mg de producto como un sólido espumoso, amarillo.

35

Etapa C: Preparación de N-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una disolución de (Z)-7-(2-etoxivinil)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (211 mg, 0,439 mmoles) en dioxano (6 ml) se trató a temperatura ambiente con HCl 2,0 M-éter. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. En ese momento se añadieron 3 gotas de agua, para no colapsar la suspensión, y la agitación se continuó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con DCM y EtOAc, y los extractos

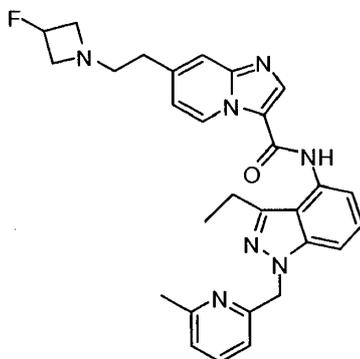
40

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración de los extractos orgánicos produjo 190 mg de un sólido que se usó directamente en la etapa siguiente.

5 Etapa D: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: La *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida bruta (112 mg, 0,248 mmoles), y *N*-metilpiperazina (25 mg, 0,25 mmoles) se disolvieron en DCM (5 ml), y se trataron con 10 equivalentes de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido de 2 gotas de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se resuspendió en carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM  
10 y EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, después se filtraron y se concentraron. La purificación del material bruto mediante cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice con NH<sub>3</sub> 7N-MeOH/MeOH/DCM 2/8/98 como eluyente, produjo 83,5 mg de un sólido blanco, espumoso. MS (ES+APCI) *m/z* = 537 (M+H) detectado.

### 15 Ejemplo 128

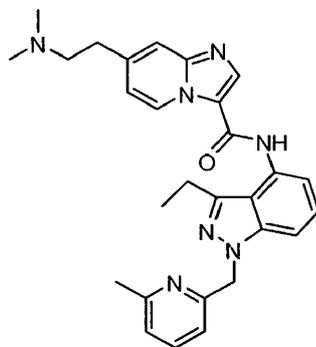
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



20 Una disolución de hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (61 mg, 0,55 mmoles) en DCM (2 ml) se trató a temperatura ambiente con base de Hunig (0,10 ml, 0,57 mmoles). A la disolución turbia se añadió *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (preparada según el Ejemplo 127, etapas A-B; 50 mg, 0,11 mmoles) (preparada según el procedimiento para el Ejemplo 127) y se añadieron (10 equivalentes), seguido de 2 gotas de ácido acético glacial, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se paralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida, y se sometieron a cromatografía de capa fina preparativa sobre sílice, con una mezcla de MeOH al 10%-DCM como eluyente para producir el producto deseado (10 mg) como un sólido blanco. MS (ES+APCI) *m/z* = 512 (M+H) detectado.

### Ejemplo 129

35 7-(2-(Dimetilamino)etil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



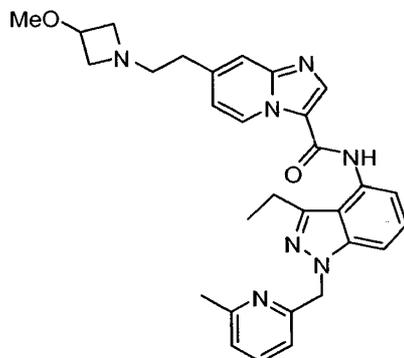
Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 127, Etapa C, usando dimetilamina en lugar de 1-metilpiperazina. MS (ES+APCI) *m/z* = 481 (M+H) detectado.

40

**Ejemplo 130**

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

5



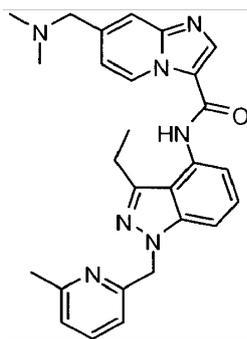
Preparada según el procedimiento para el Ejemplo 128 a partir de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-oxoetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 127, etapas A-B) e hidrocloreto de 3-metoxiazetidina. MS (ES+APCI)  $m/z = 524$  (M+H) detectado.

10

**Ejemplo 131**

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

15



Un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con acetato de paladio (3,4 mg, 0,015 mmoles), carbonato de cesio (300 mg, 0,92 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (19 mg, 0,030 mmoles), 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (Ejemplo 127, Etapa A; 150 mg, 0,307 mmoles), y (dimetilaminometil)trifluoroborato de potasio (Frontier Scientific; 101 mg, 0,613 mmoles). Al matraz de reacción se añadió una mezcla de 1,4-dioxano:agua (10:1; 1,1 ml), y el matraz de reacción se vació inmediatamente y rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas en nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo múltiples veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, amoníaco 7N al 2%-MeOH:MeOH al 8%:DCM) para producir el producto (84,8 mg) como un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,5 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,23 (q, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,51 (t, 3H).

20

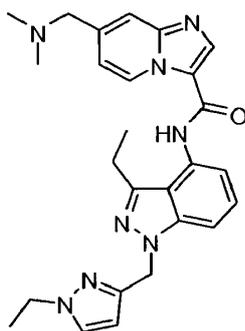
25

30

**Ejemplo 132**

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

35

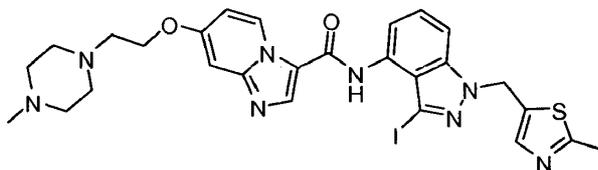


Etapa A: Preparación de 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método de Preparación H, sustituyendo 1-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1H-indazol-4-amina con 3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina.

Etapa B: Preparación de 7-((dimetilamino)metil)-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Preparada según el método para el Ejemplo 131, sustituyendo 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida con 7-bromo-N-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida para proporcionar el producto (13,3 mg) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,49 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (q, 2H), 2,30 (s, 6H), 1,50 (m, 6H).

### Ejemplo 133

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

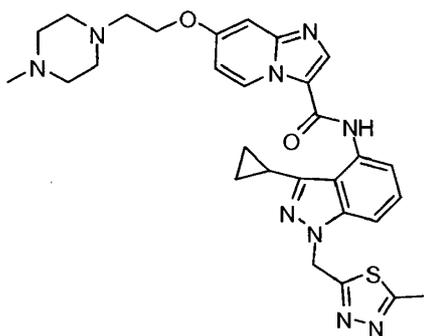


Etapa A: Preparación de 3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina: A una disolución de 4-((3-yodo-4-nitro-1H-indazol-1-il)metil)-2-metiltiazol (preparado según el método del Ejemplo 15, etapas A-D, usando 2-metiltiazol-5-carboxilato de etilo) en EtOH/H<sub>2</sub>O (8 ml/2 ml) se añadió hierro (463 mg, 8,30 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (44,4 mg, 0,830 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió EtOAc/Et<sub>3</sub>N (40 ml/10 ml) al residuo. La mezcla se calentó a 85°C durante 20 minutos, se enfrió hasta 45°C, y se filtró a través de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH (30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para eliminar el EtOAc y el MeOH. La suspensión acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para dar el producto (156 mg).

Etapa B: Preparación de N-(3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M en THF, 0,24 ml) gota a gota a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno hasta una disolución de 3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1H-indazol-4-amina (40 mg, 0,108 mmoles) en THF anhidro (3 ml). La mezcla marrón resultante se añadió vía una jeringuilla a una disolución enfriada (baño de agua con hielo) de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación D; 35,9 mg, 0,108 mmoles) en THF anhidro (3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo múltiples veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, amoníaco 7 N/MeOH:MeOH:DCM en una relación 3:7:90, como eluyente) para producir el producto (11,6 mg) como un sólido bronceado. MS (ES+APCI) m/z = 657 (M+H).

### Ejemplo 134

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



5 Etapa A: Preparación de 2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetato de etilo: Una disolución de 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación B; 1,00 g, 4,13 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se trató a temperatura ambiente con carbonato potásico (2,28 g, 16,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadió 2-cloroacetato de etilo (0,53 g, 4,34 mmoles) gota a gota. La agitación se continuó en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de agua y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para producir el producto (1,21 g) como un sólido marrón.

10 Etapa B: Preparación de 2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetohidrazida: Una disolución de 2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetato de etilo (1,48 g, 4,51 mmoles) en EtOH absoluto (20 ml) se trató a temperatura ambiente con hidrazina (1,45 g, 45,1 mmoles) y se calentó a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el precipitado se aisló mediante filtración. Los sólidos se secaron a vacío para producir el producto (0,865 g) como un polvo bronceado.

15 Etapa C: Preparación de *N*'-acetil-2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetohidrazida: Una suspensión de 2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetohidrazida (0,865 g) en tolueno anhidro (20 ml) se trató a temperatura ambiente con 1 equivalente de anhídrido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida para producir el producto (0,98 g) como un sólido blancuzco.

20 Etapa D: Preparación de 2-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol: Una suspensión de *N*'-acetil-2-(3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)acetohidrazida (0,4 g) en THF anhidro (5 ml) se trató a temperatura ambiente con sulfuro de fósforo(V) (0,77 g). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con un gran exceso de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 7% de MeOH-DCM como eluyente) para producir el producto (235 mg) como un sólido amarillo pálido.

25 Etapa E: Preparación de 2-((3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol: Un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 2-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (195 mg, 0,551 mmoles), ácido ciclopropilborónico (104 mg, 1,21 mmoles), acetato de paladio (7 mg, 0,031 mmoles), carbonato potásico (258 mg, 1,87 mmoles), y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (32 mg, 0,062 mmoles). Al matraz se añadió una mezcla de 1,4-dioxano:agua (5:1; 2,4 ml), y el matraz se vació y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas seguido de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con exceso de agua y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH-DCM como eluyente) para producir el producto deseado (27 mg) como un sólido.

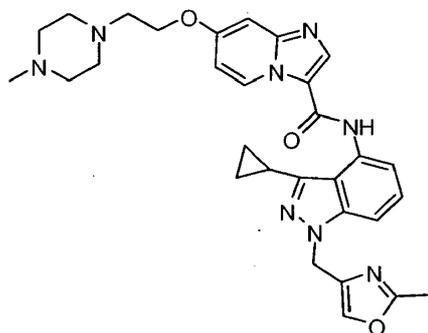
30 Etapa F: Preparación de 3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A una suspensión de 2-((3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (61,7 mg, 0,196 mmoles) en EtOH/H<sub>2</sub>O 4:1 (2 ml) se añadió hierro en polvo (0,219 g, 3,91 mmoles) y cloruro de amonio (10,5 mg, 0,196 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con exceso de diclorometano, y la suspensión resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en diclorometano, se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, y se concentró a presión reducida para producir el producto (27 mg) como un sólido amarillo.

35 Etapa G: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (Ejemplo 56, Etapa A; 70,5 mg, 0,23 mmoles) se añadió *N*-metilpírolidinona (1 ml). La suspensión se calentó a fin de efectuar la disolución. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo en nitrógeno, y se añadió

cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (35,5  $\mu$ l, 0,23 mmoles) gota a gota. El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada, y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se volvió turbia. Una disolución de 3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (48 mg, 0,168 mmoles) en *N*-Metilpirrolidinona anhidra (1 ml) se añadió entonces a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a 88°C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo múltiples veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, eluyendo con amoníaco 7N/MeOH:MeOH:DCM en una relación 3:7:90) para producir el producto (51,6 mg) como un sólido amarillo oscuro. MS (ES+APCI)  $m/z$  = 572 (M+H).

### Ejemplo 135

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



Etapa A: Preparación de 4-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol: Una suspensión de 3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol (Preparación B; 500 mg, 2,07 mmoles) y  $K_2CO_3$  (1,14 g, 8,26 mmoles) en DMF anhidra (3 ml) se trató a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, con una disolución de 4-(bromometil)-2-metiloxazol (727 mg, 2,07 mmoles) (Org. Biom. Chem., 2003, 1, 4173-4208) en DMF anhidra (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con exceso de agua y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto (0,5 g). El material se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH-DCM como eluyente) para producir el producto (304 mg) como un sólido.

Etapa B: Preparación de 4-((3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol: Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un condensador de reflujo y una línea de nitrógeno se cargó con 4-((3-bromo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol (304 mg, 0,902 mmoles), ácido ciclopropilborónico (170 mg, 1,98 mmoles), acetato de paladio (8 mg, 0,036 mmoles), carbonato potásico (410 mg, 2,98 mmoles), y 2'-(diclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (37 mg, 0,072 mmoles). Al matraz se añadió una mezcla de 1,4-dioxano:agua (5:1; 6 ml), y el matraz se vació y se relleno con nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 11 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con exceso de agua y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron, y se sometieron a cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 1:1 EtOAc/hexano como eluyente) para producir el producto (88,1 mg) como un sólido.

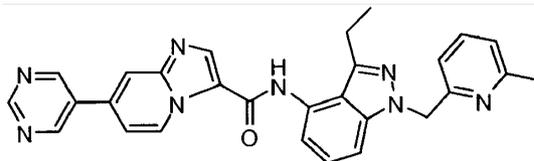
Etapa C: Preparación de 3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: A una suspensión de 4-((3-ciclopropil-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-2-metiloxazol (88 mg, 0,295 mmoles) en EtOH/ $H_2O$  (4:1; 2 ml) se añadió hierro en polvo (0,33 g, 5,9 mmoles) y cloruro de amonio (15,8 mg, 0,295 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con exceso de diclorometano, y la suspensión resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en diclorometano, se pasó a través de un tapón de sílice, eluyendo con 10% de MeOH/DCM, y se concentró para producir el producto (60,8 mg) como un aceite amarillo.

Etapa D: Preparación de *N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (Ejemplo 56, Etapa A; 70,5 mg, 0,23 mmoles) se añadió *N*-metilpirrolidinona (1 ml). El material se disolvió mediante calentamiento. La disolución de la reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, y se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (35,5  $\mu$ l, 0,23 mmoles) gota a gota. El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada, y la mezcla se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se volvió turbia. Se añadió una disolución de 3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina en *N*-metilpirrolidinona anhidra (1 ml), y la mezcla se calentó a 88°C durante 13,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, y se extrajo

múltiples veces con diclorometano. Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (sílice, eluyendo con NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH:MeOH:DCM en una relación 3:7:90) para producir el producto (72 mg) como un sólido blanco. MS (ES+APCI) m/z = 555 (M+H).

### Ejemplo 136

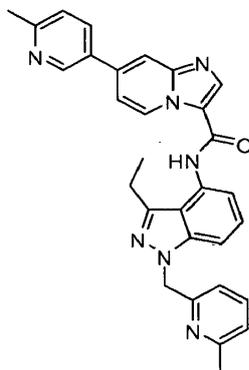
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Se disolvió 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (0,06 g, 0,12 mmoles) (Ejemplo 127) en una mezcla 1:1 de dimetoxietano:dimetilformamida (0,6 ml) en un vial de 2 dram. Se añadieron ácido pirimidin-5-ilborónico (0,02 g, 0,18 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*dcm (0,005 g, 0,006 mmoles), y disolución 2 M de carbonato de sodio (0,17 ml, 0,34 mmoles). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos antes de cerrar herméticamente el vial y calentarlo a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un filtro 0,2 μM de nailon de 25 mm. Los sólidos se lavaron con dimetilformamida (1 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío para dar *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidin-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (44 mg) como un sólido beige. MS (APCI), barrido positivo, m/z = 489,2 (M+H).

### Ejemplo 137

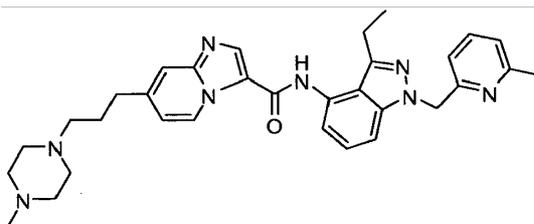
*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 136, usando el ácido borónico apropiado. 502,2 (M+1, APCI+).

### Ejemplo 138

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



Etapa A: Preparación de (E,Z)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)prop-1-enil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A un matraz de fondo redondo se añadió carbonato potásico (525 mg, 3,80 mmoles), (E)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)prop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (204 mg, 0,76 mmoles), 7-bromo-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (preparada como en el Ejemplo 127, Etapa A; 372 mg, 0,76 mmoles), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio

(44 mg, 0,038 mmoles). El matraz se vació y se purgó con nitrógeno. Se añadió una mezcla de agua:DMF:acetonitrilo 1:1:4,5 (13 ml). La mezcla de reacción se desgasificó a conciencia en nitrógeno, se calentó hasta 80°C, y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo múltiples veces con DCM y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía de capa fina preparativa (sílice, desarrollada con 10% de MeOH-DCM) para producir el producto deseado parcialmente purificado como un sólido amarillo, espumoso (315,8 mg). El material bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

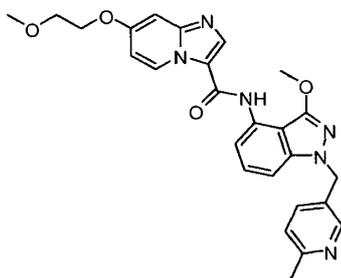
10 Etapa B: Preparación de (E, Z)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-prop-1-enil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se disolvió (E,Z)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)prop-1-enil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (295 mg, 0,21 mmoles) en metanol (1,5 ml) y se trató con ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se cargó en un muestreador 25+ C18 Biotage y se purificó usando cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente desde 10-70% de acetonitrilo/agua para dar (E, Z)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-prop-1-enil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida como un sólido amarillo pálido (81 mg).

20 Etapa C: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se disolvió (E,Z)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-prop-1-enil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (37 mg, 0,08 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1 ml) y se trató con hidróxido de paladio sobre carbono al 20% (6 mg, 0,01 mmoles). La mezcla se vació y se purgó con gas hidrógeno 3 veces desde un balón y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre papel GF/F, y la torta del filtro se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró a vacío y se cargó en un muestreador Biotage 25+ C18 para cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente desde 10-80% de acetonitrilo/agua. Esto dio *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (35 mg) como una espuma amarilla pálida.

30 Etapa D: Preparación de *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Se disolvió *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (77 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (0,8 ml) y se trató con trietilamina (66 µl, 0,48 mmoles) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (38 ml, 0,49 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió 1-metilpiperazina (365 µl, 3,3 mmoles), y la mezcla se calentó a 60°C durante 10 horas. La mezcla se paralizó con la adición de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano 3 veces. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de capa fina preparativa (sílice, 2 mm) eluyendo con 10% de metanol/diclorometano con hidróxido de amonio al 0,2% para dar *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (10 mg). MS *m/z* 551,4 (M+1, APCI+).

#### 40 Ejemplo 139

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



45 Etapa A: Preparación de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (3,0 g, 10,4 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió carbonato potásico (2,87 g, 20,8 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió hidrócloruro de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (2,03 g, 11,4 mmoles). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con agua con hielo (300 ml). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para proporcionar 3-yodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (3,77 g, 92% de rendimiento).

55 Etapa B: Preparación de 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol: Una mezcla de 3-yodo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (0,520 g, 1,32 mmoles), 1,10-fenantrolina (0,238 g, 1,32 mmoles), yoduro de cobre (0,251 g, 1,32 mmoles) y fluoruro de potasio (40% sobre alúmina) (1,05 g, 7,26 mmoles) en metanol (2,7 ml) y tolueno (13 ml) se purgó con argón y se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía

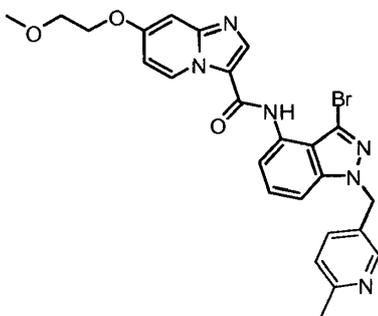
en gel de sílice (5-25% de EtOAc en hexanos) para dar 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol (0,260 g, 66% de rendimiento) como una goma marrón.

5 Etapa C: Preparación de 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Preparada según el método del Ejemplo 75, sustituyendo 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol con 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-4-nitro-1*H*-indazol.

10 Etapa D: Preparación de *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una suspensión de ácido 7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (Ejemplo 1, etapas A-D; 0,014 g, 0,059 mmoles) y una disolución de cloruro de oxalilo 2M en DCM (0,033 ml, 0,065 mmoles) se suspendieron en DCM (1 ml) con una cantidad catalítica de DMF. Se añadió 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,016 g, 0,059 mmoles) en DCM (1 ml), seguido de diisopropiltilamina (0,012 ml, 0,071 mmoles). La mezcla se agitó toda la noche y después se en agua-DCM, la capa orgánica se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3% de MeOH en DCM) para dar *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (0,014 mg, 49% de rendimiento) como un sólido beige. MS (APCI) *m/z* = 487 (M+H).

#### Ejemplo 140

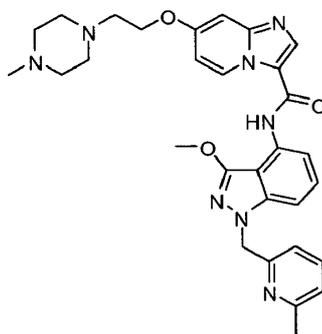
20 *N*-(3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



25 Preparada según el método del Ejemplo 139 sustituyendo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a aquella descrita en la Preparación C, seguido de una etapa de reducción como se describe en el Ejemplo 1, Etapa C). MS (APCI) *m/z* = 537 (M+H).

#### Ejemplo 141

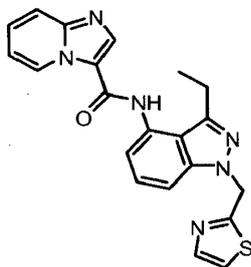
30 *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



35 A una disolución desgasificada enfriada (0°C) de 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 139, etapas A-C, sustituyendo el reactivo piridínico apropiado en la Etapa A) (0,053 g, 0,20 mmoles) en THF anhidro (2 ml) se añadió gota a gota, en nitrógeno, una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0,45 ml, 0,45 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una disolución de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (0,060 g, 0,18 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla se paralizó entonces con exceso de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se filtraron a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se concentraron a presión reducida, y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (NH<sub>3</sub> 7N al 10%/MeOH en DCM) para dar el compuesto del título (0,023 g, 23% de rendimiento) como un aceite ámbar. MS (APCI) *m/z* = 555 (M+H).

**Ejemplo 142**

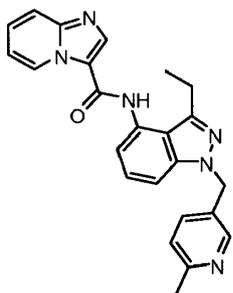
5 *N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



10 Preparada según el método del Ejemplo 139, sustituyendo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 146, etapas A-E, sustituyendo el reactivo de tiazol apropiado en la Etapa C). MS (APCI)  $m/z$  = 403 (M+H).

**Ejemplo 143**

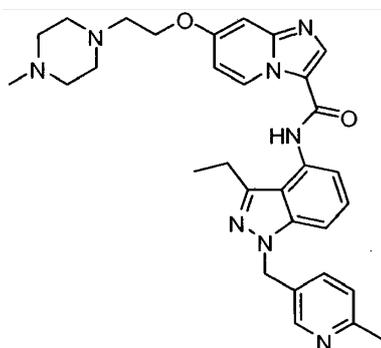
15 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



20 Preparada según el método del Ejemplo 139, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 5, Etapa D, sustituyendo hidrocloreuro de 2-metil-5-clorometilpiridina por 2-(bromometil)-6-metilpiridina en la Etapa B). MS (APCI)  $m/z$  = 411 (M+H).

**Ejemplo 144**

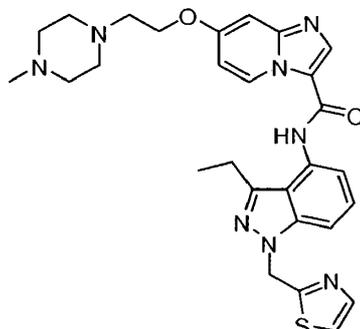
25 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



30 Preparada según el método del Ejemplo 141, sustituyendo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 5, Etapa D, sustituyendo hidrocloreuro de 2-metil-5-clorometilpiridina por 2-(bromometil)-6-metilpiridina en la Etapa B). MS (APCI)  $m/z$  = 553 (M+H).

**Ejemplo 145**

*N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



5

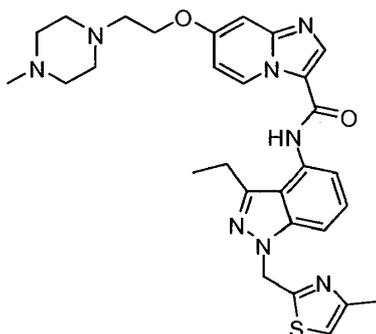
Preparada según el método del Ejemplo 141, sustituyendo 3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 146, etapas A-E, sustituyendo el reactivo de tiazol apropiado en la Etapa C). MS (APCI)  $m/z = 545$  (M+H).

10

**Ejemplo 146**

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

15



20

Etapa A: Preparación de (4-metiltiazol-2-il)metanol: A una disolución de 4-metiltiazol-2-carbaldehído (1,882 ml, 17,54 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,6634 g, 17,54 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar durante 1 hora, y después se concentró a presión reducida. La mezcla se repartió entre DCM y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (papel de filtro tratado con sílica separadora de fases), y se concentró a presión reducida hasta una pasta blanca espesa. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-5% de MeOH en DCM) para producir (4-metiltiazol-2-il)metanol (5,39 g, 76% de rendimiento) como un aceite transparente.

25

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-metiltiazol: A una disolución de (4-metiltiazol-2-il)metanol (0,423 g, 3,27 mmoles) en tolueno (7 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,478 ml, 6,55 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó a 65°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se trituró con éter. Los sólidos se recogieron mediante filtración, para producir hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-metiltiazol (0,427 g, 71% de rendimiento) como sólidos de color amarillo pálido.

30

Etapa C: Preparación de 2-((3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-4-metiltiazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (0,500 g, 1,73 mmoles) en DMF (8 ml) se añadió carbonato potásico (0,478 g, 3,46 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se añadió hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-metiltiazol. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró a presión reducida y se diluyó con DCM y con salmuera. La fase orgánica se secó (papel de filtro tratado con sílica separadora de fases), y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-50% de éter en DCM) para proporcionar 2-((3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-4-metiltiazol (0,414 g, 60% de rendimiento) como un sólido amarillo.

35

Etapa D: Preparación de 4-metil-2-((4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol-1-il)metil)tiazol: Una suspensión de 2-((3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)-4-metiltiazol (0,414 g, 1,03 mmoles) en IPA/THF (4:1; 15 ml) se desgasificó con argón, se trató con trietilamina (0,433 ml, 3,10 mmoles), trifluoro(vinil)borato de potasio (0,416 g, 3,10 mmoles) y complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) con diclorometano (0,0845 g, 0,103 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 14 horas en argón. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se

40

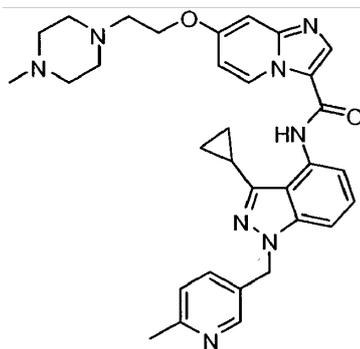
concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-75% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-metil-2-((4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol-1-il)metil)tiazol (0,249 g, 80% de rendimiento) como una goma ámbar.

- 5 Etapa E: Preparación de 3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Una disolución de 4-metil-2-((4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol-1-il)metil)tiazol (0,249 g, 0,829 mmoles) en etanol caliente (8 ml) se purgó con argón y se trató con catalizador de Pearlman (124 mg). La mezcla se purgó con argón, se purgó con gas hidrógeno y se dejó agitar a temperatura ambiente en gas hidrógeno durante 14 horas. La mezcla se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se lavó con metanol y se concentró para producir 3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (187 mg, 83%) como un aceite amarillo pálido.

- 15 Etapa F: Preparación de *N*-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: Una disolución de ácido 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxílico (0,346 g, 0,997 mmoles) en DMA (5 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con oxiclورو de fósforo (0,182 ml, 1,99 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de agitar durante una hora, la mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C y se trató con una disolución de 3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,181 g, 0,665 mmoles) en DMA (2 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó toda la noche. La mezcla se concentró y después se paralizó con hidróxido de litio acuoso saturado, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluyó con DCM. La capa orgánica se filtró a través de un papel de filtro de fibra de vidrio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (NH<sub>3</sub> 7N al 2-10%/MeOH en DCM) para proporcionar *N*-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (0,133 g, 36% de rendimiento) como sólidos beiges. MS (APCI) *m/z* = 559 (M+H).

#### 25 Ejemplo 147

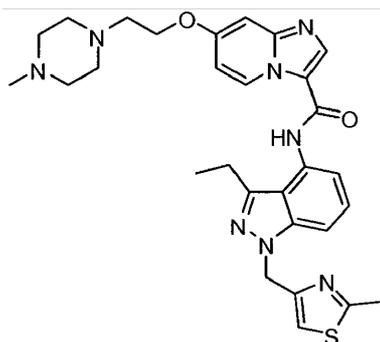
*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



- 30 Preparada según el método del Ejemplo 65, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (que se preparó de una manera análoga a aquella descrita en la Preparación C y en el Ejemplo 75, etapas E-F, sustituyendo el derivado piridínico apropiado en la Preparación C). MS (APCI) *m/z* = 565 (M+H).

#### 35 Ejemplo 148

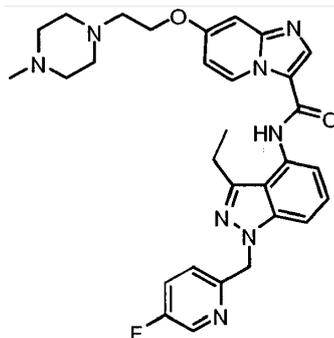
- 40 *N*-(3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 146, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (preparada de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 146, etapas A-E, sustituyendo el reactivo de tiazol apropiado en la Etapa A). MS (APCI)  $m/z = 559$  (M+H).

## 5 Ejemplo 149

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



10

Etapa A: Preparación de (5-fluoropiridin-2-il)metanol: Una suspensión de 5-fluoropicolinaldehído (10,0 g, 79,94 mmoles) en MeOH (160 ml) se trató con borohidruro de sodio (9,073 g, 239,8 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se paralizó con agua, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (papel de filtro tratado con sílica separadora de fases), y se concentró a presión reducida para dar un aceite transparente, que se trituró con éter. El sólido resultante se recogió mediante filtración para producir (5-fluoropiridin-2-il)metanol (10,15 g, 99% de rendimiento).

15

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina: A (5-fluoropiridin-2-il)metanol (10,6 g, 83,39 mmoles) en DCM (166 ml) se añadió cloruro de tionilo (12,17 ml, 166,8 mmoles) gota a gota. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para producir hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (11,8 g, 78% de rendimiento) como sólidos blancos.

20

Etapa C: Preparación de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol: A una disolución de 3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (1,0 g, 3,46 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (0,956 g, 6,92 mmoles) e hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,630 g, 3,46 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío y después se diluyó con agua (300 ml). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua. El material se secó a alto vacío durante 16 horas para dar 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (0,968 g).

25

30

Etapa D: Preparación de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol: Una suspensión de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-3-yodo-4-nitro-1*H*-indazol (0,968 g, 2,43 mmoles) en IPA/THF 4:1 (10 ml) se desgasificó en argón. A la suspensión se añadió TEA (0,678 ml, 4,86 mmoles), trifluoro(vinil)borato de potasio (0,651 g, 4,86 mmoles) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*dcm (0,199 g, 0,243 mmoles). La mezcla se calentó entonces con agitación a 90°C durante 16 horas en argón. La mezcla se dejó enfriar, se filtró a través de papel GF/F y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando un sistema Biotage, eluyendo con 1-10% de Et<sub>2</sub>O en DCM. Esto dio 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (229 mg).

35

Etapa E: Preparación de 3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina: Una disolución de 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-4-nitro-3-vinil-1*H*-indazol (0,229 g, 0,768 mmoles) en EtOH (4 ml) se purgó con argón. A esta disolución se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (91 mg, 40%/p). La mezcla se purgó con más argón y después con hidrógeno. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente en hidrógeno durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de papel GF/F, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida para dar 3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (188 mg) como un aceite ámbar.

40

45

Etapa F: Preparación de 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de etilo (Preparación D; 43,93 g, 132,2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (150 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (6,31 g, 150,4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de hidrógeno (4,626 ml, 4M en dioxano) seguido de agitación durante 10 minutos. El agua se eliminó a presión reducida, y el residuo se secó a vacío durante 16 horas para dar el producto, 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (42,78 g).

50

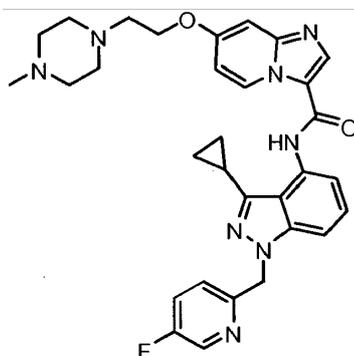
Etapa G: Preparación de *N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-

55

il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxilato de litio (0,108 g, 0,331 mmoles) se añadió NMP (2 ml). La mezcla se agitó con calentamiento en nitrógeno para formar una disolución. La disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (0,0518 ml, 0,324 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadió 3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina (0,064 g, 0,237 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a 88°C durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida para eliminar la mayoría de la NMP. A este residuo se añadió una disolución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (5 ml). La disolución transparente resultante se agitó a 80°C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo múltiples veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a presión reducida (temperatura del baño a 80°C para eliminar la NMP que queda). Al residuo resultante se añadió éter a fin de triturarlo. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se disolvieron en DCM y se sometieron a purificación sobre sílice usando un sistema Biotage, eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 7N al 1-10% en MeOH/DCM. El producto resultante se trituró con éter que contiene una pequeña cantidad de DCM para dar *N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida (23 mg). MS (APCI) *m/z* = 557,1 (M+H).

### Ejemplo 150

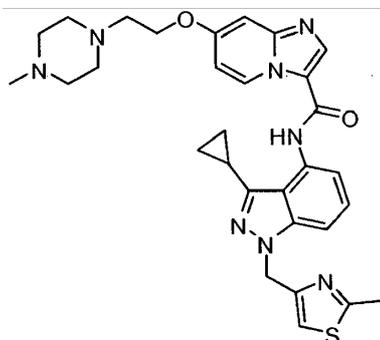
*N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida



Preparada según el método del Ejemplo 65, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. La 3-Ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina se preparó de una manera análoga a aquella descrita en la Preparación C y en el Ejemplo 75, etapas E-F, usando hidrocloreuro de 2-clorometil-5-fluoropiridina en la Preparación C. El hidrocloreuro de 2-Clorometil-5-fluoropiridina, se preparó según la Sol. Int. PCT 2007002181. MS(APCI) *m/z* = 569 (M+H).

### Ejemplo 151

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

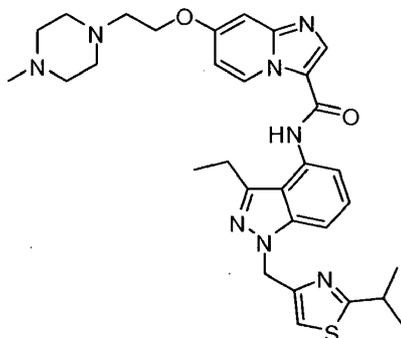


Preparada según el método del Ejemplo 65, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. MS (APCI) *m/z* = 571 (M+H). La 3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina se preparó de manera análoga a aquella descrita en la Preparación C y en el Ejemplo 75, etapas E-F, sustituyendo hidrocloreuro de 2-(clorometil)-6-metilpiridina con hidrocloreuro de 4-(clorometil)-2-metiltiazol en la Preparación C.

**Ejemplo 152**

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

5



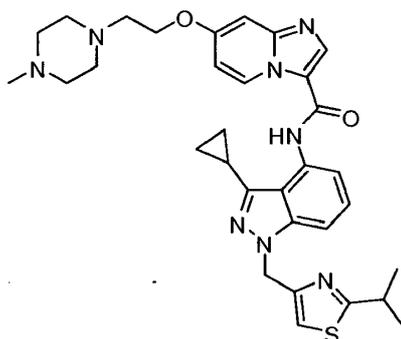
Preparada según el método del Ejemplo 146, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 587$  (M+H). La 3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina se preparó de manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 146, etapas A-E, sustituyendo el derivado tiazólico apropiado en la Etapa C.

10

**Ejemplo 153**

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

15



Preparada según el método del Ejemplo 65, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina con 3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina. MS (APCI)  $m/z = 599$  (M+H). La 3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-amina se preparó de una manera análoga a aquella descrita en la Preparación C y en el Ejemplo 75, etapas E-F, sustituyendo hidrocloreto de 2-(clorometil)-6-metilpiridina con 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol en la Preparación C.

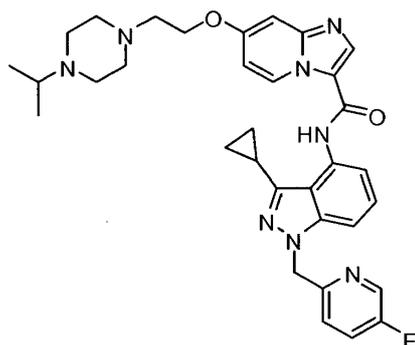
20

25

**Ejemplo 154**

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

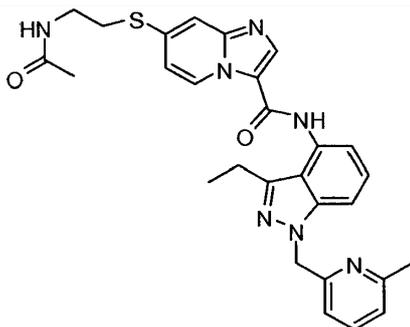
30



Preparada según el método del Ejemplo 65, sustituyendo 3-metil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-amina y 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio con 3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina y 7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio, respectivamente. La 3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina se preparó de manera análoga a aquella descrita en la Preparación C y en el Ejemplo 75, etapas E-F, usando hidrocloreuro de 2-clorometil-5-fluoropiridina en la Preparación C. El hidrocloreuro de 2-clorometil-5-fluoropiridina, se preparó según la Sol. Int. PCT 2007002181. MS (APCI)  $m/z = 597$  (M+H).

### Ejemplo 155

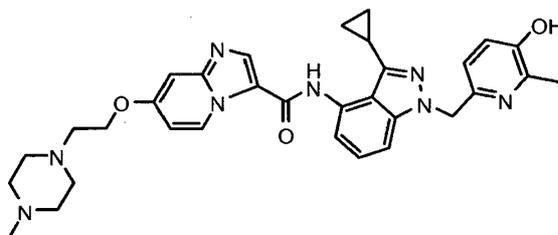
7-(2-(acetamidoetil)io)-N-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Se añadieron *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,028 g, 0,065 mmoles) (Ejemplo 74, Etapa A), *N*-(2-mercaptoetil)acetamida (0,078 g, 0,65 mmoles), y terc-butóxido de potasio (0,022 g, 0,20 mmoles) a una cantidad mínima de 1,4-dioxano desoxigenado en un tubo herméticamente cerrado y se calentó durante 18 horas a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol (que contiene 6% hidróxido de amonio) y diclorometano (1:9), para producir el producto (20 mg) como un polvo blanco. MS ESI (+)  $m/z$  528 (M+1) detectado.

### Ejemplo 156

*N*-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Etapa A: Preparación de 1-((5-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-bromo-4-nitro-1H-indazol: A (5-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (3,51 g, 15,3 mmoles, preparado como se describe en la patente US nº 3.952.101) en DCM (10 ml) se añadió dicloruro de azufre (10,9 g, 91,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y después el disolvente se eliminó a presión reducida. Al sólido resultante se añadió 3-bromo-4-nitro-1H-indazol (3,71 g, 15,3 mmoles),  $K_2CO_3$  (6,35 g, 45,9 mmoles) y DMF anhidra (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ), y se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (1:3 EtOAc/hexanos) para dar el producto deseado (87%).

Etapa B: Preparación de 1-((5-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol: Un primer matraz se cargó con 1,4-dioxano/ $H_2O$  (50 ml/10 ml). El matraz se enfrió hasta 0°C y se aplicó vacío durante 20 minutos. Un segundo matraz se cargó con 1-((5-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-bromo-4-nitro-1H-indazol (6,07 g, 13,4 mmoles), ácido ciclopropilborónico (4,60 g, 53,6 mmoles), diacetoxipaladio (0,150 g, 0,670 mmoles),  $K_2CO_3$  (5,55 g, 40,2 mmoles) y 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato de sodio (0,686 g, 1,34 mmoles). El segundo matraz vació también con vacío y se volvió a llenar con  $N_2$  por 3 veces. El dioxano desgasificado frío/ $H_2O$  se añadió al segundo matraz, que se vació con vacío y se volvió a llenar con argón por 5 veces. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 80°C durante 3 horas. Una muestra (RMN  $^1H$ ) tomada del matraz mostró que la reacción estaba terminada en este punto. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con  $NaHCO_3$  saturado, se secó

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto deseado, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

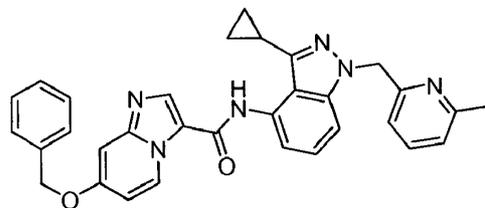
Etapa C: Preparación de 6-((4-amino-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)metil)-2-metilpiridin-3-ol: A 1-((5-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-4-nitro-1H-indazol (5,1 g, 12,3 mmoles) en EtOH (100 ml) se añadió cuidadosamente Pd/C (10%, 1,5 g, 1,41 mmoles). La mezcla de reacción se vació con N<sub>2</sub> y H<sub>2</sub> (tres veces cada uno), y se agitó bajo un balón de H<sub>2</sub> durante 3 horas. La mezcla de reacción se vació entonces con N<sub>2</sub>, se filtró a través de Celite®, y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (86%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa D: Preparación de 1-((5-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-indazol-4-amina: A 6-((4-amino-3-ciclopropil-1H-indazol-1-il)metil)-2-metilpiridin-3-ol (100 mg, 0,340 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió terc-butilclorodimetilsilano (66,6 mg, 0,442 mmoles) y 1H-imidazol (116 mg, 1,70 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:4) para dar el producto final (97%).

Etapa E: Preparación de N-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: A 7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de litio (101 mg, 0,318 mmoles) se añadió NMP (5 ml, destilada sobre MgSO<sub>4</sub> en horno). Se usó una pistola de calentamiento para disolver el material de partida. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (50,8 µl, 0,318 mmoles) gota a gota. El baño frío se retiró una vez que la adición estuvo terminada. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. Después se añadió en una porción 1-((5-(terc-butildimetilsililoxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-3-ciclopropil-1H-indazol-4-amina (100 mg, 0,245 mmoles) a la mezcla de reacción, y la reacción se calentó a 88°C y se agitó durante 5 horas. La NMP se eliminó mediante destilación a vacío hasta que la mezcla de reacción se convirtió en un aceite espeso. Se añadió NaOH (3 equivalentes con respecto al material de partida sal de litio) en H<sub>2</sub>O (5ml) al aceite espeso. La mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH de la disolución oscura se ajustó hasta alrededor de pH 12-13 con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml). La agitación se continuó durante 30 minutos, durante cuyo tiempo comenzó a precipitar un sólido. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O. El sólido se disolvió en DCM y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La disolución se filtró, se concentró y se trituró con MTBE para dar el producto final (49%). MS (ES+APCI) m/z = 581,4 (M+H).

### Ejemplo 157

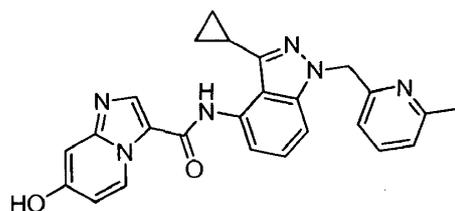
7-(Benciloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



Una mezcla de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (1,0 g, 2,2 mmoles; preparada como en el Ejemplo 65, etapa C), alcohol bencilico (1,2 g, 11 mmoles) e hidróxido de potasio (0,61 g, 11 mmoles) se disolvió en DMSO (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió en agua (100 ml) con agitación, y el sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío para dar el producto (1,1 g). MS (ES+APCI) m/z = 529,7 (M+H).

### Ejemplo 158

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



Una mezcla de 7-(benciloxi)-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,75 g, 1,4 mmoles; preparada como en el Ejemplo 157) y Pd al 10%/C (tipo Degussa, 0,75 g, 0,35 mmoles) se trató con THF (12 ml). La vasija de reacción se calentó a 55°C con agitación mientras se mantienen

100 psi de hidrógeno en el espacio de cabeza de la vasija de reacción durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se diluyó con EtOAc (75 ml) y se extrajo con hidróxido de sodio 2,5 N (2 x 50 ml). El pH de los extractos acuosos combinados se ajustó hasta aproximadamente 5 usando una disolución 0,5 M fosfato de potasio monobásico y HCl 6 N para inducir la precipitación. El sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío para dar el producto (0,24 g). MS (ES+APCI) m/z = 439,4 (M+H).

### Ejemplo 159

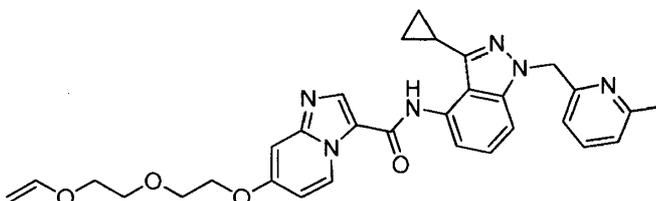
10 N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



15 Una mezcla de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (200 mg, 0,44 mmoles; preparada como en el Ejemplo 65, etapa C) y metanotiolato de sodio (61 mg, 0,88 mmoles) se disolvió en DMSO (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió en agua (100 ml) con agitación, y el sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío para dar el producto (0,17 g). MS (ES+APCI) m/z = 468,9 (M+H).

### Ejemplo 160

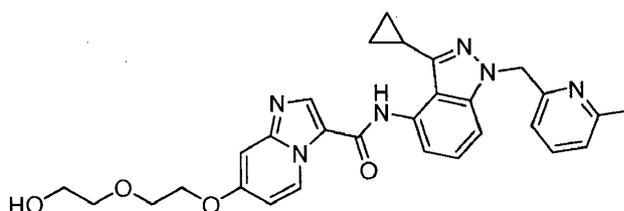
20 N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



25 Una mezcla de 7-cloro-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (1,0 g, 2,2 mmoles; preparada como en el Ejemplo 65, etapa C), 2-(2-(viniloxi)etoxi)etanol (1,2 g, 8,8 mmoles) e hidróxido de potasio (0,61 g, 11 mmoles) se disolvió en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió en agua (100 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío para dar el producto (0,90 g). MS (ES+APCI) m/z = 552,9 (M+H).

### Ejemplo 161

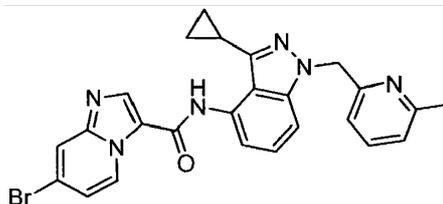
35 N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-hidroxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



40 Una disolución de N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida (0,4 g, 0,72 mmoles; preparada como en el Ejemplo 160) en MeOH (5 ml) se trató con HCl concentrado (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y después se diluyó con MTBE (30 ml), EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml). La mezcla resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se contaminó con MgSO<sub>4</sub> residual (1,80 g). MS (ES+APCI) m/z = 527,0 (M+H).

**Ejemplo 162**

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



5

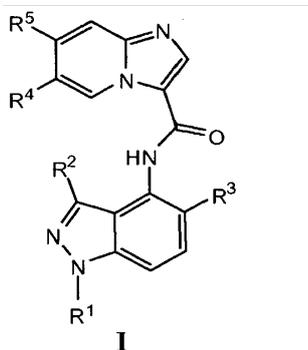
Etapa A: Preparación de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo: Se suspendió (E)-2-cloro-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de potasio (4,4 g, 23 mmoles; preparado como en el Ejemplo 65, etapa B1) en tolueno (40 ml) y una disolución 4M de HCl en dioxano (2,0 ml, 8,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 4-bromopiridin-2-amina (2,0 g, 12 mmoles) a la mezcla y se calentó a 40°C durante 22 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con HCl 2M (3 x 75 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido a los extractos acuosos combinados hasta que cesó la evolución de CO<sub>2</sub>. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto (2,4 g). MS (ES+APCI) m/z = 268,7 (M+H).

Etapa B: Preparación de 7-bromo-N-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida: Una mezcla de 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxilato de etilo (0,54 g, 2,0 mmoles) y 3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-amina (0,56 g, 2,0 mmoles; preparada como en el Ejemplo 65, etapas A1-A3) en THF (10 ml) se enfrió hasta -13°C usando un baño de hielo/agua/MeOH. Una disolución 1,0M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (4,4 ml, 4,4 mmoles) se añadió durante 5 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 minutos, se calentó a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo oleoso. El residuo se disolvió usando IPA (10 ml) y se trató con una disolución acuosa al 10% de cloruro de amonio (20 ml) para dar una suspensión que se agitó toda la noche. La suspensión se filtró para recoger el sólido que se secó a vacío para dar el producto (0,89 g). MS (ES+APCI) m/z = 501,0 (M+H).

20

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula general I



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ -,  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2$ -, (cicloalquilo C3-6)- $\text{CH}_2$ -, tetrahidropiraniol- $\text{CH}_2$ -, bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4), o (N-alquilo C1-3)piridinonil- $\text{CH}_2$ - que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6);

15  $\text{hetAr}^1$  es piridilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(1-6C), alcoxi(C1-4), halógeno,  $\text{hetCyc}^1$ ,  $\text{hetCyc}^1\text{-CH}_2$ -, aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4),  $\text{hetCyc}^2\text{O}$ -,  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2) y OH;

20  $\text{hetCyc}^1$  es un heterociclo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares, y opcionalmente sustituido con  $\text{NH}_2$ ;

25  $\text{hetCyc}^2$  y  $\text{hetCyc}^{2a}$  son independientemente un heterociclo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6), OH, y halógeno;

30  $\text{hetAr}^2$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 2-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N, S y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C2-4), dihidroxialquilo(C3-4), (cicloalquilo C3-6) $\text{CH}_2$ -,  $\text{hetCyc}^3$ ,  $\text{hetCyc}^{3a}$ alquilo(C1-2), y bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4);

35  $\text{hetCyc}^3$  y  $\text{hetCyc}^{3a}$  son independientemente un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con un halógeno;

$R^2$  es alquilo(C2-4), ciclopropilo, OMe, I o Br;

40  $R^3$  es H o Cl;

$R^4$  es H o CN;

45  $R^5$  es H, halógeno, OH,  $\text{hetAr}^3$ ,  $\text{hetAr}^4$ , N-(alquilo C1-3)piridinona,  $\text{hetAr}^5$ ,  $\text{hetCyc}^4$ ,  $\text{hetCyc}^5\text{C(=O)}$ -,  $\text{hetCyc}^6$ (alquilo C1-4)-,  $\text{hetCyc}^7$ alcoxi(C1-4), ( $\text{hetCyc}^8$ )-O-,  $\text{hetCyc}^9$ alcoxi(C1-4), (alcoxi C1-3)alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), dihidroxialcoxi(C2-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C1-4), [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), (alquilo C1-4) $\text{C(=O)N}$ alquilo(C2-4)-, (alquilo C1-4) $\text{OC(=O)}$ -, (alquilo C1-4) $\text{C(=O)}$ -, hidroxialquilo(C1-4), [hidroxialquil(C2-4)amino]-alquilo(C1-4), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4), [di(alquilo C1-4)amino]alquilo(C1-4),  $\text{R}^1\text{R}^1\text{NC(=O)}$ -, alquiltio C1-6, benciloxi, [hidroxialcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4), o [(alquileniloxi C2-4)alcoxi(C1-4)]alcoxi(C1-4);

50  $\text{hetAr}^3$  es un anillo heteroarílico de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C1-6) y [di(alquil C1-3)amino] $\text{CH}_2$ -;

$\text{hetAr}^4$  es un anillo heteroarílico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6);

$\text{hetAr}^5$  es un anillo heterocíclico bicíclico parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 3 átomos de N

anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6);

5 hetCyc<sup>4</sup> es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados de entre N y O y al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), hidroxialquilo(C1-4), OH y oxo;

10 hetCyc<sup>5</sup> es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6);

15 hetCyc<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que tiene 1-2 átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), alcoxi(C1-4) y halógeno;

20 hetCyc<sup>7</sup> es un heterociclo de 4-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de entre N, O y S, en el que uno de dichos átomos de nitrógeno anulares está opcionalmente oxidado a N(O), y en el que dicho átomo de S anular está opcionalmente oxidado a SO o SO<sub>2</sub>, en el que hetCyc<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), alquilo(C1-4)OC(=O)-, alcoxi(C1-4), OH y halógeno;

hetCyc<sup>8</sup> es un heterociclo de 4-6 miembros que tiene uno o dos átomos de N anulares y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6) y OH;

25 hetCyc<sup>9</sup> es un anillo heterocíclico de 8 miembros en puente que tiene 2 átomos anulares seleccionados de entre N y O en el que al menos uno de dichos heteroátomos es N, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo(C1-6);

30 R' es H o alquilo(C1-4);

R'' es alquilo(C1-4), hetCyc<sup>10</sup>-, aminoalquilo(C1-4), o [di(alquilo C1-4)amino](alquilo C1-4); y

35 hetCyc<sup>10</sup> es un heterociclo de 5 miembros que tiene un átomo de N anular y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6).

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>- o hetAr<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>-.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-.

40 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es (cicloalquilo C3-6)-CH<sub>2</sub>-, tetrahidropiraniilCH<sub>2</sub>-, o bencilo que está opcionalmente sustituido con alcoxi(C1-4).

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es halógeno.

45 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>5</sup> se selecciona de entre H, F y OH.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>5</sup> se selecciona de entre hetCyc<sup>4</sup>-, hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C1-4)-, hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- y hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

50 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R<sup>5</sup> se selecciona de entre hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O- y hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4).

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4).

55 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R<sup>2</sup> es ciclopropilo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R<sup>3</sup> es H.

60 12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>4</sup> es H.

13. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

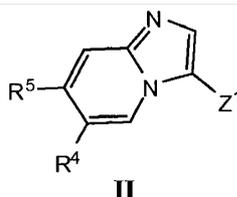
65 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con los huesos, cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades

cardiovasculares, o dolor, en un mamífero.

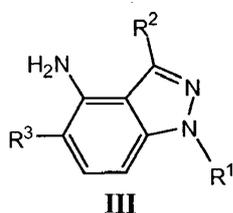
15. Compuesto de Fórmula I tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) acoplar un correspondiente compuesto de fórmula II

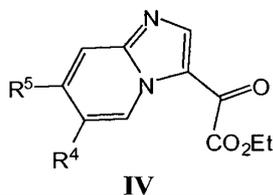


donde Z<sup>1</sup> es COOH o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto correspondiente de fórmula III

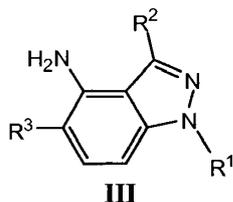


en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

(b) acoplar un compuesto correspondiente de fórmula IV

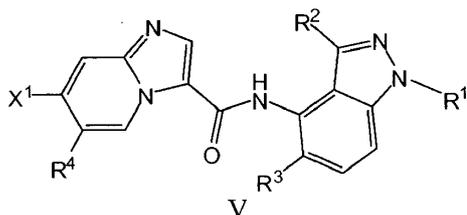


con un compuesto de fórmula III



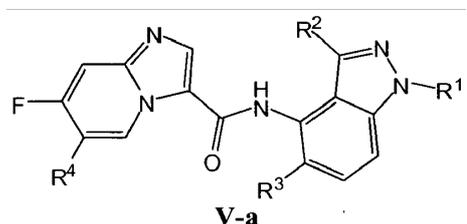
en presencia de una base; o

(c) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alcoxi(C1-4), (hetCyc<sup>8</sup>)-O-, hetCyc<sup>9</sup>alcoxi(C1-4), hidroxialcoxi(C1-4), difluoroaminoalcoxi(C1-4), o [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalcoxi(C1-4), hacer reaccionar un correspondiente compuesto de fórmula V



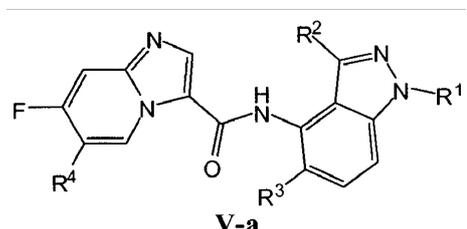
5 donde X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula R<sup>5a</sup>-O-, donde R<sup>5a</sup> es hetCyc<sup>7</sup>alquilo(C1-4)-OH, hetCyc<sup>8</sup>-OH, hetCyc<sup>9</sup>alquilo(C1-4)-OH, P<sup>1</sup>O-alquilo(C1-4)-OH, difluoroaminoalquilo(C1-4)-OH o [(alcoxi C1-4)carbonilamida]difluoroalquilo(C1-4)-OH, respectivamente, en presencia de una base, en el que P<sup>1</sup> es un grupo protector de hidroxilo; o

10 (d) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>4</sup>, donde hetCyc<sup>4</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a



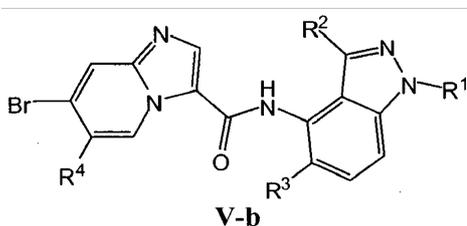
con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>4</sup>-H; o

15 (e) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>3</sup>, y hetAr<sup>3</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-a

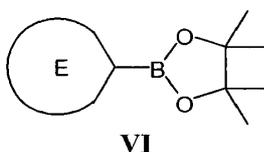


20 con un compuesto que tiene la fórmula hetAr<sup>3</sup>-H, en presencia de una base; o

(f) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es un sustituyente enlazado a carbono seleccionado de entre hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, y N-(alquilo C1-3)piridinona, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b



con un compuesto que tiene la fórmula VI

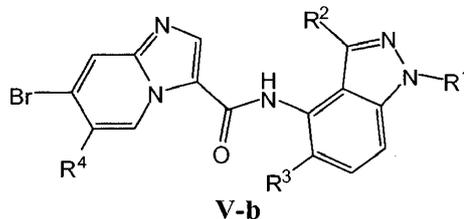


30 en la que el Anillo E es un radical enlazado mediante carbono seleccionado de entre hetAr<sup>3</sup>, hetAr<sup>4</sup>, y N-(alquilo

C1-3)piridinonilo, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base; o

(g) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es hetAr<sup>3</sup>- o hetAr<sup>5</sup>-, donde hetAr<sup>3</sup> y hetAr<sup>5</sup> son radicales carbonados, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V-b

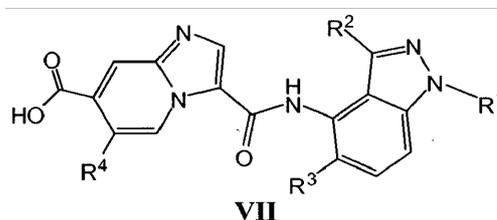
5



con un compuesto que tiene la fórmula hetAr<sup>3</sup>-H o hetAr<sup>5</sup>-H, respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base, y opcionalmente, en presencia de un ligando; o

10

(h) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>5</sup>C(=O)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VII

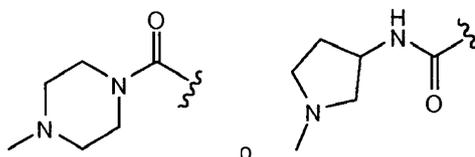


15

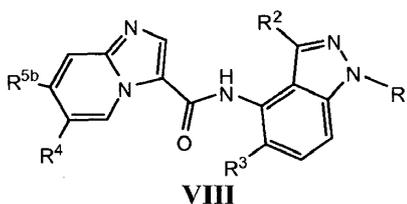
con un compuesto que tiene la fórmula hetCyc<sup>5</sup>-H en presencia de una base; o

(i) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> tiene la estructura:

20

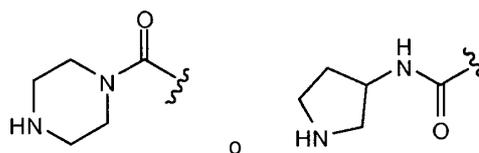


hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula VIII,



25

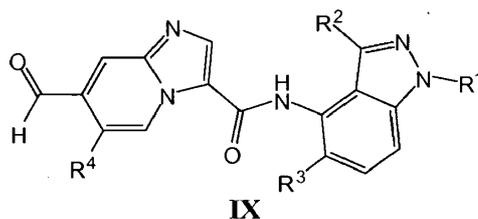
en la que R<sup>5b</sup> es



30

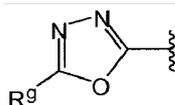
respectivamente, con formaldehído en presencia de un agente reductor; o

(j) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es R'R''NC(=O)-, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula IX

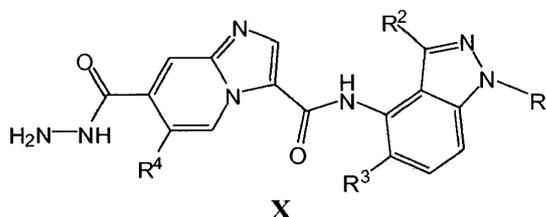


con un compuesto que tiene la fórmula R'R''NH, en presencia de un agente de acoplamiento; o

5 (k) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es un sustituyente oxadiazólico que tiene la fórmula:

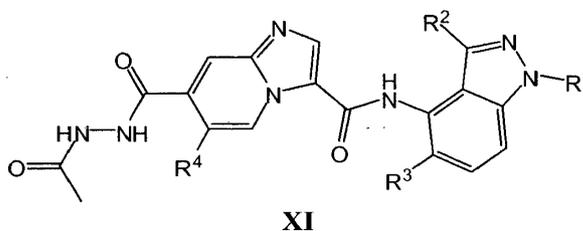


10 en la que R<sup>9</sup> es H o Me, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula X



en presencia de trimetoximetano o trietoxietano, respectivamente; o

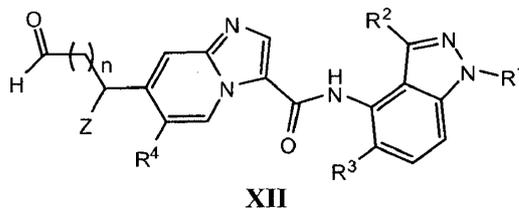
15 (l) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ciclar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XI



20 en presencia de P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>; o

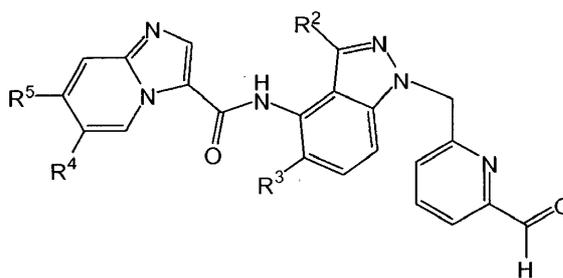
(m) para un compuesto de Fórmula I, donde R<sup>5</sup> es hetCyc<sup>6</sup>(alquilo C 1-2)- (en el que hetCyc<sup>6</sup> es un radical nitrogenado), [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)]aminoalquilo(C1-2), o [hidroxialquil(C2-4)]amino-alquilo(C1-2), hacer reaccionar un correspondiente compuesto de fórmula XII

25



30 donde n es 0 o 1, y Z es H o Me, con hetCyc<sup>6</sup>-H, [(alcoxi C1-4)(alquilo C1-4)]NH<sub>2</sub> o [hidroxialquilo(C2-4)]NH<sub>2</sub>, respectivamente, en presencia de una base; o

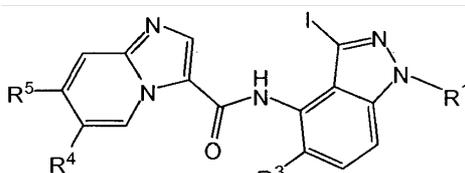
(n) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>1</sup> es hetAr<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>-, donde hetAr<sup>1</sup> está sustituido con hetCyc<sup>1</sup>, en el que hetCyc<sup>1</sup> es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula XIII



XIII

con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^1\text{-H}$  en presencia de un agente reductor; u

- 5 (o) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^2$  es etilo, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIV



XIV

- 10 con un compuesto que tiene la fórmula  $(\text{CH}_2=\text{CH})\text{BF}_3\text{K}$  en presencia de un catalizador de paladio y una base, seguido de la reducción del intermedio 3-vinil-1H-indazolílico; o

(p) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  es  $\text{hetAr}^2\text{CH}_2$ , y  $\text{hetAr}^2$  es un anillo pirazolílico que tiene un átomo de N anular sustituido con un sustituyente seleccionado de entre  $\text{hetCyc}^3$  (alquilo C1-2)- o  $\text{alquilo(C1-6)}$ -, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XV

- 15

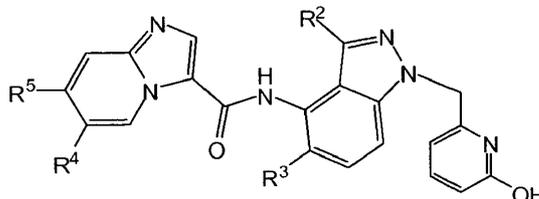


XV

- 20 con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^3$  (alquilo C1-2)- $\text{X}^2$  o  $\text{alquilo(C1-6)-X}^2$ , respectivamente, en las que  $\text{X}^2$  es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

(q) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ , en el que  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con aminoalcoxi(C2-4), [di(alquil C1-3)amino]alcoxi(C2-4), dihidroxialcoxi(C3-4),  $\text{hetCyc}^2\text{O}$ - o  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI

- 25

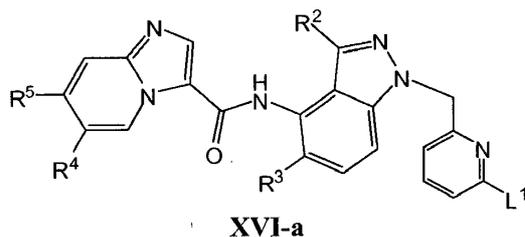


XVI

con un compuesto que tiene la fórmula amino(C2-4)- $\text{X}^3$ , [di(alquil C1-3)amino](C2-4)- $\text{X}^3$ , dihidroxi(C3-4)- $\text{X}^3$ ,  $\text{hetCyc}^2\text{-X}^3$ , o  $\text{hetCyc}^{2a}$ (1-2C)- $\text{X}^3$ , respectivamente, en las que  $\text{X}^3$  es un átomo o grupo saliente, en presencia de una base; o

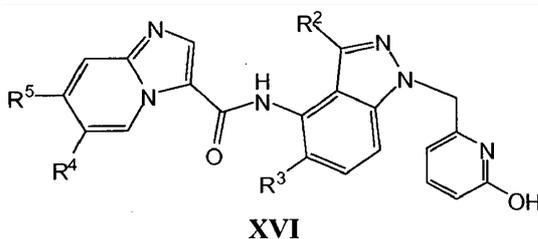
- 30

(r) para un compuesto de Fórmula I donde  $\text{R}^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$  o etilo, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-a



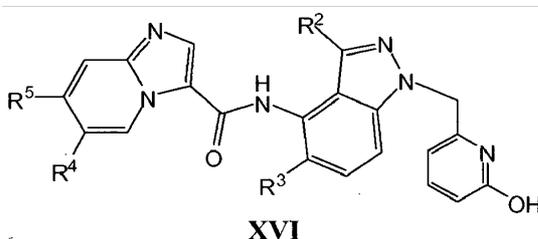
5 en la que  $L^1$  es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula  $ME_2NCH_2BF_3K$  o  $(CH_2=CH)BF_3K$ , respectivamente, en presencia de un catalizador de paladio y una base cuando se acopla con  $(CH_2=CH)BF_3K$ , seguido de la reducción del grupo vinilo cuando el compuesto XVI-a se acopla con  $(CH_2=CH)BF_3K$ ; o

10 (s) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es (N-alquilo C1-3)piridinonil- $CH_2$ - opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo(C1-6), acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



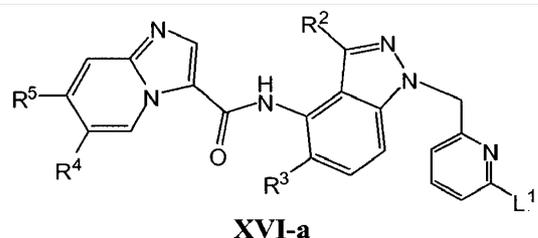
15 con (alquilo C1-6)- $L^2$ , siendo  $L^2$  un grupo o átomo saliente, en presencia de una base; o

15 (t) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $hetAr^1CH_2$ -, donde  $hetAr^1$  es piridilo sustituido con  $hetCyc^{2a}$ alcoxi(C1-2), acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI



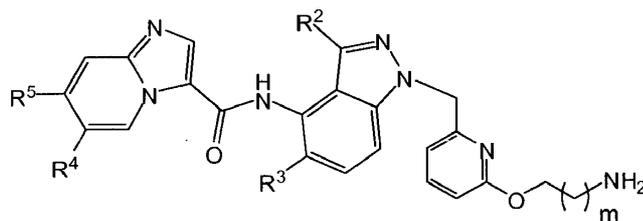
20 con un compuesto que tiene la fórmula  $hetCyc^{2a}(C1-2)OH$ , en presencia de un reactivo de acoplamiento; o

25 (u) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $hetAr^1CH_2$ -, en el que  $hetAr^1$  es piridilo sustituido con  $hetCyc^1$ -, en el que  $hetCyc^1$ - es un radical nitrogenado, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-a



30 en la que  $L^1$  es un grupo o átomo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula  $hetCyc^1-H$ , en presencia de un catalizador de paladio, un ligando y una base; o

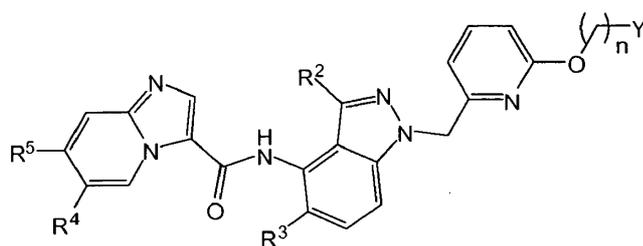
(v) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $hetAr^1CH_2$ -, donde  $hetAr^1$  es piridilo sustituido con dimetilaminoalcoxi(C2-4), hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula XVI-b



XVI-b

en la que m es 1, 2 o 3, con formaldehído en presencia de una base; o

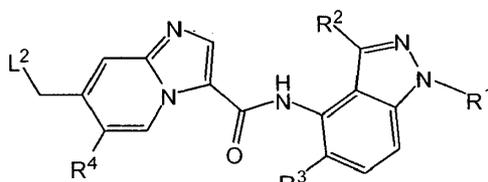
- 5 (w) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^1$  es  $\text{hetAr}^1\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetAr}^1$  es piridilo sustituido con  $\text{hetCyc}^{2a}$ alcoxi(C1-2), y  $\text{hetCyc}^{2a}$  tiene un átomo de N anular sustituido con metilo en N, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVI-c



XVI-c

10 en la que n es 1 o 2 e Y es un  $\text{hetCyc}^{2a}$  que tiene un grupo NH anular, con formaldehído en presencia de un agente reductor; o

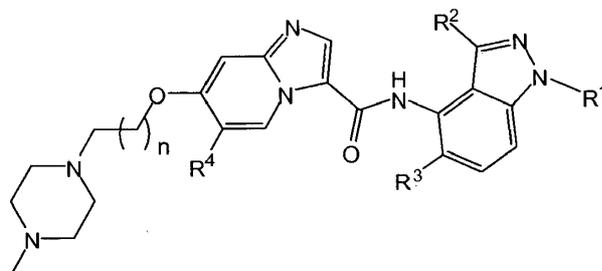
- 15 (x) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^6\text{CH}_2^-$ , donde  $\text{hetCyc}^6$  es un radical nitrogenado, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XVII



XVII

20 en la que  $L^2$  es un grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula  $\text{hetCyc}^6\text{-H}$  en presencia de una base; o

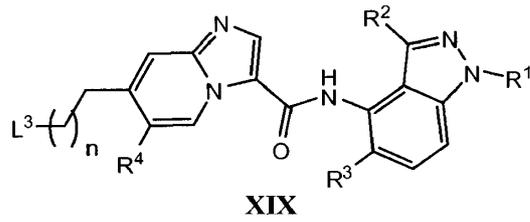
- 20 (y) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^7$ alcoxi(C1-4), y  $\text{hetCyc}^7$  es 1-óxido de N-metilpiperazina, hacer reaccionar un correspondiente compuesto de Fórmula XVIII



XVIII

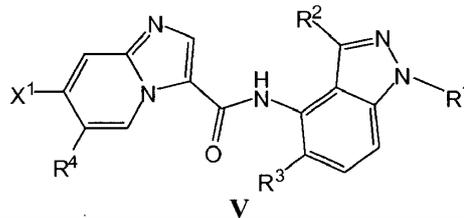
25 donde n es 0, 1, 2 o 3, con un agente oxidante; o

- 30 (z) para un compuesto de Fórmula I donde  $R^5$  es  $\text{hetCyc}^6$ (alquilo C1-4)-, donde  $\text{hetCyc}^6$  es un radical nitrogenado, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XIX



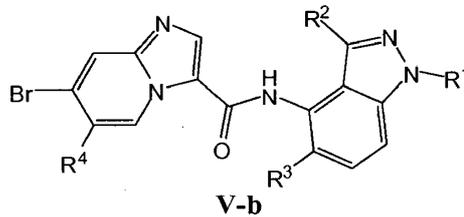
5 en la que n es 0, 1, 2 o 3, y L<sup>3</sup> es un grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula hetCyc<sup>6</sup>H, en presencia de un agente activante; o

(aa) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es (alquilo C1-4)C(=O)NHalquiltio(C2-4)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V

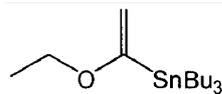


10 en la que X<sup>1</sup> es F o Cl, con un compuesto que tiene la fórmula (alquil C1-4)C(=O)NHalquilo(C2-4)-SH, en presencia de una base; o

15 (bb) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>C(=O)-, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula V-b

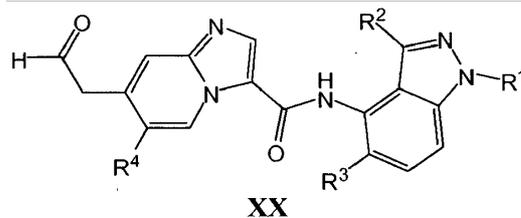


20 con un compuesto que tiene la fórmula



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

25 (cc) para un compuesto de Fórmula I donde R<sup>5</sup> es HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula XX



30 con un agente reductor; y

eliminar cualesquiera grupos protectores si se desea, y formar una sal del mismo si se desea.

35 17. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

- N*-(1-Bencil-3-yodo-1 *H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-Bencil-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(1-Bencil-3-ciclopropil-1 *H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-Bencil-5-cloro-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-Etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1 *H*-pirazol-3-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(1-((1-(2,3-dihidroxiopropil)-1 *H*-pirazol-5-il)metil)-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((6-(2-aminoetoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(1-((6-(3-aminopropoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((6-(3-(dimetilamino)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-(4-metilpiperazin-1-carbonil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-etil-1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 (S)-*N*-(3-etil-1-((6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-etil-1-((6-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-(4-metoxibencil)-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-(2-hidroxietil)-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((1-((3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)-1 *H*-pirazol-4-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxilato de etilo;
- 50 *N*-(3-etil-1-((6-etilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-((1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(1-((6-etoxipiridin-2-il)metil)-3-etil-1 *H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-(piperazin-1-ilmetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1 *H*-indazol-4-il)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-pirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 1-óxido de 4-(2-(3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;
- 20 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-pirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-(2-(piperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1,3,4-tiadiazol-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(pirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- N*7-(2-aminoetil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- 45 *N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7,*N*7-dimetilimidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- 50 *N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-*N*7-(1-metilpirrolidin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- N*-(2-(dimetilamino)etil)-*N*3-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3,7-dicarboxamida;
- 55 7-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((1,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-etil-1-((6-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;

- N*-(3-etil-1-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 7-cloro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((6-(2,3-dihidroxi)propoxi)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-etil-1-((6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(1-((6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(1-((1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 1-óxido de 4-(2-(3-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)carbamoi)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-iloxi)etil)-1-metilpiperazina;
- 40 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(piperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 6-ciano-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 7-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-fluoro-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-(1-metilpiperidin-4-il)metoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 (R)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metilpirrolidin-3-iloxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-

carboxamida;

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

5

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

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

10

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

15

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

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

20

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

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

25

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

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-metil-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan-3-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

30

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

35

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

40

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

*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-tiomorfolina 1,1-dióxido etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

45

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

50

*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

55

*N*-(3-etil-1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)-7-(2-morfolinoetoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

60

7-(2-(azetidín-1-il)etoxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1H-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;

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

65

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

- 7-(3-amino-2,2-difluoropropoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 7-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(morfolín-2-ilmetoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 (R)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(piperazín-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- (R)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-(2-hidroxietil)piperazín-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-hidroxi-piperidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 (S)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(4-etilpiperazín-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-oxopiperazín-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-(1,4-diazepán-1-il)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-metil-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2,3-dihidroxi-propoxi)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(1-((1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-3-etil-1*H*-indazol-4-il)-7-(5-((dimetilamino)metil)furan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 (R)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazín-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-

- carboxamida;
- 7-(2-(dimetilamino)etil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(3-metoxiazetidina-1-il)etil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 7-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 10 7-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-etil-1-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-yodo-1-((2-metiltiazol-5-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-ciclopropil-1-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiloxazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(pirimidina-5-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 25 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(6-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(3-(4-metilpiperazina-1-il)propil)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 30 *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-bromo-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-metoxietoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 35 *N*-(3-metoxi-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 40 *N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-(tiazol-2-ilmetil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 45 *N*-(3-etil-1-((4-metiltiazol-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 50 *N*-(3-etil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 55 *N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 60 *N*-(3-ciclopropil-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-etil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-carboxamida;
- 65 *N*-(3-ciclopropil-1-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi)imidazo[1,2-

- a]piridin-3-carboxamida;
- 5 *N*-(3-ciclopropil-1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(2-acetamidoetiltio)-*N*-(3-etil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 10 *N*-(3-ciclopropil-1-((5-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-(benciloxi)-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-hidroxiimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 15 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(metiltio)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(2-(viniloxi)etoxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 20 *N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)-7-(2-(2-hidroxi)etoxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida;
- 7-bromo-*N*-(3-ciclopropil-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1*H*-indazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida; y
- 25 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.