

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 449**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11709600 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2545052**

54 Título: **Inhibidores de Syk de imidazopiridinas**

30 Prioridad:

11.03.2010 US 312771 P
12.03.2010 US 313223 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2015

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

BLOMGREN, PETER;
CURRIE, KEVIN, S;
KROPF, JEFFREY, E.;
LEE, SEUNG, H.;
MITCHELL, SCOTT, A.;
SCHMITT, AARON, C.;
XU, JIANJUN y
ZHAO, ZHONGDONG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 530 449 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de Syk de imidazopiridinas

5 **Campo de la Invención**

Se proporcionan en el presente documento ciertas imidazopiridinas, composiciones y métodos para su fabricación y uso.

10 **Antecedentes**

Las proteínas quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan bastante más de 500 proteínas. La tirosina quinasa del bazo (Syk) es un miembro de la familia Syk de las tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de células B así como de la activación, señalización y supervivencia de células B maduras.

15 Syk es una tirosina quinasa no receptora que desempeña papeles críticos en la señalización mediada por el inmunorreceptor y la integrina en diversos tipos celulares, incluyendo células B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, plaquetas y osteoclastos. Los inmunorreceptores tal como se describe en el presente documento incluyen inmunorreceptores clásicos y moléculas similares a inmunorreceptores.
 20 Los inmunorreceptores clásicos incluyen receptores de antígeno de célula B y de célula T así como varios receptores de inmunoglobulina (receptores Fc). Las moléculas similares a inmunorreceptores o bien están estructuralmente relacionadas con los inmunorreceptores o bien participan en trayectorias de transducción de señal similares y se encuentran implicadas principalmente en funciones inmunes no adaptivas que incluyen la activación de neutrófilos, el reconocimiento de células citolíticas y la actividad de osteoclastos. Las integrinas son receptores de
 25 superficie celular que desempeñan papeles clave en el control de la adhesión y la activación de leucocitos en la inmunidad tanto innata como adaptiva.

El enlace al ligando conduce a la activación tanto de los inmunorreceptores como de las integrinas, lo cual da como resultado la activación de las quinasas de la familia Src, y la fosforilación de los motivos de activación basados en
 30 tirosina de inmunorreceptor (ITAM) en la superficie citoplasmática de los adaptadores transmembrana asociados con receptor. Syk se enlaza a los motivos ITAM fosforilados de los adaptadores, conduciendo a la activación de Syk y a la subsiguiente fosforilación y activación de las trayectorias de señalización en el sentido de 3'.

Syk es esencial para la activación de células B a través de la señalización del receptor de célula B (BCR). Syk se activa al enlazarse a un BCR fosforilado e inicia de este modo los eventos de señalización temprana que siguen a la activación del BCR. La señalización de células B a través de BCR puede conducir a una amplia gama de productos biológicos, los cuales a su vez dependen de la etapa de desarrollo de células B. La magnitud y la duración de las señales de BCR deben regularse de manera precisa. La señalización mediada por BCR aberrante puede ocasionar
 35 la activación no regulada de células B y/o la formación de auto-anticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los ratones que carecen de Syk muestran una maduración dañada de las células B, una producción disminuida de inmunoglobulina, respuestas inmunes independientes de la célula T comprometidas y una marcada atenuación de la señal de calcio sostenida tras la estimulación de BCR.

Un gran conjunto de evidencias soporta el papel de las células B y del sistema inmune humoral en la patogenia de
 45 las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos a base de proteínas (tales como el Rituxan) desarrollados para reducir las células B representan un procedimiento para el tratamiento de un número de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Se sabe que los auto-anticuerpos y sus complejos inmunes resultantes desempeñan papeles patógenos en la enfermedad autoinmunitaria y/o en la enfermedad inflamatoria. La respuesta patógena a estos anticuerpos depende de la señalización a través de los receptores Fe que, a su vez,
 50 depende de Syk. Debido al papel de Syk en la activación de células B, así como la señalización dependiente del FcR, los inhibidores de Syk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por la célula B, incluyendo la producción de auto-anticuerpos. En consecuencia, se propone la inhibición de la actividad enzimática de Syk en células como un tratamiento para la enfermedad autoinmunitaria a través de sus efectos en la producción de auto-anticuerpos.

55 Syk también desempeña un papel clave en la desgranulación de mastocitos mediada por FCεRI y en la activación de eosinófilos. Por lo tanto, Syk tiene implicación en trastornos alérgicos, incluyendo el asma. Syk se enlaza a la cadena gamma fosforilada de FCεRI a través de sus dominios SH2 y es esencial para la señalización en el sentido de 3'. Los mastocitos deficientes en Syk muestran secreción de citosina, ácido araquidónico y desgranulación defectuosa. Esto se ha mostrado también para agentes farmacológicos que inhiben la actividad de Syk en mastocitos. El tratamiento con oligonucleótidos Syk antisentido inhibe la infiltración inducida por antígeno de eosinófilos y neutrófilos en modelos animales de asma. Los eosinófilos deficientes en Syk muestran también una activación dañada en respuesta a la estimulación con FCεRI. En consecuencia, los inhibidores de molécula pequeña de Syk serán útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias inducidas por alergia, incluyendo el asma.

65

Syk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha mostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Syk en ratones se asocia con la activación dañada de mastocitos mediada por IgE, que se manifiesta como una marcada disminución de la liberación de TNF-alfa y otras citosinas inflamatorias. También se ha mostrado que los inhibidores de Syk quinasa inhiben la desgranulación de mastocitos en los ensayos basados en células. Adicionalmente, se ha mostrado que los inhibidores de Syk inhiben la anafilaxis cutánea pasiva inducida por antígenos, la bronco-constricción y el edema bronquial en ratas.

Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias tales como: LES (Lupus Eritematoso Sistémico), artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénico idiopático (PTI), enfermedad fibrótica, miastenia gravis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria adulta (sDRA) y asma. Además, se ha notificado que Syk desempeña un importante papel en la señalización tónica independiente del ligando a través del receptor de célula B, conocido por ser una importante señal de supervivencia en las células B. Por lo tanto, la inhibición de la actividad de Syk puede ser útil en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, incluyendo el linfoma de células B y la leucemia.

Los documentos WO 2012/068258 y WO 2010/068257 describen diversos inhibidores de Syk de imidazopirazina y formas de tratamiento de pacientes que padecen enfermedades y trastornos que son sensibles a la inhibición de la actividad de Syk.

El documento WO 2009/077334 describe derivados de imidazopiridina y de imidazopiridazina que son útiles para inhibir Btk que son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

El documento WO 2009/102468 describe derivados de 6-aryl-imidazopirazina que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que son sensibles a la inhibición de la actividad de Syk.

El documento WO 2005/047290 también describe imidazopirazin-8-il aminas y métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos usando estas que son sensibles a la inhibición de quinasa.

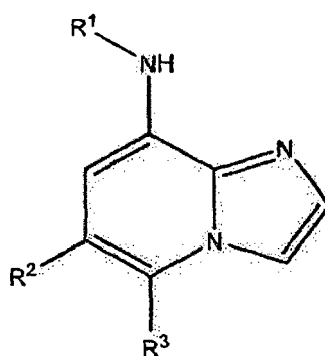
El documento WO 2010/027500 describe aminotriazolopiridinas y su uso como inhibidores de quinasa.

El documento WO 2008/025821 describe derivados de triazol como inhibidores de quinasa y en particular inhibidores de Itk o PI3K.

El documento WO 2010/006947 describe fenil-imidazopiridinas y piridazinas y su uso como inhibidores de Btk y en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Sumario de la invención

Se proporciona al menos una entidad química tal como se define en la reivindicación 1 elegida de entre compuestos de la Fórmula I:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

R¹ se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y cada uno de los cuales está además opcionalmente condensado con un grupo heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

R² es heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R³ se elige de entre hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que si R² es 3-(4-(terc-butil)benzamido)-2-metilfenilo, entonces R³ sea alquilo inferior, con la condición de que si R¹ es 5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-

ilo, entonces R³ sea alquilo inferior;

y con la condición además de que el compuesto de la Fórmula I no sea uno nombrado en la condición de la reivindicación 1.

5 También se proporciona una composición farmacéutica, que comprende al menos una entidad química descrita en el presente documento, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de entre vehículos, adyuvantes y excipientes.

10 También se proporciona una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para su uso en un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk.

15 También se proporciona una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad elegida de entre cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas y trastornos alérgicos. También se proporciona una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene enfermedad renal poliquística.

20 También se proporciona una cantidad de al menos una entidad química descrita en el presente documento con un agente quimioterapéutico suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico para su uso en el aumento de la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia.

25 También se proporciona un método *in vitro* para inhibir la hidrólisis de ATP, comprendiendo el método poner en contacto células que expresan Syk con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.

30 También se proporciona un método *in vitro* para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química descrita en el presente documento bajo unas condiciones que permitan la detección de la actividad de Syk, detectar un nivel de actividad de Syk en la muestra, y a partir del mismo determinar la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

35 También se proporciona un método *in vitro* para inhibir la actividad de células B que comprende poner en contacto células que expresan Syk con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable la actividad de células B *in vitro*.

En el presente, los compuestos seleccionados para su uso en la invención incluyen, pero sin limitación:

- 40 N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]pirimidin-4-amina,
 45 N-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina,
 7-{8-[(5,6-dimetoxipiridin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-2-ol,
 50 6-{8-[(5,6-dimetoxipiridin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-1H-indazol-3-amina,
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina,
 55 6-{8-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona,
 6-{8-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinazolin-2-amina,
 1,5-dimetil-N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1H-pirazol-3-amina,
 60 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-2-metoxipirimidin-4-amina,
 65 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina,

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1-metil-1H-pirazol-3-amina,
 1,5-dimetil-N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1H-pirazol-3-amina,
 5 2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]piridin-2,6-diamina,
 1-((6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-ol,
 2-[[6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il](metil)amino]etan-1-ol,
 10 6-((1H-indazol-6-il)-N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-N-(2-metoxietil)-5-N-metilpiridin-2,5-diamina,
 15 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-amina;
 1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-metil-1H-pirazol-3-amina;
 6-((8-[[6-(morfolin-4-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 20 1-((6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)azetidid-3-ol;
 1-((6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)-3-metilazetidid-3-ol;
 25 1-[[6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il]oxi]-2-metilpropan-2-ol;
 [(2S)-4-(6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)morfolin-2-il]metanol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina;
 30 [(2R)-4-(6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)morfolin-2-il]metanol;
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-amina;
 35 N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
 1-metil-N-(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-3-amina;
 N-(5-metil-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina;
 40 1,5-dimetil-N-(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-3-amina;
 1-((2-hidroxi-etil)-5-(8-[[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-3-benzodiazol-2-
 ona;
 45 2-etil((6-[[6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)amino]etan-1-ol;
 1-((4-[[6-[[6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il]piperazin-1-il)etan-1-ona;
 50 2-[4-((6-[[3-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]fenil)-2-metilpropan-1-ol;
 1-[4-[[6-[[3-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il]piperazin-1-il]etan-1-ona;
 2-[5-metil-3-[[6-[[6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]-1H-pirazol-1-il]etan-1-ol;
 55 6-((8-[[5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 C-[8-[[5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 60 2-hidroxi-1-(4-[[6-[[6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il]piperazin-1-il)etan-1-
 ona;
 6-((8-[[1-(2-hidroxi-etil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 65 {1-metil-3-[[6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]-1H-pirazol-5-il}metanol;

- 6-[8-((5-metanosulfonyl-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 5 N-(5-metanosulfonyl-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 6-((8-([5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
- 10 5-((4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)piridin-2-amina;
- 2-((6-(8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol);
- N-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 15 N-(5-metil-6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina;
- 6-((8-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 20 1-((2-(6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H)-il)etanona);
- 6-((8-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 25 2-((6-(8-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol);
- 5-((8-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona);
- 30 2-((3-(6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol);
- N-(6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina;
- 35 N-(6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina;
- 6-((8-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 40 6-((8-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- N-(6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina;
- N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
- 45 6-((8-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 2-((6-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indazol-3-il)etanol);
- 50 2-((6-(8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indazol-3-il)etanol);
- N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 55 6-((8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 2-((6-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol);
- 60 6-((8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-1H-indolo-3-carboxamida;
- 5-metil-N-(5-morfolinopiridin-2-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 1-metil-6-(5-metil-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 65 6-((1H-indazol-6-il)-5-metil-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;

- 5-((8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona;
- 5 N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-metil-6-(2-metil-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 10 6-((5-etil-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 2-((1-metil-6-(5-metil-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol;
- 15 5-cloro-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 6-((5-cloro-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 5-cloro-6-(1H-indazol-6-il)-N-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 20 2-((6-(5-cloro-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol;
- 2-((6-(5-cloro-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-indol-3-il)etanol;
- 25 5-cloro-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- 6-((5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona;
- 2-((6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-indol-3-il)etanol;
- 30 2-((6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol;
- 5-((5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona;
- 35 N-(6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina;
- N-(6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-metilisoxazol-3-amina;
- 40 5-fluoro-6-(1H-indazol-6-il)-N-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
- N-(6-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina;
- 45 6-((1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxamida;
- (6-((1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)metanol;
- ácido 6-((1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico; y
- 50 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

55 Definiciones y parámetros generales

Tal como se usa en el presente documento, cuando tiene lugar cualquier variable más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De acuerdo con el significado común de “un / una” y “el / la” en las patentes, la referencia, por ejemplo, a “una” quinasa o a “la” quinasa incluye una o más quinasa.

Tal como se usan en la presente memoria descriptiva, generalmente se pretende que las siguientes palabras, frases y símbolos tengan los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el cual se usan lo indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y expresiones tienen los significados indicados por toda la descripción:

Un guión (“-”) que no se encuentra entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se encuentra unido a través del átomo de carbono.

Por “opcional” u “opcionalmente” se entiende que el evento o circunstancia descrito subsiguientemente puede tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia tiene lugar y casos en los cuales no. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” abarca tanto “alquilo” como “alquilo sustituido” tal como se define en lo sucesivo. Se entenderá por los expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que no se pretende que tales grupos introduzcan sustitución o patrón de sustitución alguno que sea poco práctico desde un punto de vista estérico, sintéticamente no viable y / o inherentemente inestable.

“Alquilo” abarca la cadena lineal y la cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, comúnmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ abarca alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, y similares. El alquileo es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquileo tendrán comúnmente de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileo C₀ indica un enlace covalente y alquileo C₁ es un grupo metileno. Cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número de carbonos específico, se pretende que todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos estén abarcados; por lo tanto, por ejemplo, se pretende que “butilo” incluya n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; “propilo” incluye n-propilo e isopropilo. “Alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos.

“Alquenilo” indica un grupo alquilo insaturado de cadena ramificada o lineal que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono derivado de la retirada de una molécula de hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes del alquilo de origen. El grupo puede estar en la configuración o bien cis o bien trans alrededor del enlace o enlaces dobles. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo; y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono.

“Cicloalquilo” indica un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número de átomos de carbono especificado, comúnmente de 3 a 7 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo así como grupos de anillo saturado con puente y enjaulados tales como norbornano.

Por “alcoxi” se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. “Alcoxi inferior” se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 carbonos.

“Aminocarbonilo” abarca un grupo de la fórmula -(C=O)NR^aR^b en donde R^a y R^b se eligen independientemente de entre hidrógeno y los sustituyentes opcionales para “amino sustituido” descritos en lo sucesivo.

“Acilo” se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-; (cicloalquilo)-C(O)-; (arilo)-C(O)-; (heteroarilo)-C(O)-; y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en donde el grupo se encuentra unido a la estructura de origen a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son tal como se describe en el presente documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, estando incluido el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C₂ es un grupo acetilo que tiene la fórmula CH₃(C=O)-.

Por “alcoxycarbonilo” se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono carbonilo en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador carbonilo.

Por “amino” se entiende el grupo -NH₂.

“Arilo” abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas de anillo bicíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo naftaleno, indano y tetralina; y

sistemas de anillo tricíclico en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de entre N, O y S. Para tales sistemas de anillo bicíclico condensado en donde solo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos de anillo se denominan radicales de fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburo policíclicos monovalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” mediante la retirada de un átomo de hidrógeno proveniente del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical monovalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, arilo no abarca ni se sobrepone de ninguna manera con heteroarilo, definido en lo sucesivo por separado. Por lo tanto, si uno o más de los anillos aromáticos carbocíclicos se encuentra condensado con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, tal como se define en el presente documento.

15 La expresión “ariloxi” se refiere al grupo -O-arilo.

La expresión “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y la expresión “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

“Heteroarilo” abarca:

20 anillos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono; y

25 anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono y en donde al menos un heteroátomo se encuentra presente en un anillo aromático.

30 Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillo heteroarilo bicíclico condensado en donde solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y de O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y de O en el grupo heteroarilo es de no más de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y de O en el heterociclo aromático es de no más de 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (según se numeran a partir de la prioridad 1 asignada a la posición de enlace), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo monovalentes cuyos nombres terminan en “-ilo” mediante la retirada del átomo de hidrógeno proveniente del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del radical monovalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni se sobrepone con arilo tal como se definió en lo que antecede.

45 Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O), tales como piridinil-N-óxidos.

La expresión “heteroariloxi” se refiere al grupo -O-heteroarilo.

50 Por “heterocicloalquilo” se entiende un anillo alifático único, comúnmente con de 3 a 7 átomos de anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1 a 3 heteroátomos independientemente seleccionados de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (según se numeran a partir de la prioridad 1 asignada la posición de enlace), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan los grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (según se numeran en donde se asigna prioridad 1 al oxígeno). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más restos oxo, tales como piperidinil-N-óxido, morfolinil-N-óxido, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

60 La expresión “heterocicloalquilo” se refiere al grupo -O-heterocicloalquilo.

La expresión “nitro” se refiere al grupo -NO₂.

La expresión “fosfono” se refiere al grupo -PO₃H₂.

65 “Tiocarbonilo” se refiere al grupo -C(=O)SH.

La expresión “tiocarbonilo opcionalmente sustituido” incluye los siguientes grupos:

-C(=O)S-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -C(=O)S-(arilo opcionalmente sustituido), C(=O)S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -C(=O)S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido).

5 La expresión “sulfanilo” incluye los grupos: -S-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilo C₁-C₆-sulfanilo.

10 La expresión “sulfino” incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

15 La expresión “sulfonilo” incluye los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclioxi opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

20 La expresión “sustituido”, tal como se usa en el presente documento, significa que cualesquiera uno o más de los hidrógenos en el átomo o grupo designado se sustituyen con una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Se pretende que un compuesto estable o estructura estable implique un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y a la subsiguiente formulación como un agente que tiene al menos una utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran dentro de la estructura de núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que, cuando el (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura núcleo se encuentra en la porción alquilo.

30 Las expresiones alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo “sustituido” (incluyendo sin limitación grupos piridinilo, piridizinilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo e imidazolilo), a menos que se defina expresamente de otra manera, se refieren a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo (incluyendo sin limitación grupos piridinilo, piridizinilo, pirazolilo, oxazolilo, pirrolilo, tiazolilo e imidazolilo) en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de: -R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilenedioxi), -SR^b, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^a, halo, ciano, oxo (como un sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, -COR^b, CO₂R^b, -CONR^bR^a, -OCOR^b, -OCO₂R^b, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a, en donde

40 R^a se elige de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

45 R^b se elige de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

50 R^b y R^c, y el nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en donde cada grupo opcionalmente sustituido se encuentra no sustituido o independientemente sustituido con uno o más, tal como, uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-fenilo, -alquilo C₁-C₄-OH, -alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄-, -O-haloalquilo C₁-C₄-, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄-fenilo), -NH(alquilo C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄-, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄-, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)haloalquilo C₁-C₄-, -OC(O)alquilo C₁-C₄-, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

La expresión “acilo sustituido” se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en donde el grupo se encuentra unido a la estructura de origen a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituido son tal como se describe en el presente documento.

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a un alcoxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en donde "alquilo sustituido" es tal como se describe en el presente documento.

5 La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- en donde el grupo se encuentra unido a la estructura de origen a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo sustituido es tal como se describe en el presente documento.

10 La expresión "ariloxi sustituido" se refiere a un ariloxi en donde el constituyente arilo está sustituido (es decir, -O-(arilo sustituido)) en donde "arilo sustituido" es tal como se describe en el presente documento.

La expresión "heteroariloxi sustituido" se refiere a un heteroariloxi en donde el constituyente arilo está sustituido (es decir, -O-(heteroarilo sustituido)) en donde "heteroarilo sustituido" es tal como se describe en el presente documento.

15 La expresión "cicloalquiloxi sustituido" se refiere a un cicloalquiloxi en donde el constituyente cicloalquilo está sustituido (es decir, -O-(cicloalquilo sustituido)) en donde "cicloalquilo sustituido" es tal como se describe en el presente documento.

20 La expresión "heterocicloalquiloxi" se refiere a un heterocicloalquiloxi en donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(heterocicloalquilo sustituido)) en donde "heterocicloalquilo sustituido" es tal como se describe en el presente documento.

25 La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NHRd o -NRdRd en donde cada Rd se selecciona independientemente de: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, cada uno tal como se describe en el presente documento y con la condición de que solo un Rd pueda ser hidroxilo. La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHRd y NRdRd cada uno tal como se ha descrito en lo que antecede. Los N-óxidos pueden prepararse mediante el tratamiento del grupo amino correspondiente, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxisulfónico. El experto en la técnica está familiarizado con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

35 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros únicos, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante la resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Además, tales compuestos incluyen formas Z- y E- (o las formas cis- y trans-) de compuestos con enlaces dobles de carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en el presente documento existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Tales compuestos también incluyen formas cristalinas, incluyendo polimorfos y clatratos.

45 Los compuestos de la Fórmula I también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudo-polimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "forma nueva" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudo-polimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma cristalina o amorfa particular. Los compuestos de la Fórmula I también incluyen formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos.

55 Los compuestos de la Fórmula I también incluyen las diferentes formas isotrópicas enriquecidas, por ejemplo, compuestos enriquecidos en el contenido de ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C y / o ¹⁴C. En algunas realizaciones, los compuestos son deuterados. Tales formas deuteradas pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en las patentes de EE. UU. Nº 5.846.514 y 6.334.997. Tal como se describe en las patentes de EE. UU. Nº 5, 846, 514 y 6.334.997, la deuteración puede mejorar la eficacia e aumentar la duración de la acción de los fármacos.

60 Los compuestos sustituidos con deuterio pueden sintetizarse usando diversos métodos tales como los que se describen en: Dean, Dennis C.; Editor. *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development* [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6 (10)] 2000, 110; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates*, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601 - 21, y Evans, E. Anthony. *Synthesis of radiolabeled compounds*, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1 - 2), 9 - 32.

65

Las entidades químicas incluyen, pero no se limitan a los compuestos descritos en el presente documento y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, las expresiones “entidad química” y “entidades químicas” también abarcan sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 “Sales farmacéuticamente aceptables” incluyen, pero no se limitan a, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanato tal como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, en donde n es 0 - 4, y sales similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, puede producirse una sal de adición, en particular una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de los compuestos base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

20 Un “solvato” se forma mediante la interacción de un solvente y un compuesto. Se pretende que la expresión “compuesto” incluya solvatos de los compuestos. De manera similar, “sales” incluye solvatos de las sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

25 Un “quelato” se forma mediante la coordinación de un compuesto a un ión de metal en dos (o más) puntos. Se pretende que la expresión “compuesto” incluya quelatos de los compuestos. De manera similar, “sales” incluye quelatos de las sales.

30 Un “complejo no covalente” se forma mediante la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede presentarse a través de interacciones van der Waals, enlace de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también llamadas enlace iónico). Tales complejos no covalentes se encuentran incluidos en la expresión “compuesto”.

35 La expresión “enlace de hidrógeno” se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como donante de enlace de hidrógeno). Los donantes y aceptores de enlace de hidrógeno aceptables se comprenden bien en la química medicinal (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, *Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals*, Accounts on Chemical Research, 17, págs. 320 - 326 (1984)).

40 “Aceptor de enlace de hidrógeno” se refiere a un grupo que comprende un oxígeno o nitrógeno, especialmente un oxígeno o nitrógeno con hibridación sp^2 , un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

45 La expresión “donante de enlace de hidrógeno” se refiere a un oxígeno, nitrógeno o carbono heteroaromático que porta un grupo hidrógeno que contiene un nitrógeno de anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno de anillo.

50 Tal como se usan en el presente documento las expresiones “grupo”, “radical” o “fragmento” son sinónimos y se pretende que indiquen grupos funcionales o fragmentos de moléculas que pueden unirse a un enlace o a otros fragmentos o moléculas.

55 La expresión “agente activo” se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un “agente activo” es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico anti-cáncer.

60 La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” de una entidad química descrita en el presente documento significa una cantidad efectiva, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejoría de los síntomas, el retardo de la progresión de la enfermedad, o la prevención de la enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir los síntomas del cáncer, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmunitaria y / o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para disminuir el número de células cancerosas detectables en un organismo, para retardar o para detener de manera detectable el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir un tumor canceroso. En algunas

realizaciones, un paciente que padece cáncer puede no presentar síntomas de estar afectado. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de una entidad química es una cantidad suficiente para evitar un aumento significativo o para reducir significativamente el nivel detectable de células cancerosas o marcadores cancerosos en la sangre, suero o tejidos del paciente. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para retardar de manera detectable la progresión de la enfermedad, o para evitar que el paciente a quien se proporciona la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y / o de la enfermedad autoinmunitaria y / o inflamatoria y / o de una respuesta inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en la cantidad de una proteína marcadora o tipo celular en la sangre o suero del paciente. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir significativamente la actividad de las células B. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad de una entidad química descrita en el presente documento suficiente para disminuir el nivel del anticuerpo anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia gravis.

La expresión "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad de la línea basal de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de Syk" se refiere a una disminución en la actividad de Syk como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en el presente documento, en relación a la actividad de Syk en ausencia de la al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk, o a la interacción de la entidad o entidades químicas descritas en el presente documento con uno o más factores diferentes que a su vez afectan a la actividad de Syk. Por ejemplo, la presencia de la entidad o entidades químicas puede disminuir la actividad de Syk enlazándose directamente a Syk, ocasionando (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad de Syk, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de Syk presente en la célula u organismo.

La inhibición de la actividad de Syk también se refiere a una inhibición observable de la actividad de Syk en un ensayo bioquímico convencional para la actividad de Syk, tal como el ensayo de hidrólisis de ATP descrito en lo sucesivo. En algunas realizaciones, la entidad química descrita en el presente documento tiene un valor de CI50 menor que o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a menos de 100 nanomolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a 10 nanomolar.

"Inhibición de la actividad de células B" se refiere a una disminución en la actividad de células B como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química descrita en el presente documento, en relación con la actividad de las células B en ausencia de la al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Syk o con uno o más factores diferentes que a su vez afectan a la actividad de células B.

La inhibición de la actividad de células B se refiere también a una inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo convencional tal como el ensayo descrito en lo sucesivo. En algunas realizaciones, la entidad química descrita en el presente documento tiene un valor de CI50 menor que o igual a 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a 500 nanomolar.

La "actividad de células B" también incluye la activación, la redistribución, la reorganización, o el sellado de uno o más receptores de membrana de célula B diferentes, o de inmunoglobulinas enlazadas a la membrana, por ejemplo, IgM, IgG e IgD. La mayoría de las células B tienen también receptores de membrana para la porción Fc de la IgG en forma o bien de complejos de antígeno-anticuerpo o bien de IgG añadida. Las células B también portan receptores de membrana para los componentes activados del complemento, por ejemplo, C3b, C3d, C4 y Clq. Estos diversos receptores de membrana e inmunoglobulinas enlazadas a la membrana movilidad de membrana y pueden experimentar una redistribución y un sellado que pueden iniciar la transducción de señal.

La actividad de células B incluye también la síntesis o la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas están sintetizadas por la serie de células B y tienen características estructurales y unidades estructurales comunes. Cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, son reconocidas basándose en las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas incluyendo la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena de polipéptidos. Los anticuerpos para un antígeno dado pueden detectarse en todas o en diversas clases de inmunoglobulinas o pueden restringirse a una sola clase o subclase de inmunoglobulina. Los auto-anticuerpos o anticuerpos autoinmunitarios pueden pertenecer de manera similar a una o a diversas clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos para IgG) se reconocen más frecuentemente como una inmunoglobulina de IgM, pero también pueden consistir en IgG o en IgA.

Además, también se pretende que la actividad de células B incluya una serie de eventos que conducen a la expansión (proliferación) clonal de células B a partir de linfocitos B precursores y a la diferenciación en células de plasma de sintetización de anticuerpos, que tiene lugar en conjunción con el enlace al antígeno y con las señales de citosina provenientes de otras células.

“Inhibición de la proliferación de células B” se refiere a la inhibición de la proliferación de células B anómalas, tales como las células B cancerosas, por ejemplo, células B de linfoma y / o a la inhibición de las células B normales, no enfermas. La expresión “inhibición de la proliferación de células B” indica cualquier disminución significativa en el número de células B, o bien *in vitro* o bien *in vivo*. Por lo tanto, la inhibición de la proliferación de células B *in vitro* sería cualquier aumento significativo en el número de células B en una muestra *in vitro* puesta en contacto con al menos una entidad química descrita en el presente documento en comparación con una muestra correspondiente no puesta en contacto con la entidad o entidades químicas.

La inhibición de la proliferación de células B también se refiere a una inhibición observable de la proliferación de células B en un ensayo convencional de incorporación de timidina para la proliferación de células B, tal como el ensayo descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a menos de 1 micromolar. En algunas, realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI50 menor que o igual a 500 nanomolar.

Una “alergia” o “trastorno alérgico” se refiere a la hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Las afecciones alérgicas incluyen eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (sarpullido) y alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas.

“Asma” se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por la inflamación, el estrechamiento de las vías respiratorias y la reactividad aumentada de las vías respiratorias a agentes inhalados. El asma se asocia frecuentemente, aunque no exclusivamente, con síntomas atópicos o alérgicos.

Por “significativo” se entiende cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica convencional de significación estadística tal como la prueba T de Student, en donde $p < 0,05$.

Una “enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk” es una enfermedad en la cual la inhibición de Syk quinasa proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejoría de los síntomas, una disminución en la progresión de la enfermedad, una prevención o retardo del inicio de la enfermedad, o una inhibición de la actividad aberrante de ciertos tipos celulares (monocitos, células B y mastocitos).

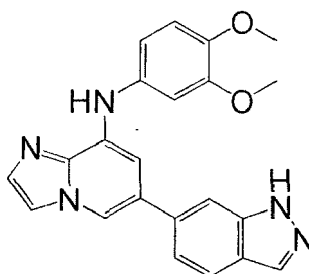
“Tratamiento” o “tratar” significan cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

- a) la prevención de la enfermedad, es decir, ocasionar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) la inhibición de la enfermedad;
- c) el retardo o la detención del desarrollo de los síntomas clínicos; y / o
- d) el alivio de la enfermedad, es decir, ocasionar la regresión de los síntomas clínicos.

“Paciente” se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será el objeto del tratamiento, la observación o el experimento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones, el paciente es humano; y en algunas realizaciones, el paciente se selecciona de gatos y perros.

Nomenclatura

Los nombres de los compuestos de la presente invención se proporcionan usando soporte lógico ACD/Name para nombrar compuestos químicos (Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto). Otros compuestos o radicales pueden nombrarse con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos. La nomenclatura y numeración de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto representativo de la Fórmula I:

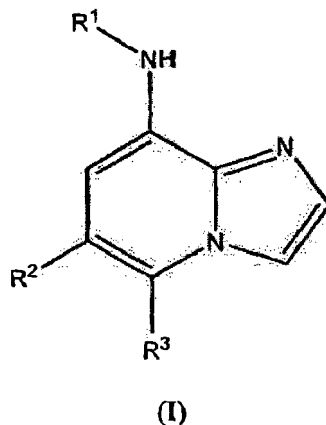


que se denomina N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.

Compuestos de la Fórmula I

Por consiguiente, en realizaciones típicas la presente invención proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de Syk. En realizaciones típicas la invención se refiere a compuestos de la Fórmula I:

5



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

- 10 R^1 se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y cada uno de los cuales está además opcionalmente condensado con un grupo heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,
- R^2 es heteroarilo opcionalmente sustituido; y
- 15 R^3 se elige de entre hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que si R^2 es 3-(4-(terc-butil)benzamido)-2-metilfenilo, entonces R^3 sea alquilo inferior, con la condición de que si R^1 es 5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilo, entonces R^3 sea alquilo inferior; y,

con la condición además de que el compuesto de la Fórmula I no sea uno nombrado en la condición de la reivindicación 1.

20

En algunas realizaciones, R^1 se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de entre

25

hidroxi;

- NR^bR^c donde R^b se elige de entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C_1-C_4 y R^c se elige independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C_1-C_4 ;

30

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_4 , -alquilo C_1-C_4-OH , -alquilo C_1-C_4-O -alquilo C_1-C_4 , -alquilo $C_1-C_4-NH_2$, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -C(O)(alquilo C_1-C_4), -C(O)(alquilo C_1-C_4-OH), y -O-alquilo C_1-C_4 ;

35

-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_4 , -alquilo C_1-C_4-OH , -alquilo C_1-C_4-O -alquilo C_1-C_4 , -alquilo $C_1-C_4-NH_2$, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), y -O-alquilo C_1-C_4 ; y

40

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, cicloalquilo C_3-C_6 , alquilo C_1-C_4 , -alquilo C_1-C_4-OH , -alquilo C_1-C_4-O -alquilo C_1-C_4 , -alquilo $C_1-C_4-NH_2$, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), y -O-alquilo C_1-C_4 .

En algunas realizaciones, R^1 se elige de entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de entre:

45

hidroxi;

- NR^bR^c donde R^b se elige de entre hidrógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C_1-C_4 y R^c se elige independientemente de entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C_1-C_4 ;

50

heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, y alquilo C₁-C₄;

5 -O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₄, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)H, y -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄); y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

10 En algunas realizaciones, R¹ se elige de entre; 3,4-dimetoxifenilo, 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo, 5,6-dimetoxipiridin-2-ilo, 5-(morfolin-4-il)piridin-2-ilo, (R)-5-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-ilo, (S)-5-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-ilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilo, 5-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-2-ilo, 5-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-2-ilo, 5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilo, 5-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilo, 5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-ilo, 5-(etil(2-hidroxietil)amino)piridin-2-ilo, 5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo, 5-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilo, 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 2-metoxipirimidin-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)piridazin-3-ilo, y 2-morfolinotiazol-4-ilo.

20 En algunas realizaciones, R¹ se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y cada uno de los cuales está condensado con un grupo heterocíclico o heteroarilo y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido condensado con un grupo heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, R¹ se elige de entre 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo, 5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, y 5-metanosulfonil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo.

30 En algunas realizaciones, R² se elige de entre heteroarilo opcionalmente sustituido, dihidroindolilo opcionalmente sustituido con oxo y alquilo C₁-C₆, y dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con oxo.

35 En algunas realizaciones, R² se elige de entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 2-hidroxi-quinoxalin-7-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona, (3-hidroxietil)-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo.

40 En algunas realizaciones, R² se elige de entre 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-ilo, y 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona-6-ilo.

En algunas realizaciones, R³ se elige de entre hidrógeno y metilo.

45 En algunas realizaciones, R³ es hidrógeno.

En la totalidad de los ejemplos anteriores, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas, o junto con otros agentes activos.

50 Síntesis generales:

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento y sus modificaciones de rutina que serán evidentes dada la presente descripción y los métodos bien conocidos en la técnica. Además de las enseñanzas en el presente documento pueden usarse métodos sintéticos y bien conocidos. La síntesis de compuestos típicos descritos en el presente documento, por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras descritas por una o más de la Fórmula I, puede lograrse tal como se describe en los siguientes ejemplos.

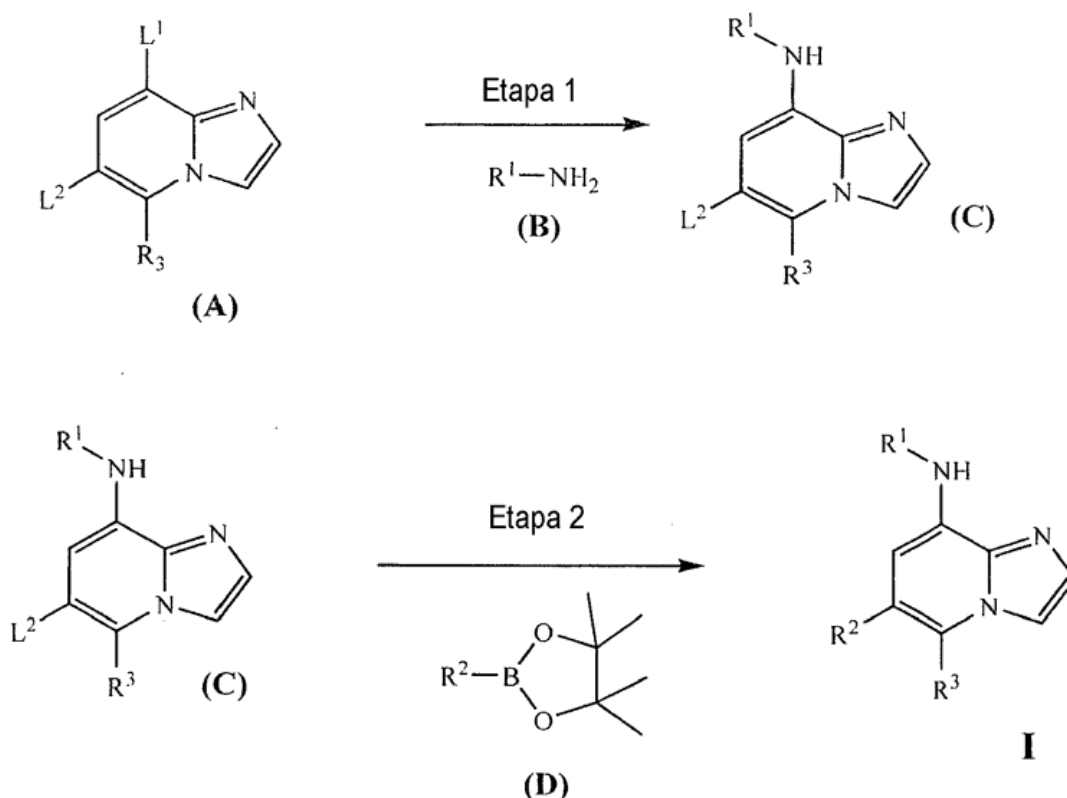
60 Pueden sintetizarse realizaciones típicas de los compuestos de acuerdo con la presente invención usando el esquema general de reacción descrito a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tienen estructuras similares para dar como resultado productos que son correspondientemente diferentes. Siguen descripciones de síntesis para proporcionar numerosos ejemplos de cómo pueden variar los materiales de partida para proporcionar productos correspondientes. Dado el producto deseado para el cual se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios pueden determinarse generalmente por inspección.

65

Los materiales de partida se obtienen por lo general de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones de la presente invención, la inspección de la estructura del compuesto que va a sintetizarse proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en el presente documento.

Como un método general, los compuestos de la invención se sintetizan por lo general haciendo reaccionar un núcleo di-halogenado (**A**) con un derivado de amino del resto R^1 deseado (**B**) para proporcionar un producto intermedio sustituido con R^1 (**C**). Este intermedio (**C**) se hace reaccionar a continuación con un derivado de dioxaborolano o ácido borónico apropiadamente sustituido (**D**), acoplado de ese modo el resto R^2 deseado sobre el núcleo acoplado a R^1 . Cuando la reacción está sustancialmente completa, el producto de la Fórmula I se aísla mediante medios convencionales.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, una solución de un compuesto (**B**) en un disolvente polar tal como *N,N*-dimetilformamida se añade en exceso (tal como aproximadamente 1,3 equivalentes) a un compuesto (**A**), en donde L^1 y L^2 y grupos salientes que pueden ser iguales o diferentes tal como bromuro y/o cloruro. Se añade una base orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agita a aproximadamente 80 °C - 120 °C durante aproximadamente 12 - 24 horas. El producto, compuesto (**C**), se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, un exceso del compuesto (**D**) (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) y el compuesto (**C**) se recogen en una solución acuosa de base (tal como carbonato de sodio 1 M) y un disolvente inerte tal como 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se rocía con nitrógeno y se agita durante aproximadamente 5 - 20 min. La mezcla resultante se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y se hace reaccionar bajo irradiación de microondas a aproximadamente de 110 °C a 135 °C durante aproximadamente 30 min a una hora. El producto resultante, un compuesto de la Fórmula I, se aísla y opcionalmente se purifica.

Los compuestos de las Fórmulas (**B**) y (**D**) pueden obtenerse comercialmente o pueden sintetizarse *de novo*. Se apreciará que diversos sustituyentes R pueden modificarse o añadirse o bien antes o bien después de la adición de los restos R^1 y/o R^2 . Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el resto R^2 puede acoplarse al núcleo antes de la adición del sustituyente R^1 . Así mismo, en el caso en el que el sustituyente R^1 contiene un anillo heteroarilo, el anillo puede sintetizarse y ciclarse antes o después de la adición de la porción de R^1 .

También se apreciará que la adición de cualquier sustituyente puede dar como resultado la producción de un número de productos isoméricos, cualesquiera o la totalidad de los cuales pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

5 Síntesis opcional del núcleo

10 Cuando el compuesto de núcleo (**A**) se sintetiza *de novo*, los componentes R³ de los compuestos se establecen por lo general mediante la selección de los reactivos apropiados para la síntesis del núcleo. Puede introducirse una modificación adicional para proporcionar un sustituyente R³ deseado usando técnicas convencionales tal como se ilustra en los ejemplos que siguen.

Realizaciones adicionales

15 Por consiguiente, se proporciona una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de un paciente, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano, que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk.

20 En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento también pueden inhibir otras quinasas, de tal manera que también se trata esa enfermedad, los síntomas de la enfermedad y las afecciones asociadas con esas quinasas.

25 Los métodos de tratamiento también incluyen una concentración efectiva de al menos una entidad química elegida descrita en el presente documento para inhibir la actividad de Syk y / o inhibir la actividad de células B, mediante la inhibición del enlace ATP o la hidrólisis mediante Syk o mediante algún otro mecanismo, *in vivo*, en un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk. Un ejemplo de una concentración efectiva sería la concentración suficiente para inhibir la actividad de Syk *in vitro*. Una concentración efectiva puede determinarse de forma experimental, por ejemplo, mediante el ensayo de la concentración en sangre de la entidad química, o de forma teórica, mediante el cálculo de la biodisponibilidad.

30 En algunas realizaciones, la afección sensible a la inhibición de la actividad de Syk y / o la actividad de células B es cáncer, un trastorno alérgico y / o una enfermedad autoinmune y / o inflamatoria, y / o una reacción inflamatoria aguda.

35 También se proporciona una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en el presente documento para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene cáncer, un trastorno alérgico y / o una enfermedad autoinmune y / o inflamatoria, y / o una reacción inflamatoria aguda.

40 En algunas realizaciones, las afecciones y enfermedades que pueden verse afectadas usando las entidades químicas descritas en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a: trastornos alérgicos, incluyendo pero sin limitarse a, eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (sarpullido) y alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas; enfermedades autoinmunitarias y / o inflamatorias incluyendo, pero sin limitarse a, psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo del tejido al injerto, y rechazo hiper-agudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), estados autoinmunitarios hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y la hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, miastenia gravis y similares; reacciones inflamatorias agudas incluyendo, pero sin limitarse a, quemaduras solares en la piel, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, uveítis, sinusitis, pneumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colicistitis; enfermedad renal poliquística, y cáncer incluyendo, pero sin limitarse a, linfoma de células B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), leucemia de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda, y leucemia linfocítica crónica y aguda.

55 La Syk es un conocido inhibidor de apoptosis en células B de linfoma. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogenia y a la resistencia a los fármacos de las leucemias y linfomas humanos. Por lo tanto, se proporciona además un método para promover o inducir la apoptosis en células que expresan Syk, que comprende poner en contacto la célula con al menos una entidad química descrita en el presente documento.

60 Terapia de Combinación

65 También se proporcionan entidades químicas para su uso en un tratamiento en el cual al menos una entidad química descrita en el presente documento es el único agente activo que se proporciona al paciente y se incluyen también unas situaciones en las cuales al menos una entidad química descrita en el presente documento se proporciona al paciente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

- Por lo tanto, en algunas realizaciones, las entidades químicas son para su uso en el tratamiento de cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda mediante la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de al menos una entidad química descrita en el presente documento, junto con un segundo agente activo, que pueda ser útil para tratar el cáncer, un
- 5 trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente anti-inflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser previo a, concomitante con, o después de, el tratamiento con al menos una entidad química descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, al menos una entidad química descrita en el presente documento se combina con otro agente activo en una forma de dosificación única. Los agentes terapéuticos anti-tumorales
- 10 adecuados que pueden usarse en combinación con al menos una entidad química descrita en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. También pueden usarse agentes anti-tumorales radioterapéuticos, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.
- 15 Las entidades químicas en el presente documento también pueden ser útiles como agentes quimio-sensibilizadores y, por lo tanto, pueden ser útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis.
- 20 También se proporciona en el presente documento un agente quimioterapéutico junto con al menos una entidad química descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico para su uso en aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia.
- 25 Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con las entidades químicas descritas en el presente documento incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotesina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como el anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citosinas).
- 30 En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en el presente documento se usan en combinación con Rituximab u otros agentes que funcionan agotando selectivamente las células B CD20+.
- 35 Se incluyen en el presente documento entidades químicas para su uso en un tratamiento en el cual se administra al menos una entidad química descrita en el presente documento en combinación con un agente anti-inflamatorio. Los agentes anti-inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos para COX-2, compuestos de oro, corticoesteroides, metotrexato, antagonistas receptores del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.
- 40 Los ejemplos de AINE incluyen, pero no se limitan a, ibuprofeno, naproxeno y naproxeno de sodio, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco de sodio y misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno de calcio, cetoprofeno, naburnetona de sodio, sulfasalazina, tolmetin de sodio, e hidroxicloquinona. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con un CI50 que es al menos 50 veces menor que el CI50 para COX-1) tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y / o rofecoxib.
- 45 En algunas realizaciones, el agente anti-inflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.
- 50 El agente anti-inflamatorio también puede ser un corticoesteroide. Por ejemplo, el corticoesteroide puede seleccionarse de cortisona, dexametasona, metilprednisona, prednisolona, fosfato de prednisolona de sodio y prednisona.
- 55 En algunas realizaciones, el agente terapéutico anti-inflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de oro y sodio o auranofina.
- En algunas realizaciones, el agente anti-inflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato dehidrogenasa, tal como leflunomida.
- 60 En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las cuales al menos un compuesto anti-inflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como etanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.
- 65 En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las cuales al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, tacrolimus, azatiopirina o mofetil micofenolato.

Composiciones farmacéuticas y administración

Los niveles de dosificación del orden, por ejemplo, de 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día, pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas en lo que antecede (de 0,5 mg a 7 g por paciente por día). La cantidad del principio activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración particular. Las formas de dosificación unitarias contendrán generalmente de 1 mg a 500 mg de un principio activo.

La frecuencia de la dosis también puede variar dependiendo del compuesto usado y de la enfermedad particular tratada. En algunas realizaciones, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y / o una enfermedad autoinmunitaria y / o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 a 2 veces al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente sometido a terapia.

Una forma marcada de una entidad química descrita en el presente documento puede usarse como diagnóstico para identificar y / u obtener compuestos que tienen la función de modular la actividad de una quinasa tal como se describe en el presente documento. Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden usarse adicionalmente para validar, optimizar y estandarizar bioensayos.

Por "marcado" se entiende en el presente documento que el compuesto se encuentra marcado o bien directa o bien indirectamente con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, un radioisótopo, una marca fluorescente, una enzima, anticuerpos, partículas tales como las partículas magnéticas, una marca quimio-luminiscente, o moléculas de enlace específico, etc. Las moléculas de enlace específico incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de enlace específico, el miembro complementario se encontraría marcado normalmente con una molécula que proporciona detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, tal como se señaló en lo que antecede. El marcador puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención se administran comúnmente en forma de composiciones farmacéuticas. En consecuencia, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como el principio activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes, vehículos incluyendo diluyentes y cargas inertes sólidas, diluyentes incluyendo solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, mejoradores de penetración, solubilizadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véanse, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Co., Filadelfia, PA, 17^a edición (1985); y *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, Inc., 3^a Ed. (G. S. Banker y C. T., Rhodes, Eds.).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis o bien únicas o bien múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, tal como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas por referencia, incluyendo vía rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intra-arterial, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía oral, por vía tópica, como un inhalante, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis vascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es el parenteral, en particular mediante inyección. Las formas en las cuales pueden incorporarse las nuevas composiciones de la presente invención para su administración mediante inyección incluyen suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril y vehículos farmacéuticos similares. También se usan convencionalmente soluciones acuosas en solución salina para inyección, pero se prefieren en menor medida en el contexto de la presente invención. También puede emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula deseado en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de micro-organismos puede propiciarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en un solvente apropiado con diversos otros ingredientes tal como se enumeró en lo que antecede, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de

dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de entre los enumerados en lo que antecede. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y secado por congelación que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución filtrada previamente estéril del mismo.

5 La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de acuerdo con la invención. La administración puede ser a través de una cápsula o comprimidos entéricos recubiertos, o similar. En la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio activo se diluye comúnmente por medio de un excipiente y / o se encierra dentro de un vehículo tal que
10 pueda encontrarse en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, éste puede encontrarse en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como en lo que antecede), que actúa como un vehículo, vehículo o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente:
20 agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

25 Las composiciones de la invención pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármacos de liberación controlada para la administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímero o formulaciones de matriz de polímero - fármaco. En las patentes de EE. UU. N° 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y
30 5.616.345 se proporcionan ejemplos de sistemas de liberación controlada. Otra formulación para su uso en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de suministro transdérmico ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar la infusión continua o no continua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de los parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. N°
35 5.023.252, 4.992.445 y 5.001.139. Tales parches pueden construirse para el suministro continuo, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Preferentemente, para la administración oral, cada dosis unitaria contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en el presente documento y, para la administración parenteral, preferentemente de 0,1 a
45 700 mg de un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará comúnmente por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección que va a tratarse, la vía de administración seleccionada, el compuesto administrado en la práctica y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

50 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de pre-formulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se encuentra dispersado uniformemente por toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o prepararse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada, o para protegerlas de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y para permitir que el ingrediente interno pase intacto hacia el duodeno o que se retarde su liberación. Puede usarse diversos materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se ha descrito en lo que antecede. Preferentemente, las composiciones se administran mediante la vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones preferentemente en solventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente a partir del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una mascarilla facial, o a una máquina respiradora de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o en polvo pueden administrarse, preferentemente de manera oral o nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de la manera apropiada.

Ejemplos

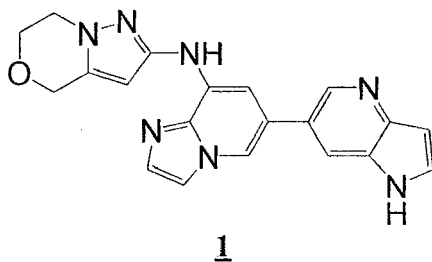
La invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

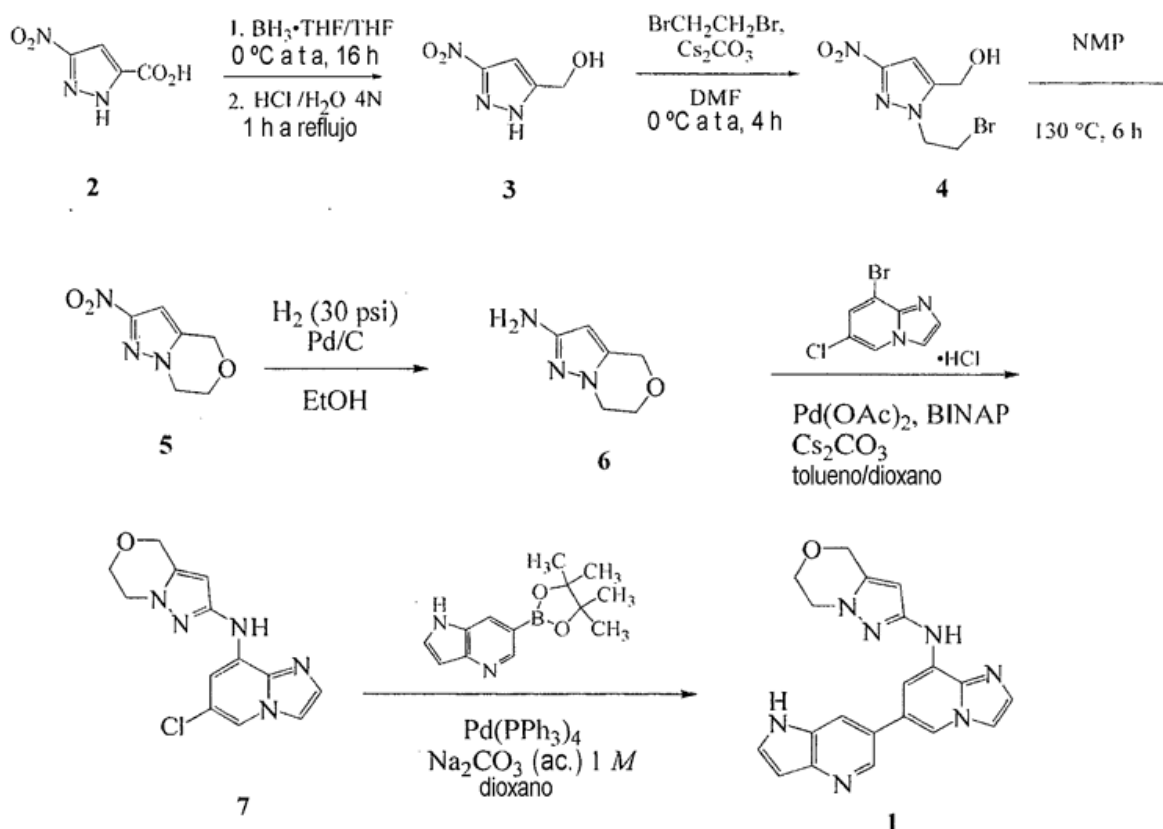
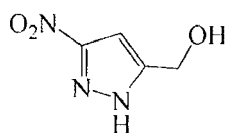
En los ejemplos en lo sucesivo, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si una abreviatura no se encuentra definida, ésta tiene el significado generalmente aceptado.

20	DME	= éter dimetílico
	DMEM	= medio de Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	Et ₂ O	= éter dietílico
25	g	= gramo
	h	= hora
	mg	= miligramo
	min	= minutos
	ml	= mililitro
	mmol	= milimoles
30	mM	= milimolar
	ng	= nanogramo
	nm	= nanómetro
	nM	= nanomolar
	PBS	= solución salina tamponada con fosfato
35	μl	= microlitro
	μM	= micromolar

EJEMPLO 1

40 **Preparación de N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}-6-{1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-amina (1)**



ESQUEMA DE REACCIÓN 2**(3-Nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (3).**

5

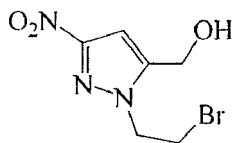
3

Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 3 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico (**2**) (28,0 g, 178 mmol) y THF (420 ml) y se enfrió hasta -5°C usando un baño de hielo / acetona. Se añadió una solución de complejo de borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmol) a una tasa que mantuvo la temperatura interna de la reacción por debajo de 5°C . Después de que la adición se hubiera completado, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5°C usando un baño de hielo / acetona, agua (70 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó a la temperatura de refluxo durante 1 h con el fin de destruir el complejo de borano con pirazol. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio, el agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (**3**) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,90 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,58 (t, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 4,53 (d, 2 H, $J = 5,1$ Hz); EM (ESI+) m/z 144,0 (M + H).

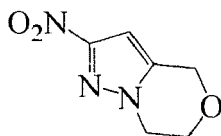
10

15

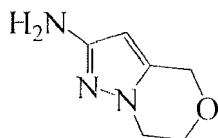
20

(1-(2-Bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (4).**4**

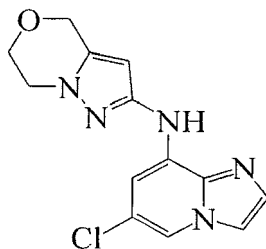
- 5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l equipado con un agitador mecánico y un termostato se purgó con nitrógeno y se cargó con **3** (25,0 g, 175 mmol), DMF (250 ml) y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmol) se calentó a 104 °C durante 5 min. La mezcla de reacción a continuación se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo / acetona y se añadió dibromoetano (329 g, 1,75 mol) en porciones (sin exoterma). La reacción se agitó a 0 °C durante 1, a continuación a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añadió lentamente una solución de KH₂PO₄ (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y el agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar **(4)** en bruto en forma de un aceite de color naranja: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (s, 1 H), 4,82 (d, 2 H, *J* = 5,4 Hz), 4,66 (t, 2 H, *J* = 6,3 Hz), 3,83 (t, 2 H, *J* = 6,3 Hz); EM (ESI+) *m/z* 249,9 (M + H). Este material se usó en la siguiente etapa directamente.

Preparación de 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (5).**5**

- 20 Una solución de (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (**4**) (650 mg, 2,60 mmol) en *N*-metilpirrolidina (1,5 ml) se agitó a 130 °C durante 6 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml), a continuación salmuera (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 3 : 97 de metanol / cloruro de metileno) para dar 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (**5**) en forma de un sólido de color blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,87 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,24 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,13 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H).

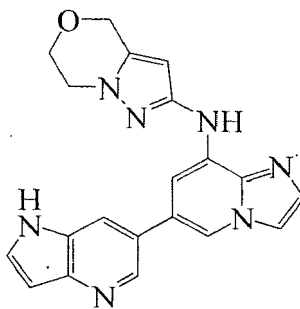
Preparación de 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (6).**6**

- 35 Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 2-nitro-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazina (**5**) (250 mg, 1,48 mmol), etanol (100 ml), y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 50 mg de peso en seco). La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 207 kPa (30 psi) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de Celite 521 y la torta de filtro se lavó con metanol (75 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina (**6**) en forma de un aceite de color amarillo claro: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,26 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,79 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H).

Preparación de *N*-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (**7**).

7

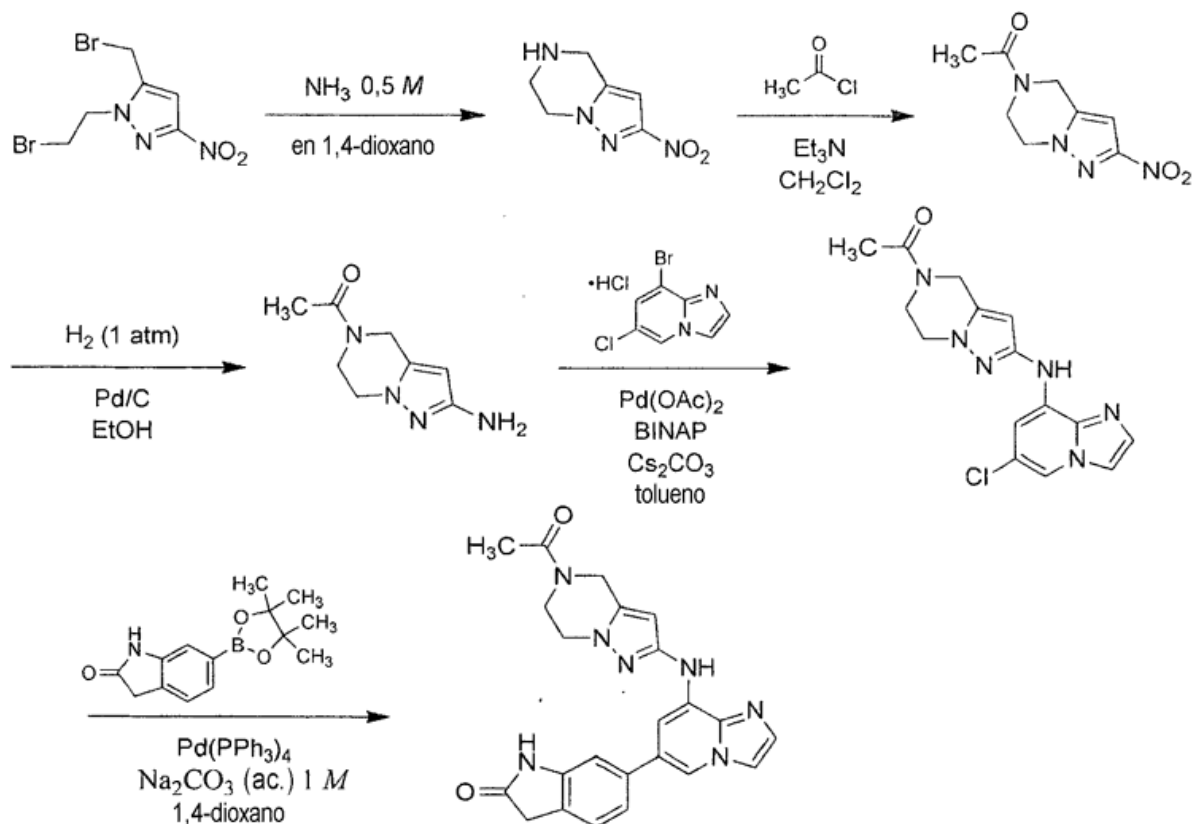
- 5 Una mezcla de 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (**6**) (150 mg, 1,08 mmol), sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina (241 mg, 0,899 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (112 mg, 0,180 mmol) y carbonato de cesio (731 mg, 2,24 mmol) en tolueno (6 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (22 mg, 0,098 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 3 : 97 de metanol / cloruro de metileno) para dar *N*-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (**7**) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,49 (m, 2 H), 7,47 (s a, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,15 - 4,14 (m, 4 H); ESI EM *m/z* 290,1 [M + H]⁺.

Preparación de *N*-(6-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (**1**).

1

- 20 Una mezcla de *N*-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (**7**) (67 mg, 0,23 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (85 mg, 0,35 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (0,5 ml) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min.
- 25 A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (40 mg, 0,035 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 145 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno (75 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno), a continuación trituración con acetonitrilo, seguido de trituración con acetato de etilo para dar *N*-(6-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (**1**) en forma de un sólido de color amarillo claro: p. f. 192 - 195 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (s a, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,95 - 7,93 (m, 2 H), 7,70 (t, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 6,60 (s a, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,07 - 4,04 (m, 4 H); ESI EM *m/z* 372,0 [M + H]⁺; HPLC, 3,56 min, > 99 % (AUC).

EJEMPLO 2



5 Preparación de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina.

Una solución de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (2,00 g, 6,39 mmol) y amoníaco 0,5 M en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó, en un recipiente sellado, a 50 °C durante 20 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 19 : 1 de cloruro de metileno / metanol) para dar 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina en forma de un sólido de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ d 6,79 (s, 1 H), 4,06 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,15 (t, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 2,78 (s a, 1 H).

Preparación de 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H)-il)etanona.

Una solución de 2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (360 mg, 2,14 mmol) y trietilamina (650 mg, 6,42 mmol) en cloruro de metileno (16 ml) se trató gota a gota con cloruro de acetilo (202 mg, 2,57 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 49 : 1 de cloruro de metileno / metanol) para dar 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H)-il)etanona en forma de un sólido de color blanco: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,95 - 6,92 (m, 1 H), 4,81 - 4,72 (m, 2 H), 4,32 - 4,17 (m, 2 H), 4,00 - 3,96 (m, 2 H), 2,14 - 2,10 (m, 3 H).

Preparación de 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H)-il)etanona.

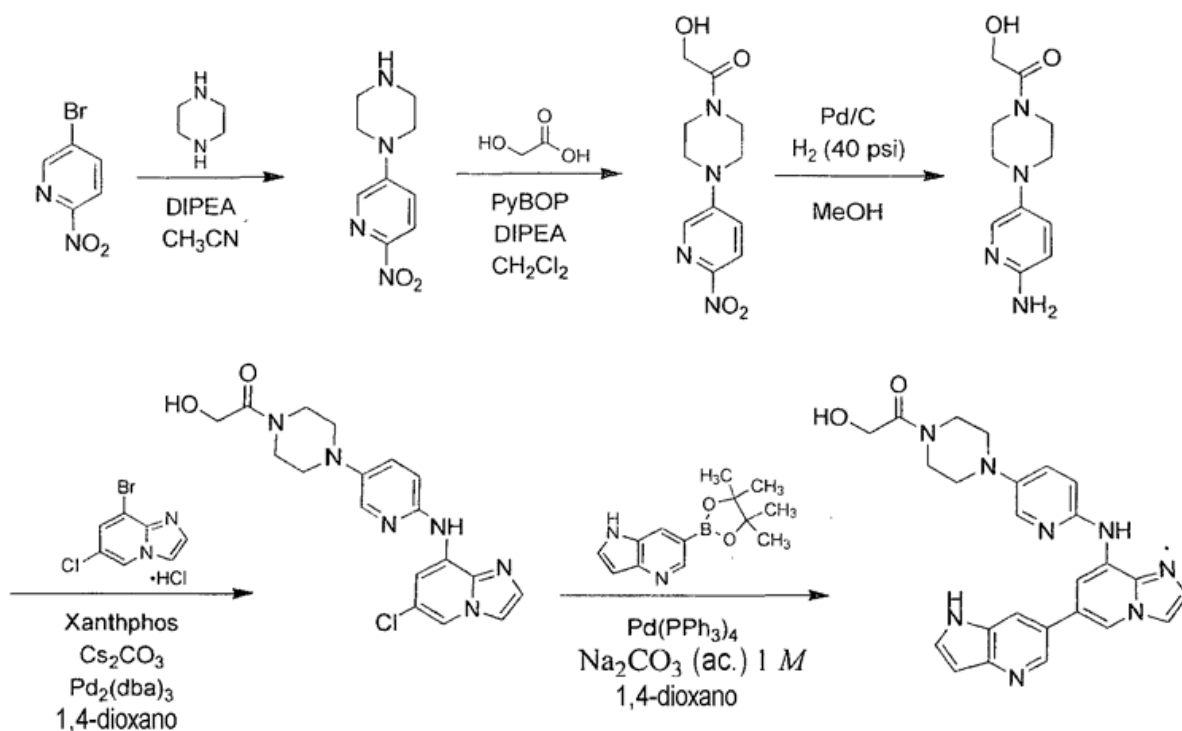
Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(2-nitro-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H)-il)etanona (200 mg, 0,952 mmol), etanol (20 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 80 mg de peso en seco). El matraz se roció con nitrógeno, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 1 atm (globo) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el gas hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en el matraz. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H)-il)etanona en forma de una espuma de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5,28 - 5,26 (m, 1 H), 4,58 - 4,51 (m, 4 H), 3,86 - 3,73 (m, 4 H), 2,09 - 2,05 (m, 3 H).

Preparación de 1-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H-il)etanona.

Una mezcla de 1-(2-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H-il)etanona (167 mg, 0,927 mmol), sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina (207 mg, 0,773 mmol) y carbonato de cesio (630 mg, 1,93 mmol) en tolueno (4 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadieron acetato de paladio (II) (17 mg, 0,076 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (96 mg, 0,154 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (20 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (80 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 19 : 1 de cloruro de metileno / metanol) para dar 1-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H-il)etanona en forma de una espuma de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,17 - 9,12 (m, 1 H), 8,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,75 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 6,07 - 6,03 (m, 1 H), 4,74 - 4,64 (m, 2 H), 4,15 - 4,01 (m, 2 H), 3,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,14 - 2,09 (m, 3 H); ESI EM m/z 331,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación de 6-(8-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona.

Una mezcla de 1-(2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H-il)etanona (89 mg, 0,27 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (90 mg, 0,35 mmol) en carbonato de sodio acuoso 1 M (0,54 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min. A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (62 mg, 0,054 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 3 : 7 de metanol / cloruro de metileno (100 ml). El filtrado se lavó con agua (20 ml), a continuación salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 19 : 1 de cloruro de metileno / metanol) para dar 6-(8-(5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona como un sólido de color naranja-pardo: p. f. 161 - 165 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 107 °C) δ 10,09 (s, 1 H), 8,15 - 8,14 (m, 2 H), 7,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,17 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,10 (s, 3 H); ESI EM m/z 428,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 4,06 min, > 99 % (AUC).

EJEMPLO 3

Preparación de 1-(6-nitropiridin-3-il)piperazina.

Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (3,00 g, 14,8 mmol) y piperazina (12,7 g, 147 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), a continuación salmuera (25 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, heptano a acetato de etilo) para dar 1-(6-nitropiridin-3-il)piperazina en forma de un sólido de color amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 8,13 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 3,40 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 2,82 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), NH (1 H, no observado).

Preparación de 2-hidroxi-1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona.

Una mezcla de 1-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (1,00 g, 4,80 mmol), ácido 2-hidroxiacético (438 mg, 5,76 mmol), *N,N*-disopropiletilamina (1,24 g, 9,56 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (2,18 g, 4,19 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-hidroxi-1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona en forma de un sólido de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,63 - 3,56 (m, 8 H); ESI EM *m/z* 267,1 [M + H]⁺.

Preparación de 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 2-hidroxi-1-(4-(6-nitropiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona impura (1,56 g, 4,80 mmol supuestos), metanol (50 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 156 mg de peso en seco). La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo, el gas hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,58 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,11 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,58 (m, 2 H), 3,46 - 3,45 (m, 2 H), 2,91 - 2,90 (m, 4 H).

Preparación de 1-(4-(6-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

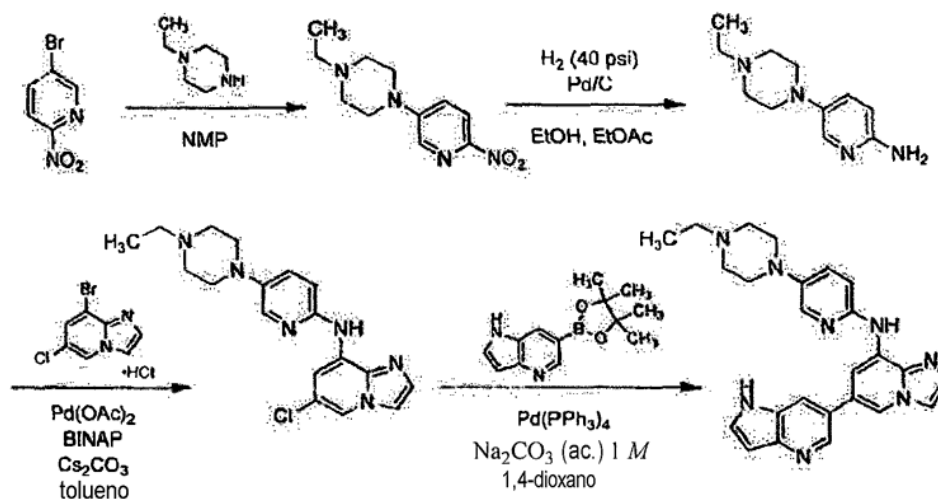
Una mezcla de sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina (997 mg, 3,72 mmol), 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona impura (1,10 g, 4,66 mmol supuestos), carbonato de cesio (3,64 g, 11,2 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (431 mg, 0,745 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min. A continuación se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (340 mg, 0,371 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua (100 ml), a continuación salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno), a continuación cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 10 : 20 de metanol / acetato de etilo / cloruro de metileno) para dar 1-(4-(6-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona en forma de un sólido: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (s, 1 H), 8,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,62 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,14 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,63 - 3,62 (m, 2 H), 3,52 - 3,51 (m, 2 H), 3,11 - 3,10 (m, 4 H).

Preparación de 1-(4-(6-(6-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona.

Una mezcla de 1-(4-(6-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona (250 mg, 0,646 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (221 mg, 0,904 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (1,9 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min. A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (75 mg, 0,065 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 45 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno (75 ml) y se lavó con agua (75 ml), a continuación salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno), a continuación trituración con acetonitrilo (10 ml) para dar 1-(4-(6-(6-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-hidroxietanona en forma de un sólido de color blanquecino: p. f. 218 - 220 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,42 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,63 - 8,61 (m, 2 H),

8,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,99 - 7,96 (m, 3 H), 7,71 (t, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,47 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,61 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,63 - 3,61 (m, 2 H), 3,51 - 3,49 (m, 2 H), 3,10 - 3,08 (m, 4 H); ESI EM m/z 469,4 $[M + H]^+$; HPLC, 3,28 min, 95,9 % (AUC).

5 EJEMPLO 4



Preparación de 1-etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina.

10

Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (1,02 g, 5,02 mmol) y 1-etilpiperazina (1,71 g, 15,0 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidiona (5 ml) se agitó a 120 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, 1 : 49 de metanol / cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno) para dar 1-etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina en forma de un sólido de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 3,50 - 3,46 (m, 4 H), 2,50 - 2,38 (m, 4 H, combinado con el pico de DMSO), 2,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

15

20

Preparación de 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-amina.

Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 1-etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (1,13 g, 4,78 mmol), etanol (60 ml), acetato de etilo (120 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 480 mg de peso en seco). La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo, el gas hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con etanol (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 6,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 2,93 - 2,91 (m, 4 H), 2,50 - 2,49 (m, 4 H, combinado con el pico de DMSO), 2,37 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

25

30

Preparación de 6-cloro-*N*-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina.

35

Una mezcla de 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-amina impura (1,00 g, 4,85 mmol supuestos), sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina (1,30 g, 4,85 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (634 mg, 1,02 mmol) y carbonato de cesio (4,90 g, 15,0 mmol) en tolueno (50 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (120 mg, 0,491 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, 1 : 19 de metanol / cloruro de metileno a 1 : 6 de metanol / cloruro de metileno) para dar 6-cloro-*N*-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina como un sólido de color amarillo-verde: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (s, 1 H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,99 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,11 - 3,10 (m, 4 H), 2,50 - 2,49 (m, 4 H, combinado con el pico de DMSO), 2,38 - 2,37 (m, 2 H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

40

45

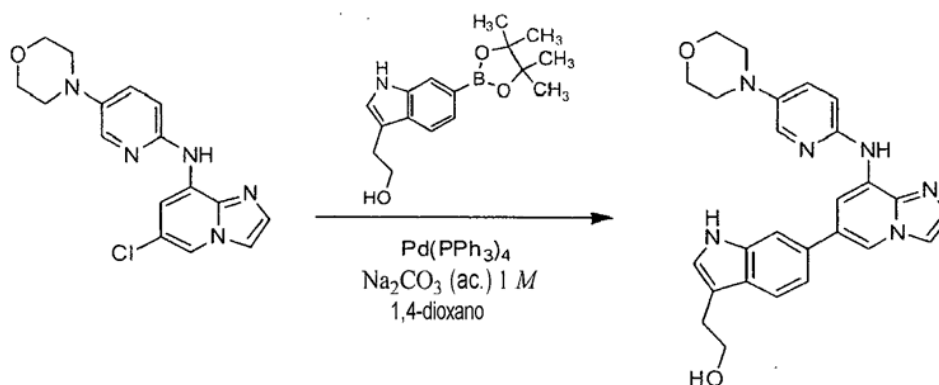
Preparación de *N*-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina.

5 Una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina (357 mg, 1,00 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (244 mg, 1,00 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (1,8 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 15 min.

10 A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (230 mg, 0,194 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 40 min. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (20 ml). La fase orgánica se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, 1 : 49 de metanol / cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno), a continuación trituración con acetonitrilo para dar *N*-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1-*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina como un sólido de color gris claro: p. f. 227 - 230 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 11,41 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,97 - 7,96 (m, 3 H), 7,71 - 7,70 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 3,10 - 3,08 (m, 4 H), 2,38 - 2,36 (m, 2 H), 1,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), CH₂ (4 H, no observado); ESI EM *m/z* 439,6 [M + H]⁺; HPLC, 3,06 min, > 99 % (AUC).

EJEMPLO 5

20

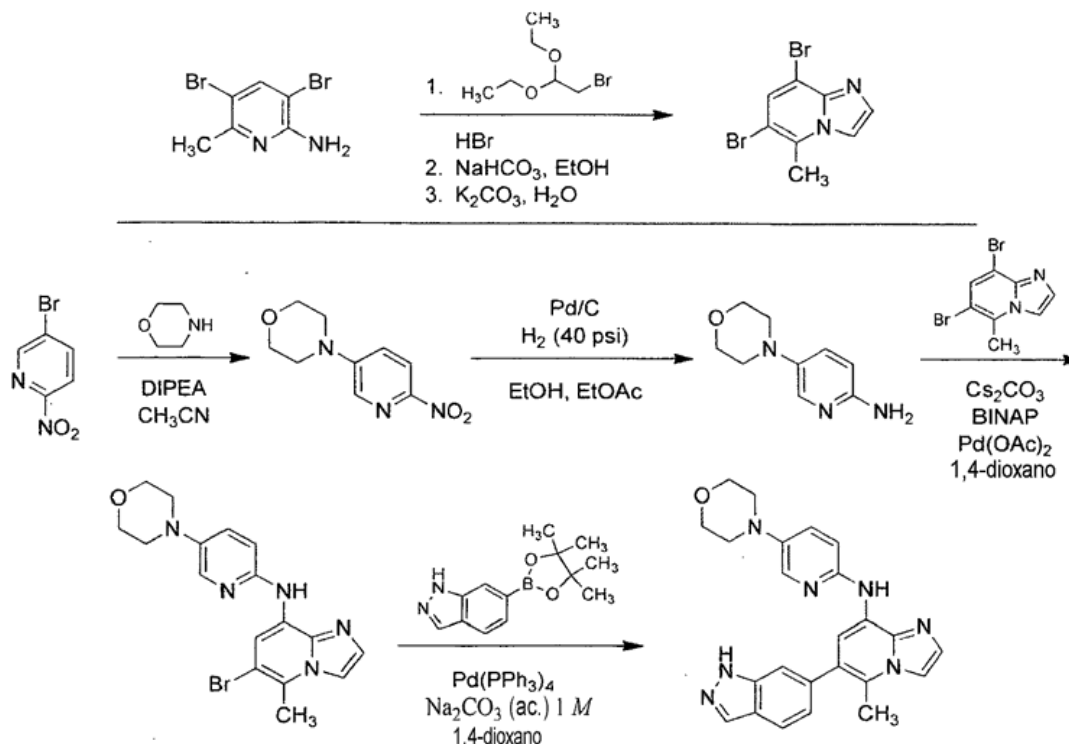
**Preparación de 2-(6-(8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-1-*H*-indol-3-il)etanol.**

25 Una mezcla de 6-cloro-*N*-(5-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina (231 mg, 0,700 mmol) y 2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-*H*-indol-3-il)etanol (220 mg, 0,766 mmol) en carbonato de sodio acuoso 1 M (0,8 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min.

30 A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (97 mg, 0,084 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 35 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre una mezcla de 5 : 1 de cloruro de metileno / metanol (120 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de 4 : 1 de cloruro de metileno / metanol (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, 19 : 1 de cloruro de metileno / metanol), a continuación trituración con acetonitrilo para dar 2-(6-(8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-1-*H*-indol-3-il)etanol como un sólido de color pardo claro: p. f. 159 - 161 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) d 10,93 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,62 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,97 - 7,95 (m, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (s, 2 H), 7,44 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 3,69 - 3,67 (m, 2 H), 3,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 2,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H); ESI EM *m/z* 455,3 [M + H]⁺; HPLC, 4,29 min, > 99 % (AUC).

40

EJEMPLO 6



5 Preparación de 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]piridina.

Una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,78 g, 9,03 mmol) y ácido bromhídrico al 48 % (2 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con bicarbonato de sodio hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol (10 ml).
 10 A continuación se añadió 3,5-dibromo-6-metilpiridin-2-amina (1,50 g, 5,62 mmol) al filtrado y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 5,5 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con carbonato de potasio acuoso 0,19 M (75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, hexanos a acetato de etilo) para dar 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color naranja claro: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d 8,11 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H); ESI EM m/z 289,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparación de 4-(6-nitropiridin-3-il)morfolina.

20 Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (1,00 g, 4,93 mmol), morfolina (515 mg, 5,91 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,91 g, 14,8 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar 4-(6-nitropiridin-3-il)morfolina en forma de un sólido de color amarillo.: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d 8,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz, 1 H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 3,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H)

Preparación de 5-morfolinopiridin-2-amina.

30 Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-(6-nitropiridin-3-il)morfolina (370 mg, 1,77 mmol), etanol (80 ml), acetato de etilo (40 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 180 mg de peso en seco). La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo, el gas hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol (70 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-morfolinopiridin-2-amina en forma de un sólido de color castaño que se usó en la siguiente etapa sin purificación: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d 7,60 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,38 (s a, 2 H), 3,70 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H), 2,89 (t, $J = 4,8$ Hz, 4 H).

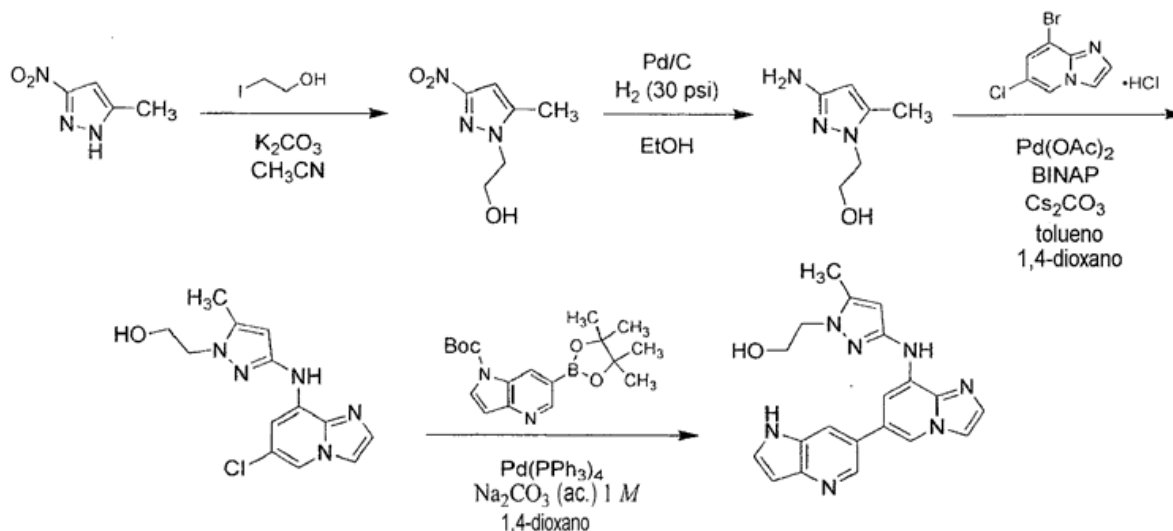
Preparación de 6-bromo-5-metil-*N*-(5-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina.

Una mezcla de 5-morfolinopiridin-2-amina impura (259 mg, 1,45 mmol supuestos), 6,8-dibromo-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (313 mg, 1,08 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (134 mg, 0,215 mmol) y carbonato de cesio (879 mg, 2,70 mmol) en tolueno (5 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (24 mg, 0,098 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno) para dar 6-bromo-5-metil-*N*-(5-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina en forma de un sólido de color blanquecino: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,99 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,75 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 3,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 2,65 (s, 3 H).

Preparación de 6-(1*H*-indazol-6-il)-5-metil-*N*-(5-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina.

Una mezcla de 6-bromo-5-metil-*N*-(5-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina (250 mg, 0,644 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (188 mg, 0,770 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (0,9 ml) en 1,4-dioxano (4 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min. A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (111 mg, 0,0960 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 135 °C durante 20 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloroformo (75 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno), a continuación trituración con acetonitrilo para dar 6-(1*H*-indazol-6-il)-5-metil-*N*-(5-morfolinopiridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina en forma de un sólido de color amarillo claro: p. f. 160 - 164 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,84 (m, 2 H), 7,65 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 1,2 Hz, 1 H), 3,71 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 3,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 2,47 (s, 3 H); ESI EM *m/z* 426,2 [M + H]⁺; HPLC, 4,12 min, > 99 % (AUC).

EJEMPLO 7



Preparación de 2-(5-metil-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etanol.

Una solución de 5-metil-3-nitro-1*H*-pirazol (500 mg, 3,93 mmol) y carbonato de potasio (1,08 g, 7,81 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se trató gota a gota con 2-yodoetanol (2,00 g, 11,6 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, heptano a 1 : 1 de acetato de etilo / heptano) para dar 2-(5-metil-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etanol en forma de un sólido de color blanco: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,82 (s, 1 H), 4,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,19 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,75 (c, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Preparación de 2-(3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol.

Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 2-(5-metil-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etanol (426 mg, 2,49 mmol), etanol (100 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 85 mg de peso

en seco). La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 207 kPa (30 psi) y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo, el hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol (75 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol como un sólido de color blanco apagado: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,18 (s, 1 H), 4,74 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,36 (s a, 2 H), 3,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,61 - 3,58 (m, 2 H), 2,10 (s, 3 H).

Preparación de 2-(3-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol.

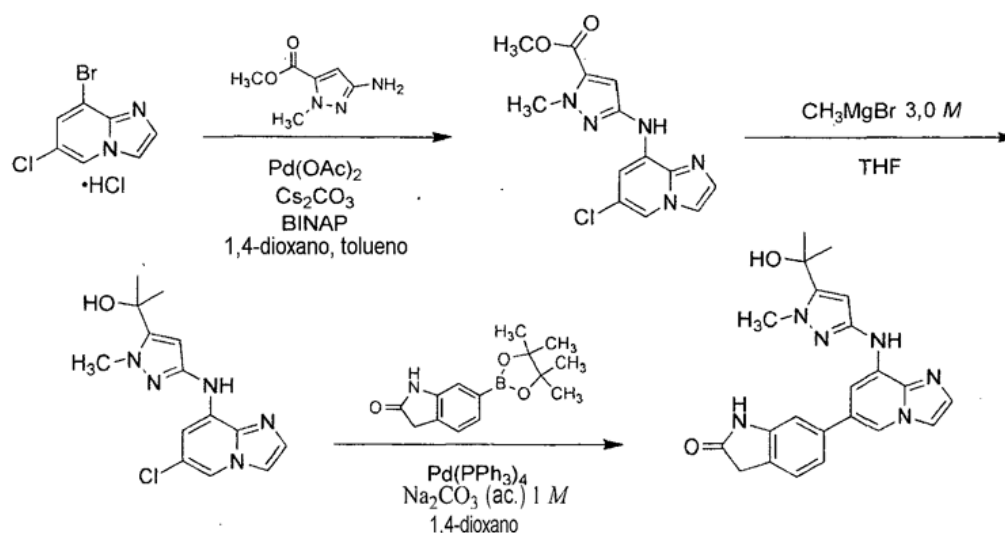
Una mezcla de 2-(3-amino-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol (345 mg, 2,44 mmol), sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina (514 mg, 1,92 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (274 mg, 0,440 mmol) y carbonato de cesio (1,43 g, 4,39 mmol) en tolueno (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (54 mg, 0,22 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno (150 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 19 de metanol / cloruro de metileno) para dar 2-(3-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol como una espuma de color verde - pardo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 3 H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,12 - 4,09 (m, 2 H), 4,06 - 4,04 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), OH (1 H, no observado); ESI EM *m/z* 292,1 [M + H]⁺.

Preparación de 2-(3-(6-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol.

Una mezcla de 2-(3-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol (210 mg, 0,720 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (297 mg, 0,863 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (0,6 ml) en 1,4-dioxano (2 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min.

A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (125 mg, 0,108 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 145 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno (75 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno), a continuación HPLC semi-preparativa (C 18, 1 : 19 acetonitrilo con TFA al 0,05 % / agua con TFA al 0,05 % a 19 : 1 de acetonitrilo con TFA al 0,05 % / agua con TEA al 0,05 % a lo largo de 25 min). Las fracciones de columna combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó adicionalmente por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno) para dar 2-(3-(6-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilamino)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)etanol en forma de un sólido de color pardo claro: p. f. 127 - 130 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,44 (s a, 1 H), 8,63 - 8,62 (m, 2 H), 8,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,95 - 7,94 (m, 1 H), 7,92 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,70 (t, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 6,60 - 6,59 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,01 - 3,98 (m, 2 H), 3,77 - 3,74 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H); ESI EM *m/z* 374,2 [M + H]⁺; HPLC, 3,36 min, > 99 % (AUC).

EJEMPLO 8



Preparación de 3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo.

Una mezcla de 3-amino-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (155 mg, 0,999 mmol), sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina (268 mg, 1,00 mmol), 2,2'-bis(difenilfosino)-1,1'-binaftaleno (135 mg, 0,216 mmol) y carbonato de cesio (997 mg, 3,05 mmol) en tolueno (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (25 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 1 de acetato de etilo / agua (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, heptano a 3 : 7 de heptano / acetato de etilo) para dar 3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,37 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H); ESI EM *m/z* 306,2 [M + H]⁺.

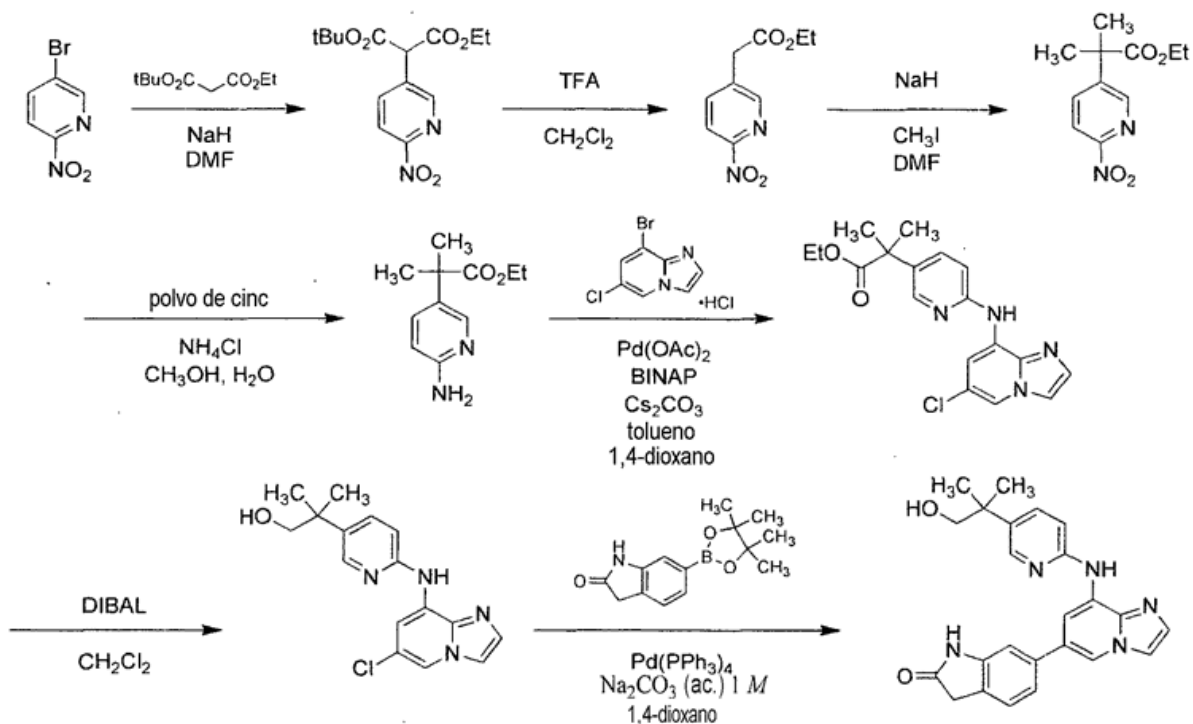
15 Preparación de 2-(3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol.

Una solución de 3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (765 mg, 2,50 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco / acetona, en una atmósfera de nitrógeno, y se trató con bromuro de metil magnesio 3,0 M (5,0 ml). Cuando la adición se hubo completado, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 0 °C, se trató con agua (2,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol en forma de un sólido: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1 H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,49 (s, 6 H); ESI EM *m/z* 306,0 [M + H]⁺.

Preparación de 6-(8-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona.

Una mezcla de 2-(3-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol (250 mg, 0,818 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (275 mg, 1,06 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (2,5 ml) en 1,4-dioxano (3 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min. A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (94 mg, 0,081 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 60 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno (150 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno), a continuación trituración con acetonitrilo, seguido de trituración con metanol para dar 6-(8-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona en forma de un sólido de color amarillo claro: p. f. 180 - 182 °C; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,54 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,53 (s, 2 H), 1,50 (s, 6 H); ESI EM *m/z* 403,1 [M + H]⁺; HPLC, 4,30 min, > 99 % (AUC).

EJEMPLO 9

5 Preparación de 2-(6-nitropiridin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo.

Una solución de malonato de *terc*-butil etilo (1,11 g, 5,90 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se trató con hidruro de sodio al 60 % dispersado en aceite mineral (565 mg, 14,1 mmol), en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añadió una solución de 5-bromo-2-nitropiridina (1,00 g, 4,93 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gota a gota, a lo largo de 10 min, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 32 h más. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), a continuación salmuera (200 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, heptano a 1 : 1 de cloruro de metileno / heptano) para dar 2-(6-nitropiridin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo en forma de un aceite de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,26 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,20 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

20 Preparación de 2-(6-nitropiridin-3-il)acetato de etilo.

Una solución de 2-(6-nitropiridin-3-il)malonato de 1-*terc*-butil 3-etilo (2,40 g, 7,73 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(6-nitropiridin-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color naranja: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H), 4,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

30 Preparación de 2-metil-2-(6-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo.

Una solución de 2-(6-nitropiridin-3-il)acetato de etilo (926 mg, 4,41 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) se enfrió a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se trató con hidruro de sodio al 60 % dispersado en aceite mineral (186 mg, 4,65 mmol) y se agitó a 0 °C durante 5 min. A continuación se añadió yodometano (683 mg, 4,81 mmol) y la reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente. Una vez que se hubo disipado el color púrpura, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con hidruro de sodio al 60 % dispersado en aceite mineral (186 mg, 4,65 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml), a continuación se agitó a 0 °C durante 5 min. Se realizó una segunda adición de yodometano (683 mg, 4,81 mmol) y la reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), a

continuación salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-metil-2-(6-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 4,12 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,61 (s, 6 H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

5

Preparación de 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de etilo.

Una mezcla de 2-metil-2-(6-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (1,03 g, 4,32 mmol), cloruro de amonio (5,75 g, 107 mmol) y polvo de cinc (2,81 g, 43,0 mmol) en una mezcla de 2 : 1 de metanol / agua (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de etilo en forma de un aceite de color naranja: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,83 (s a, 2 H), 4,04 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,44 (s, 6 H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

10

15

Preparación de 2-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropanoato de etilo.

Una mezcla de 2-(6-aminopiridin-3-il)-2-metilpropanoato de etilo (775 mg, 3,72 mmol), sal de clorhidrato de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-a]piridina (831 mg, 3,10 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (386 mg, 0,620 mmol) y carbonato de cesio (2,02 g, 6,20 mmol) en tolueno (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (76 mg, 0,34 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2,5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno (150 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, heptano a 2 : 3 de acetato de etilo / heptano) para dar 2-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropanoato de etilo impuro en forma de un sólido de color pardo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) contenía una impureza (25 %) que hizo ambigua la asignación de los picos aromáticos; ESI EM m/z 359,1 [M + H] $^+$.

20

25

30

Preparación de 2-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol.

Una solución de 2-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropanoato de etilo impuro (575 mg, 1,60 mmol supuestos) en cloruro de metileno anhidro (15 ml) se enfrió a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio 1 M en cloruro de metileno (8,0 ml, 8,0 mmol) a lo largo de 15 min. Cuando la adición se hubo completado, la reacción se calentó de forma gradual a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con cuidado con agua (20 ml) (Precaución: añádase lentamente), a continuación se añadió tartrato de potasio y sodio tetrahidrato (400 mg, 1,42 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, heptano a 4 : 1 de acetato de etilo / heptano) para dar 2-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol en forma de un sólido de color blanquecino: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,25 (s, 1 H), 8,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,32 - 8,30 (m, 2 H), 7,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,70 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 3,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 1,24 (s, 6 H); ESI EM m/z 317,8 [M + H] $^+$.

35

40

45

Preparación de 6-(8-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona.

Una mezcla de 2-(6-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)piridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol (195 mg, 0,616 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (176 mg, 0,679 mmol) y carbonato de sodio acuoso 1 M (0,5 ml) en 1,4-dioxano (2 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min.

50

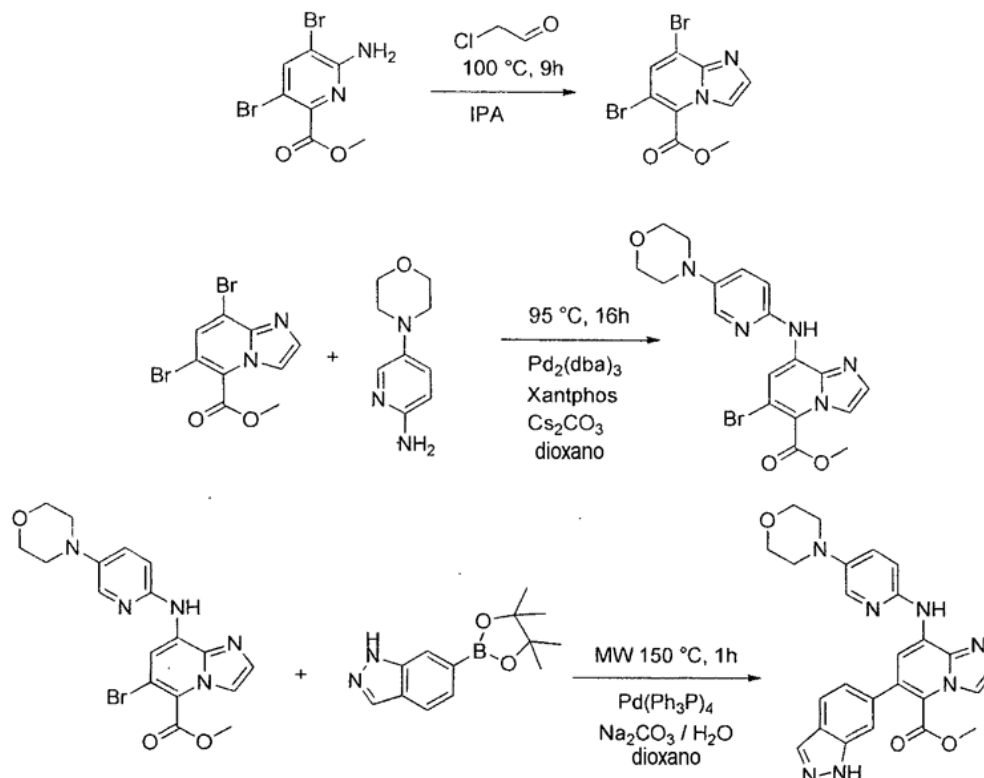
A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (107 mg, 0,0925 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 145 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 4 de metanol / cloruro de metileno (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 19 de metanol / cloruro de metileno), a continuación trituración con metanol para dar 6-(8-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona como un sólido de color rosa claro - naranja: p. f. 260 - 266 °C desc; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,65 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,36 - 7,32 (m, 2 H), 7,23 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 4,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,54 (s, 2 H), 3,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,24 (s, 6 H); ESI EM m/z 414,4 [M + H] $^+$; HPLC, 4,07 min, > 99 % (AUC).

55

60

65

EJEMPLO 10

5 **6,8-Dibromoimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo.**

Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con 6-amino-3,5-dibromopicolinato de metilo 1 (8,6 g, 0,0277 mol), 2-cloroacetaldehído (19,93 ml, 0,139 mol, 45 % en p / p en agua) e isopropanol (100 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 9 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino.

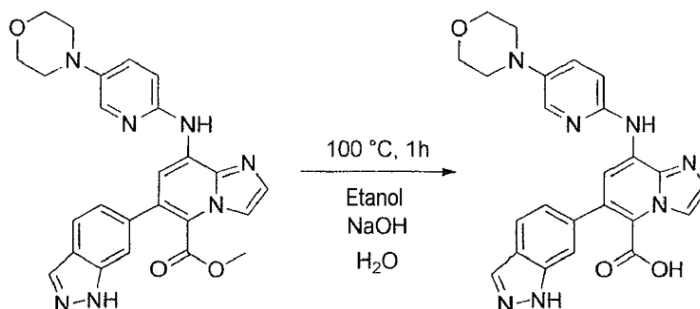
15 **6-Bromo-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo.**

Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo (1,86 g, 0,0055 mol), 5-morfolinopiridin-2-amina (1,0 g, 0,0055 mol), Pd₂(dba)₃ (0,25 g, 0,00027 mol), Xantphos (0,318, 0,00055 mol), Cs₂CO₃ (3,58 g, 0,011 mol), y dioxano 100 ml. La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar 6-bromo-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido.

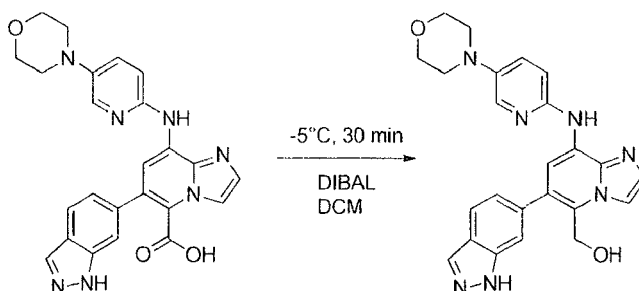
25 **6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo.**

Un micro tubo de 2 - 5 ml se cargó con 6-bromo-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo (0,3 g, 0,00069 mol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,2 g, 0,00083 mol), Pd₂(dba)₃ (0,04 g, 0,000035 mol), Na₂CO₃ / H₂O (1,6 ml, 0,0016 mol) y 4,5 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 150 °C durante 1 h en microondas Biotage. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino. Exploración EM (ESI+) m / z : 470,3 (M + H).

EJEMPLO 11

5 **Ácido 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico.**

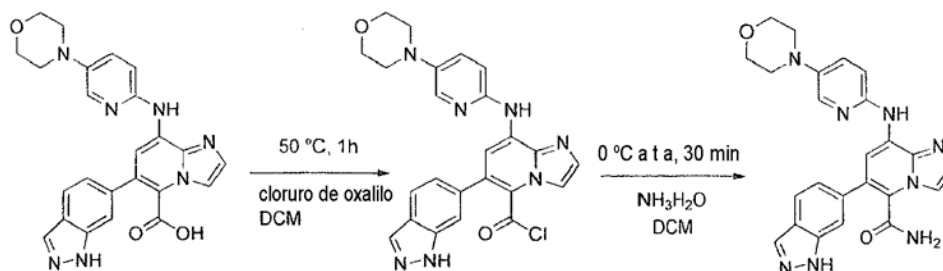
Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,00032 mol), etanol (20 ml) y NaOH 1 M (3,2 ml, 0,0032 mol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se acidificó a pH 3 con HCl 1 N, se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar ácido 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico en forma de un sólido. Exploración EM (ESI+) m / z : 456,2 (M + H).

15 **EJEMPLO 12**20 **(6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)metanol 9.**

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (0,15 g, 0,00032 mol) y diclorometano (30 ml). La solución se enfrió a -5 °C, se añadió DIBAL (1,3 ml, 0,00128 mol, 1 M en diclorometano) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se agitó a -5 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (1 ml) y se añadió tartrato de Na / K sat. acuoso (15 ml), se agitó a TA durante 30 min, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar (6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)metanol en forma de un sólido de color blanquecino. Exploración EM (ESI+) m / z : 442,3 (M + H).

30

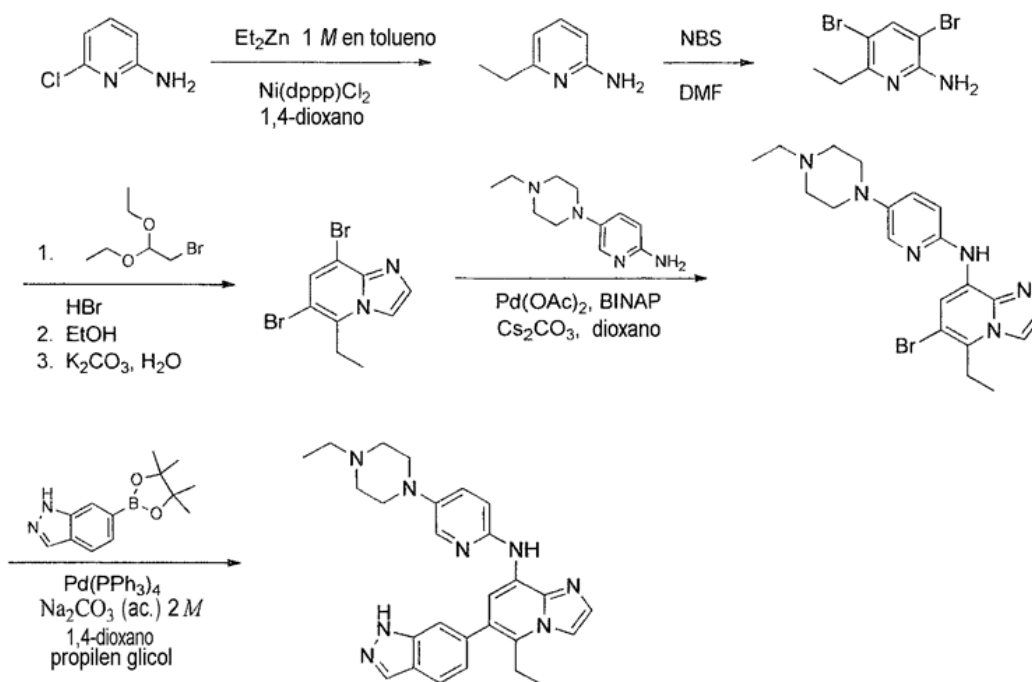
EJEMPLO 13



35

6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxamida.

Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con ácido 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico (0,18 g, 0,0004 mol), diclorometano (80 ml), cloruro de oxalilo (2,4 ml, 0,0048 mol, 2 M en diclorometano), y 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Después de este tiempo, el disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar cloruro de 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carbonilo en forma de un sólido, que se disolvió en diclorometano (50 ml), se añadió NH₃H₂O (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después de este tiempo, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró mediante un evaporador rotatorio para dar 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxamida en forma de un sólido. Exploración EM (ESI+) m / z : 455,2 (M + H).

EJEMPLO 14

15

Preparación de 6-etilpiridin-2-amina.

Una mezcla de 6-cloro-2-aminopiridina (15,0 g, 116 mmol) y cloruro de [1,3-bis(difenilfosino)propano]níquel (II) (5,70 g, 10,5 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (450 ml) se trató con una solución 1,1 M de dietilcinc en tolueno (225 ml) y la reacción se agitó, en una atmósfera de nitrógeno, a reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con metanol (200 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó en salmuera (500 l) y se extrajo con una mezcla de 9 : 1 de cloruro de metileno / metanol (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-etilpiridin-2-amina como un gel de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) d 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,41 (s a, 2 H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

Preparación de 3,5-dibromo-6-etilpiridin-2-amina.

A una mezcla de 6-etilpiridin-2-amina (2,00 g, 16,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 10 °C se añadió *N*-bromosuccinimida (5,80 g, 32,6 mmol) en porciones durante un periodo de 15 min y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, hexano a acetato de etilo) para dar 3,5-dibromo-6-etilpiridin-2-amina en forma de un sólido cristalino de color amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) d 7,37 (s, 1 H), 4,85 (s a, 2 H), 2,76 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

40

Preparación de 6,8-dibromo-5-etilimidazo[1,2-a]piridina.

Una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (9,58 ml, 63,7 mmol) y ácido bromhídrico acuoso al 48 % (4,0 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con bicarbonato de sodio (3,50 g, 41,6 mmol) hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con etanol (180 ml). A continuación se añadió 3,5-dibromo-6-etilpiridin-2-amina (17,9 g, 63,9 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 10 ml. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con etanol frío (40 ml). La torta de filtro se recogió en agua (250 ml) y la mezcla se ajustó a pH ~ 8 con carbonato de potasio. La suspensión se filtró y la torta de filtro se secó a un peso constante al vacío para dar 6,8-dibromo-5-etilimidazo[1,2-a]piridina en forma de un sólido de color pardo claro: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 3,15 (c, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

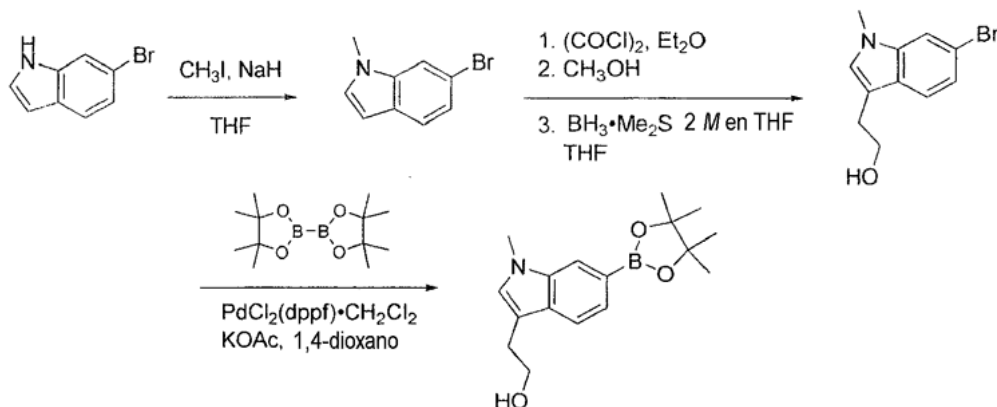
Preparación de 6-bromo-5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.

Una mezcla de 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (3,30 g, 16,0 mmol), 6,8-dibromo-5-etilimidazo[1,2-a]piridina (5,00 g, 16,4 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (2,14 g, 3,44 mmol) y carbonato de cesio (16,4 g, 50,5 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 10 min. A continuación se añadió acetato de paladio (II) (368 mg, 1,51 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (200 ml) y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía (sílice, gradiente, 1 : 24 de metanol / cloruro de metileno a 2 : 23 de metanol / cloruro de metileno) para dar 6-bromo-5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina en forma de un sólido de color pardo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) d 8,40 (s, 1 H), 8,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,54 (s, 2 H), 7,28 - 7,25 (m, 1 H), 6,84 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,18 - 3,13 (m, 4 H), 3,10 (c, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,64 - 2,60 (m, 4 H), 2,49 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Preparación de 5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina.

Una mezcla de 6-bromo-5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina (600 mg, 1,40 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (580 mg, 2,38 mmol) en carbonato de sodio acuoso 2 M (1,8 ml), propilenglicol (0,2 ml) y 1,4-dioxano (12 ml) se roció con argón a la vez que se agitaba durante 30 min.

A continuación se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (242 mg, 0,210 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 145 °C durante 20 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol (15 ml). La fase orgánica se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 19 : 1 de cloruro de metileno / metanol), a continuación trituración con hexanos para dar 5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina en forma de un sólido de color pardo: p. f. 216,6 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d 13,12 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,85 - 7,80 (m, 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,37 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,02 - 3,01 (m, 4 H), 2,82 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H); CH_2 (m, 6 H, no observado); MM EM m/z 467,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC, 11,1 min, 98,4 % (AUC).

EJEMPLO 15

50

Preparación de 6-bromo-1-metil-1*H*-indol.

5 A una suspensión agitada de hidruro de sodio al 60 % (4,88 g, 122 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió 6-bromoindol (15,0 g, 76,5 mmol) en porciones, seguido de yoduro de metilo (11,9 g, 83,8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron de forma secuencial con agua, a continuación salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-bromo-1-metil-1*H*-indol como un sólido de color rojo pálido: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (m, 2 H), 7,22 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H).

Preparación de 2-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanol.

15 A una solución de 6-bromo-1-metil-1*H*-indol (18,0 g, 85,6 mmol) en éter dietílico (180 ml) a 0 °C, se añadió cloruro de oxalilo (13,1 g, 103 mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió metanol (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente adicionalmente durante 24 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (20 ml), a continuación éter dietílico frío (20 ml). La torta de filtro se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

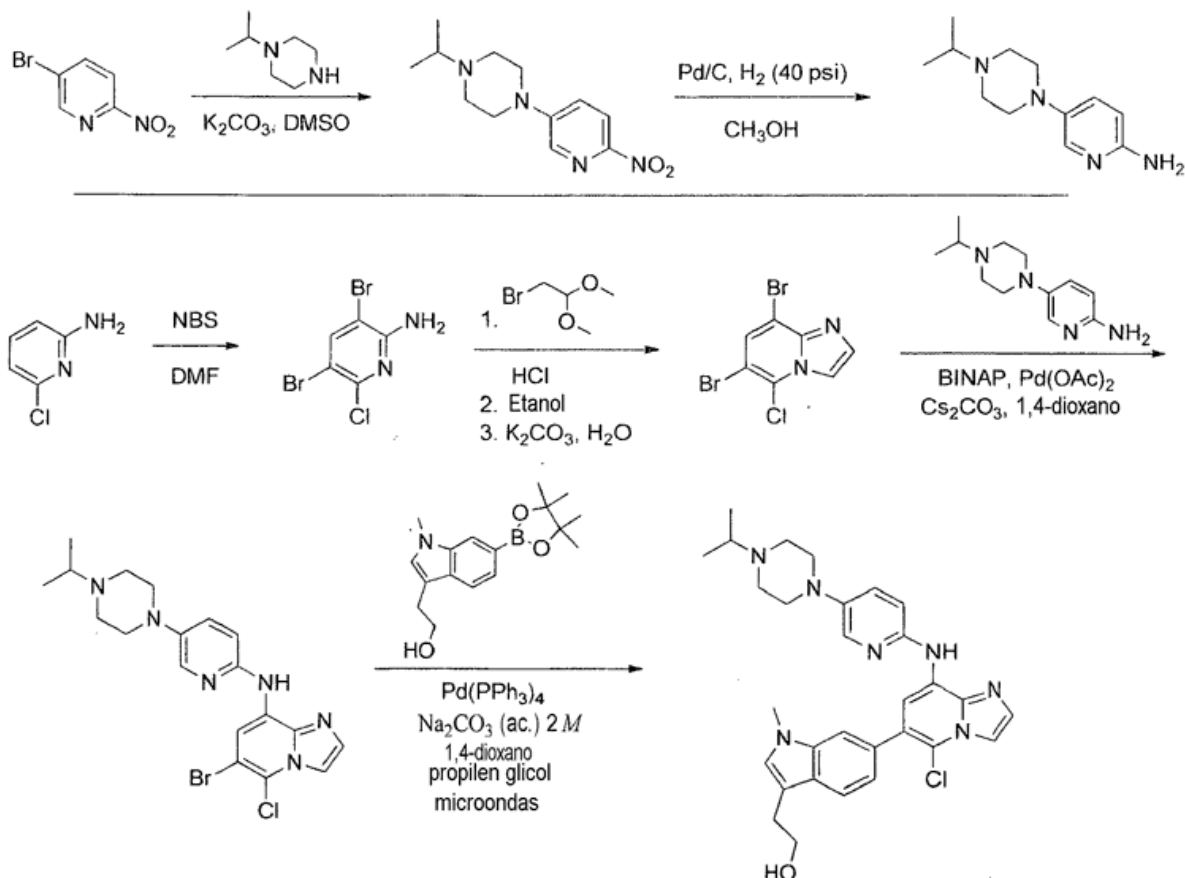
25 Una suspensión de 2-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (18,0 g, 60,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se trató con complejo de dimetilsulfuro - borano 2 M en tetrahidrofurano (121 ml) y se agitó a reflujo durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron de forma secuencial con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanol en forma de un sólido de color blanco: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 3,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

Preparación de 2-(1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)etanol.

35 Una mezcla de 2-(6-bromo-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanol (13,0 g, 51,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (16,8 g, 66,1 mmol) y acetato de potasio (14,9 g, 152 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 20 min. A continuación se añadió producto de adición de cloruro de metileno de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (9,17 g, 12,5 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente, hexanos a 7 : 13 de acetato de etilo / hexanos) para dar 2-(1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)etanol en forma de un sólido de color pardo: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (s, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 4,64 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,64 - 3,59 (m, 2 H), 2,83 - 2,80 (m, 2 H), 1,30 (s, 12 H).

45

EJEMPLO 16



5 Preparación de 1-isopropil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina.

Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (18,0 g, 88,7 mmol), *N*-isopropilpiperazina (17,1 g, 133 mmol) y carbonato de potasio (36,9 g, 267 mol) en dimetilsulfóxido (200 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml), se agitó durante 15 min, a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se secó al vacío a un peso constante para dar 1-isopropil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina en forma de un sólido de color amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1 H), 3,46 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 2,78 - 2,74 (m, 1 H), 2,69 (t, *J* = 5,2 Hz, 4 H), 1,09 (d, *J* = 10,8 Hz, 6 H).

15 Preparación de 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-amina.

Una botella de hidrogenación Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con 1-isopropil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (14,0 g, 55,9 mmol), metanol (140 ml) y paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 4,67 g de peso en seco). La botella se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 276 kPa (40 psi) y se agitó durante 5 h a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo, el gas hidrógeno se evacuó y se cargó nitrógeno en la botella. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con metanol (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,06 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,69 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 1,09 (d, *J* = 10,4 Hz, 6 H), NH₂ (m, 2 H, no observado).

30 Preparación de 3,5-dibromo-6-cloropiridin-2-amina.

A una solución agitada de 6-cloropiridin-2-amina (50,0 g, 388 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (500 ml) a 0 °C, se añadió *N*-bromosuccinimida (175 g, 972 mmol) en porciones durante lo cual se observó una exoterma. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (2,0 l) y la suspensión resultante se filtró. La torta de filtro se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se secó al

vacío a un peso constante para dar 3,5-dibromo-6-cloropiridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1 H), 6,88 (s a, 2 H); MM EM m/z 286,8 $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+$.

Preparación de 6,8-dibromo-5-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina.

5 Una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (117 ml, 782 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (71,0 ml) se agitó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con bicarbonato de sodio (65,7 g, 782 mmol) hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con etanol (600 ml). A continuación se añadió 3,5-dibromo-6-cloropiridin-2-amina (112 g, 391 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (500 ml) y se trató con carbonato de potasio (108 g, 782 mmol). Los sólidos precipitados se filtraron, se disolvieron en cloruro de metileno y se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6,8-dibromo-5-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina en forma de un sólido de color pardo: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H); MM EM m/z 310,8 $[\text{M} + 2 + \text{H}]^+$.

Preparación de 6-bromo-5-cloro-*N*-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina.

20 Una mezcla de 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-amina (1,42 g, 6,44 mmol), 6,8-dibromo-5-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina (2,00 g, 6,44 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (850 mg, 1,37 mmol) y carbonato de cesio (6,50 g, 19,9 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se purgó con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 25 min. Se añadió acetato de paladio (II) (140 mg, 0,572 mmol) y la reacción se purgó con argón durante 5 min más, a continuación se agitó a reflujo durante 36 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con una mezcla de 1 : 9 de metanol / cloruro de metileno. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente, 1 : 49 de metanol / cloruro de metileno a 1 : 24 de metanol / cloruro de metileno) para dar 6-bromo-5-cloro-*N*-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina en forma de un sólido de color pardo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1 H), 8,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,31 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,20 - 3,18 (m, 4 H), 2,79 - 2,72 (m, 5 H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H).

Preparación de 2-(6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanol.

35 Una mezcla de 2-(1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol-3-il)etanol (570 mg, 1,89 mmol), 6-bromo-5-cloro-*N*-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina (500 mg, 1,11 mmol), propilenglicol (0,1 ml) y carbonato de sodio acuoso 2 M (1,6 ml) en 1,4-dioxano (15,0 ml) se roció con nitrógeno a la vez que se agitaba durante 5 min. A continuación se añadió tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (256 mg, 0,222 mmol) y la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 145 °C durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con una mezcla de 1 : 1 de metanol / cloruro de metileno (20 ml). La fase orgánica se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente, cloruro de metileno a 1 : 24 de metanol / cloruro de metileno) para dar 2-(6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-1-metil-1*H*-indol-3-il)etanol en forma de un sólido de color blanquecino: p. f. 181,1 °C; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,89 - 7,88 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,68 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,70 - 3,65 (m, 2 H), 3,09 - 3,08 (m, 4 H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,72 - 2,67 (m, 5 H), 1,11 - 1,06 (m, 6 H); MM EM m/z 544,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC 12,14 min, 97,0 % (AUC).

50 EJEMPLO 17

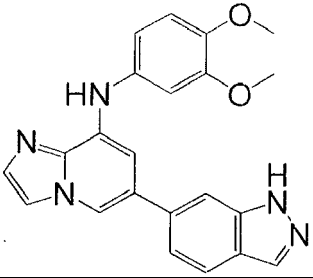
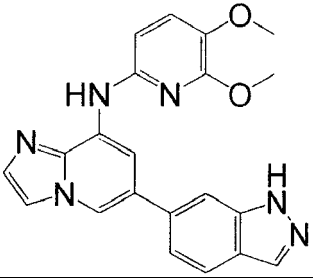
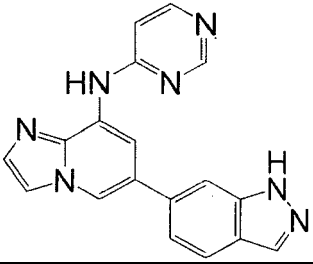
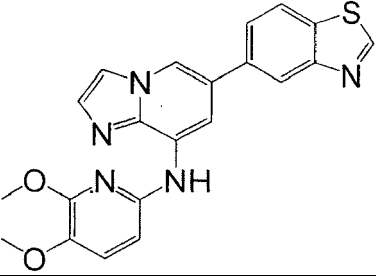
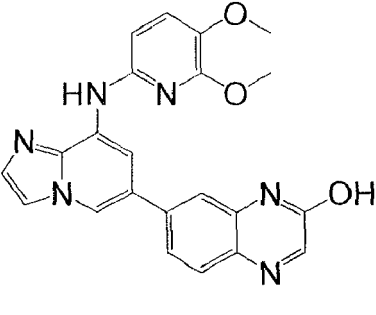
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en lo que antecede. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica reconocerán cuándo deben variarse los materiales de partida o las condiciones de reacción para obtener el compuesto deseado.

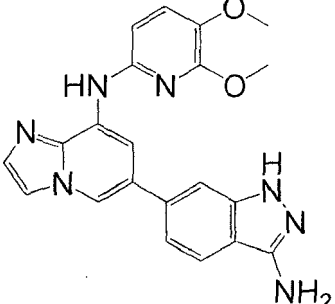
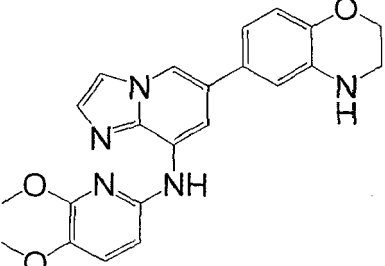
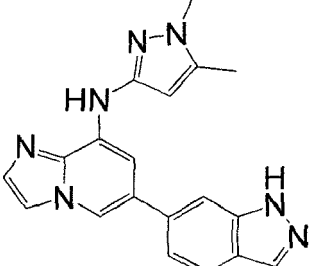
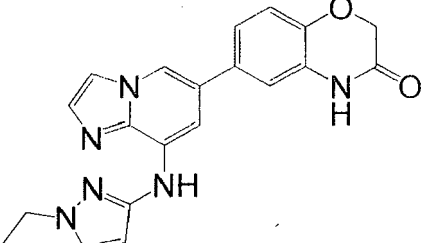
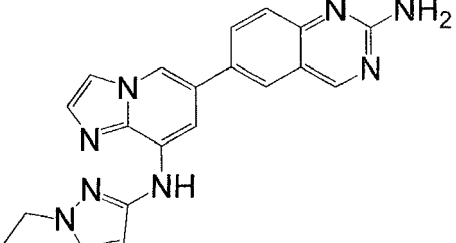
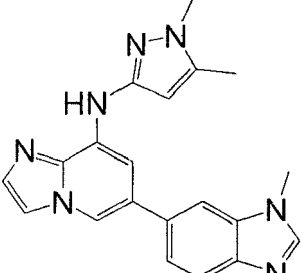
55 Los datos de EM notificados en este ejemplo se obtuvieron tal como sigue: condiciones de EM: se lleva a cabo una electro-pulverización de EM en un MICROMASS LCT equipado con una fuente LockSpray para mediciones de masa precisas. Los espectros se adquieren en modo de ión positivo de 100 - 1000 Da a una tasa de adquisición de 1 espectro / 0,9 s con un retraso inter-exploración de 0,1 s. El instrumento se regula para una resolución de 5000 (FWHM). Cada 5^a exploración se toma a partir de la posición de referencia de la fuente LockSpray: Se usa leucina encefalina (556,2771 $[\text{M} + \text{H}]^+$) como la referencia, o masa de bloqueo.

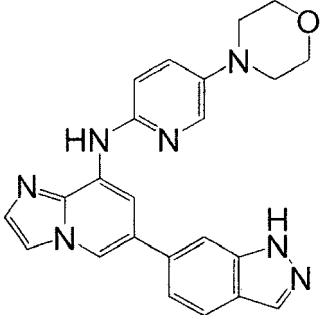
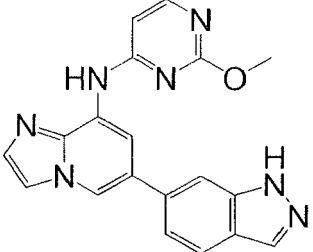
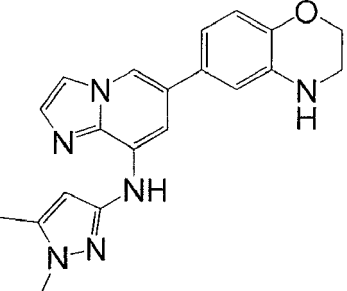
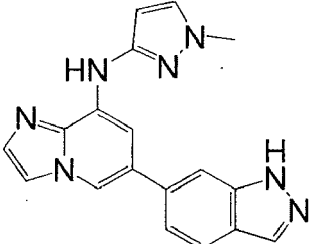
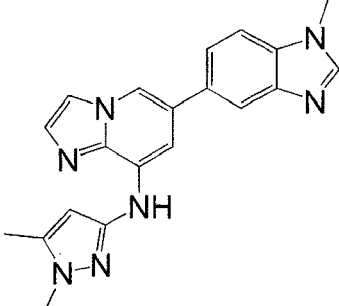
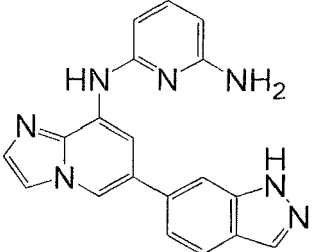
Los datos de Syk -40 μM se obtuvieron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 18 que sigue y representan valores de CI_{50} calculados usando una solución de ATP de 40 nM.

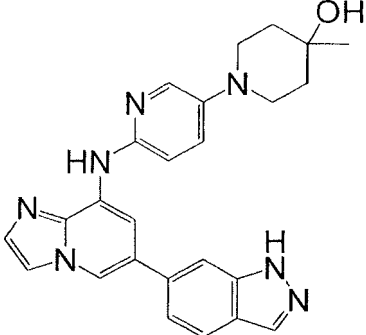
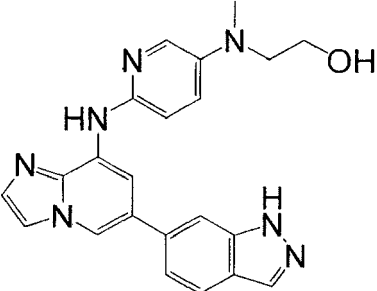
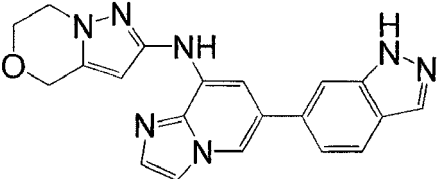
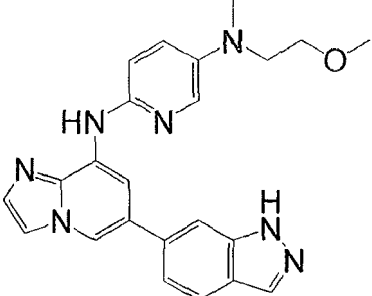
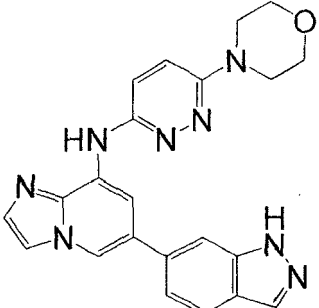
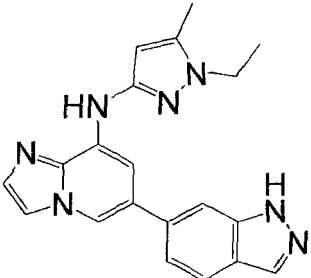
65

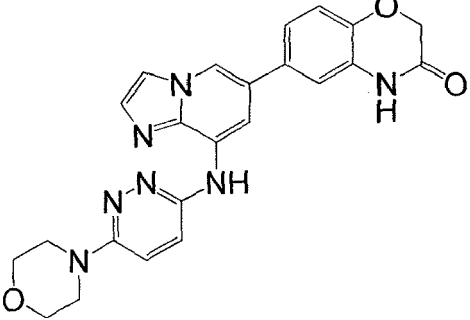
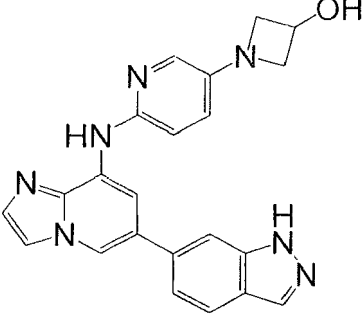
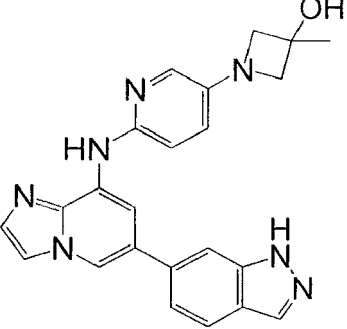
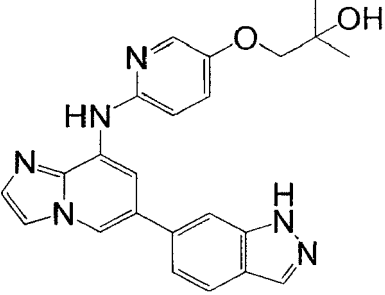
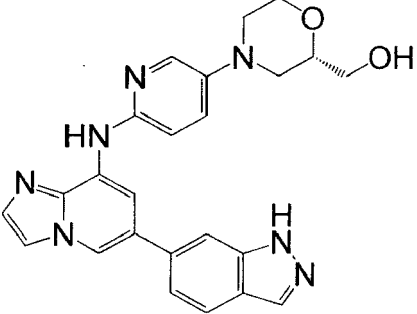
Tabla 1. CI_{50} de Syk y datos de EM para compuestos seleccionados

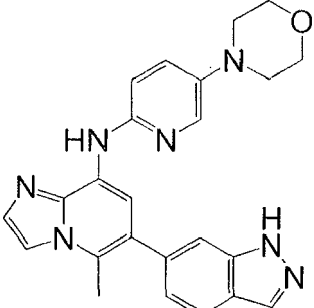
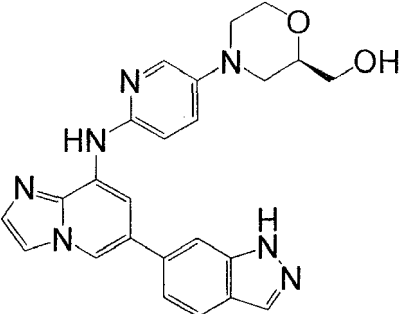
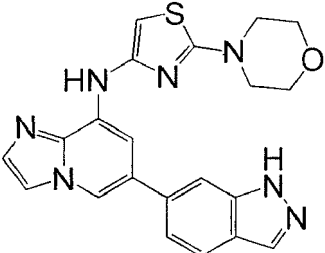
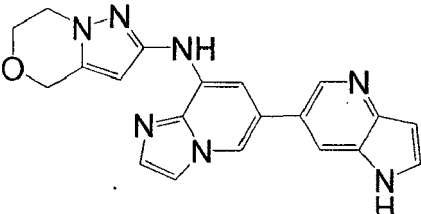
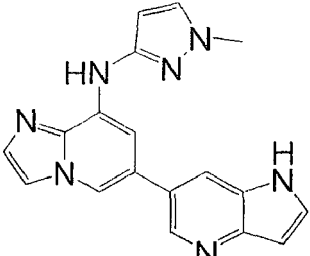
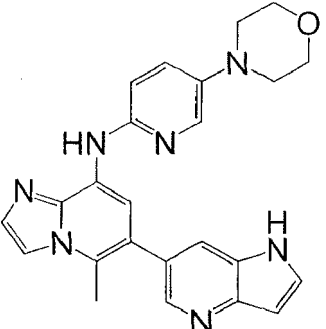
Estructura	Nombre	CI_{50} a 40 μ M ATP	MH+ m / z
	N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina	1049,1	386,4
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina	3,8	387,3
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]pirimidin-4-amina	297,2	328,3
	N-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina	18,2	404,6
	7-{8-[(5,6-dimetoxipiridin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-2-ol	22,4	415,6

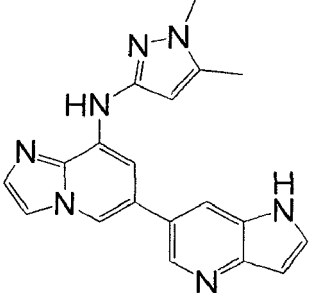
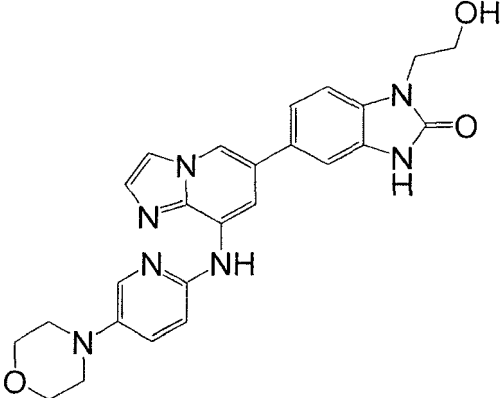
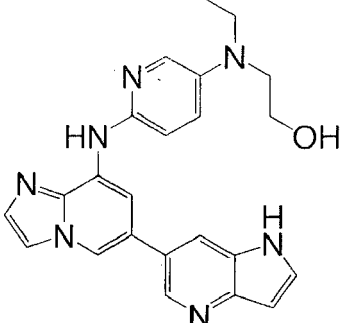
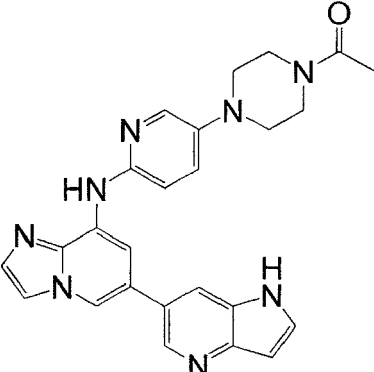
	6-{8-[(5,6-dimetoxipiridin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-1H-indazol-3-amina	13,3	402,4
	N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina	23,7	404,7
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina	6,2	343,9
	6-{8-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona	548,1	375,2
	6-{8-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinazolin-2-amina	171,3	371,1
	1,5-dimetil-N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1H-pirazol-3-amina	181,9	358,5

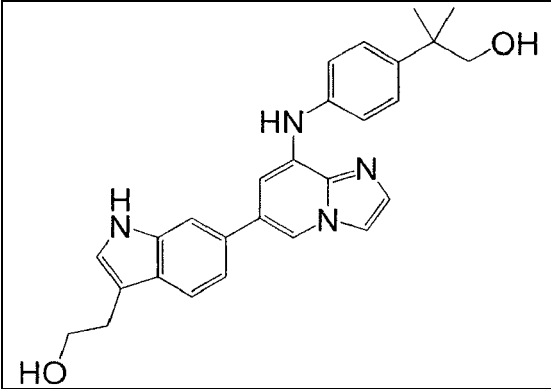
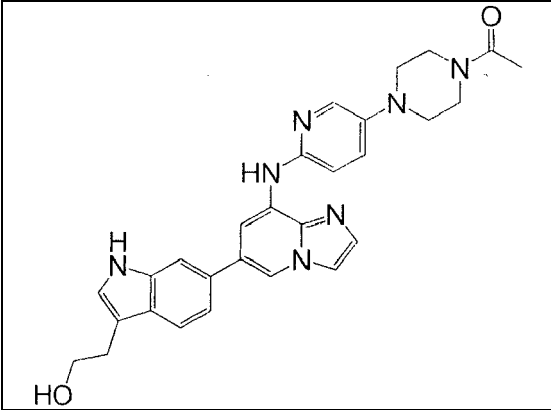
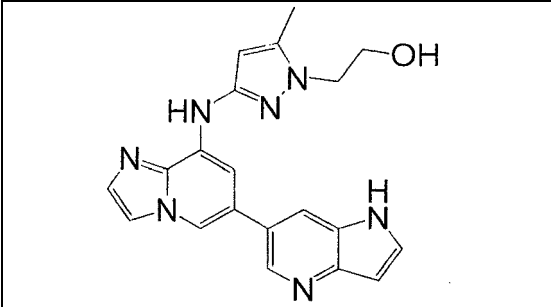
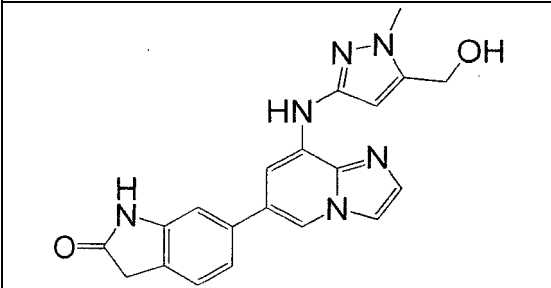
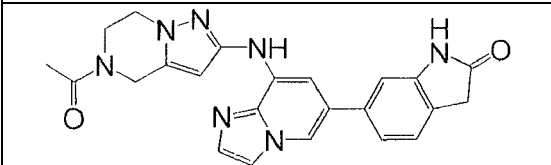
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina	6,6	412,4
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-2-metoxipirimidin-4-amina	40,5	358,2
	N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina	153,7	361,8
	N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1-metil-1H-pirazol-3-amina	35,5	330,1
	1,5-dimetil-N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1H-pirazol-3-amina	187,6	358,4
	2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]piridin-2,6-diamina	23,1	342,3

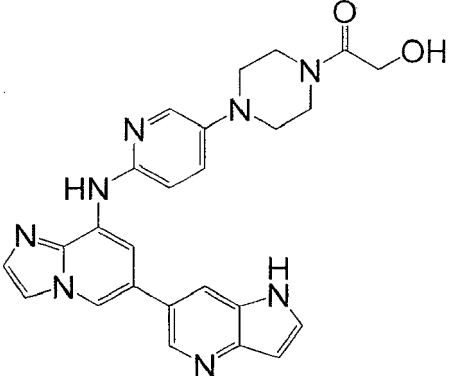
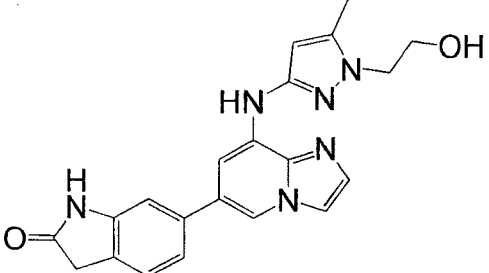
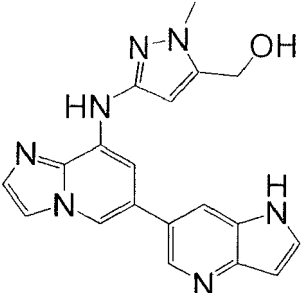
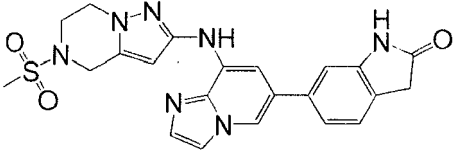
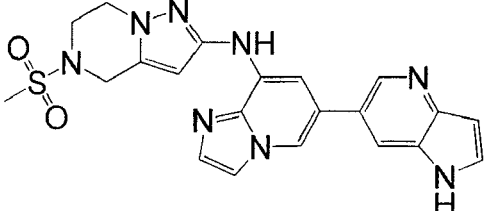
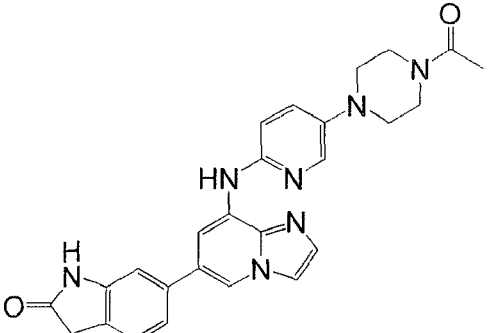
	<p>1-(6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)pyridin-3-yl)-4-metilpiperidin-4-ol</p>	<p>6</p>	<p>440,5</p>
	<p>2-([6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)pyridin-3-yl](metil)amino)etan-1-ol</p>	<p>9</p>	<p>400,2</p>
	<p>6-(1H-indazol-6-yl)-N-(4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	<p>2</p>	<p>372,3</p>
	<p>2-N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl]-5-N-(2-metoxietil)-5-N-metilpiridin-2,5-diamina</p>	<p>13</p>	<p>414,2</p>
	<p>N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl]-6-(morfolin-4-yl)piridazin-3-amina</p>	<p>5</p>	<p>413,4</p>
	<p>1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl]-5-metil-1H-pirazol-3-amina</p>	<p>39</p>	<p>358,2</p>

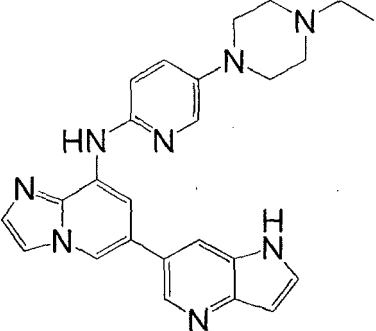
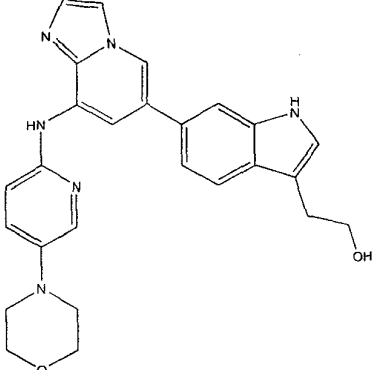
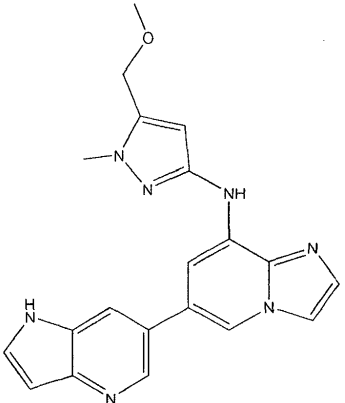
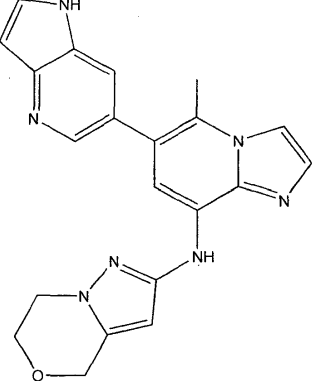
	<p>6-(8-([6-(morpholin-4-yl)pyridazin-3-yl]amino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona</p>	<p>15</p>	<p>444,8</p>
	<p>1-(6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)piridin-3-il)azetidín-3-ol</p>	<p>5</p>	<p>398,1</p>
	<p>1-(6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)piridin-3-il)-3-metilazetidín-3-ol</p>	<p>20</p>	<p>412,4</p>
	<p>1-([6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)piridin-3-il]oxi]-2-metilpropan-2-ol</p>	<p>8</p>	<p>415,6</p>
	<p>[(2S)-4-(6-([6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl]amino)piridin-3-il)morfolin-2-il]metanol</p>	<p>8</p>	<p>442,4</p>

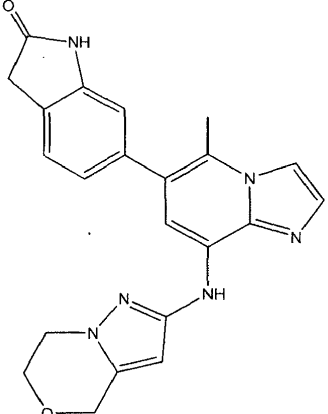
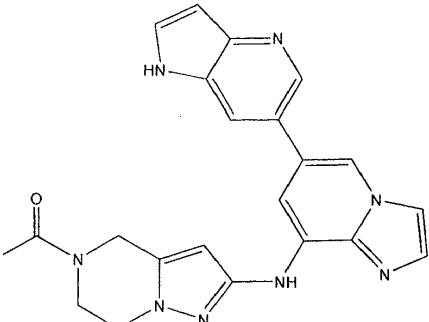
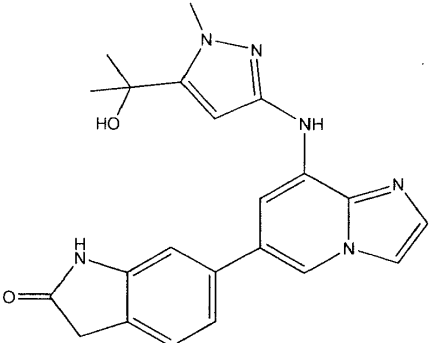
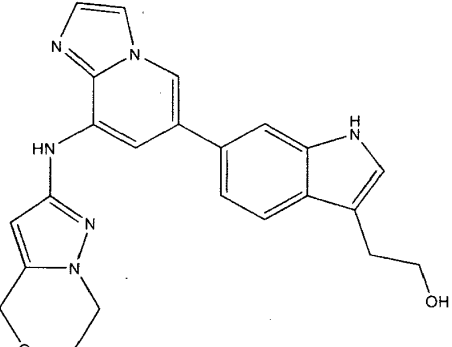
	<p>N-[6-(1H-indazol-6-yl)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina</p>	<p>15</p>	<p>426,2</p>
	<p>[(2R)-4-(6-[[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)morfolin-2-il]metanol</p>	<p>5</p>	<p>442,6</p>
	<p>N-[6-(1H-indazol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-amina</p>	<p>290,9</p>	<p>418,2</p>
	<p>N-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il}-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	<p>4,5</p>	<p>372</p>
	<p>1-metil-N-(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-3-amina</p>	<p>23,2</p>	<p>330,1</p>
	<p>N-(5-metil-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina</p>	<p>38</p>	<p>426</p>

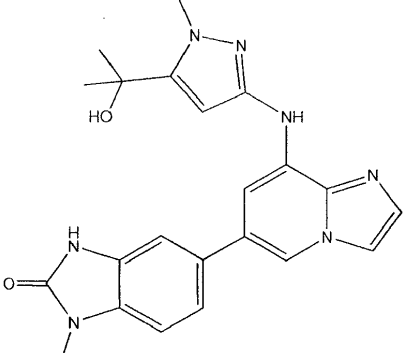
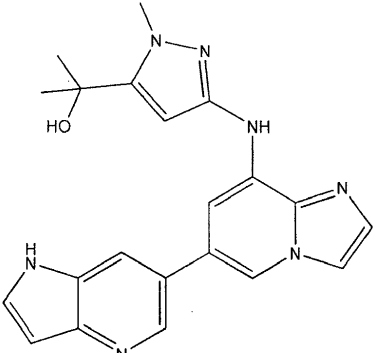
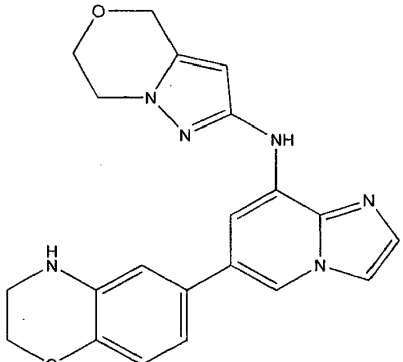
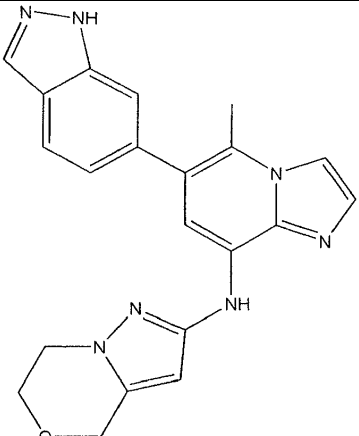
	<p>1,5-dimetil-N-(6-({1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il})imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-3-amina</p>	<p>10,5</p>	<p>344,1</p>
	<p>1-(2-hidroxietyl)-5-(8-({5-(morfolin-4-il)piridin-2-il}amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona</p>	<p>25,2</p>	<p>472,1</p>
	<p>2-[etil({6-({1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il})imidazo[1,2-a]piridin-8-il}amino)piridin-3-il]amino]etan-1-ol</p>	<p>8,5</p>	<p>414,4</p>
	<p>1-(4-{6-({6-({1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il})imidazo[1,2-a]piridin-8-il}amino)piridin-3-il}piperazin-1-il)etan-1-ona</p>	<p>4,29</p>	<p>453,1</p>

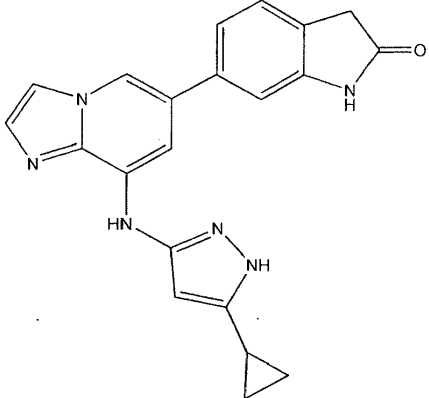
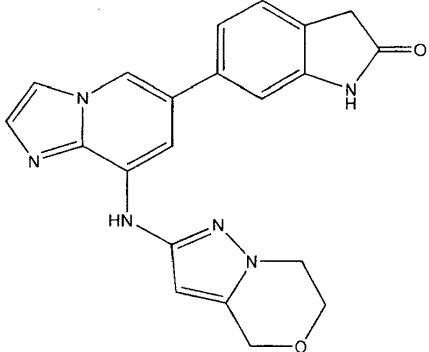
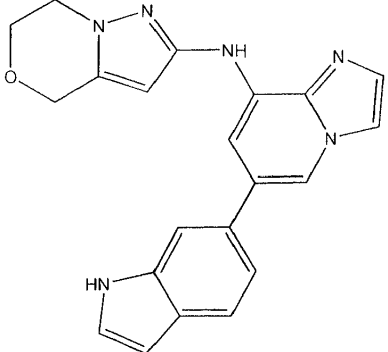
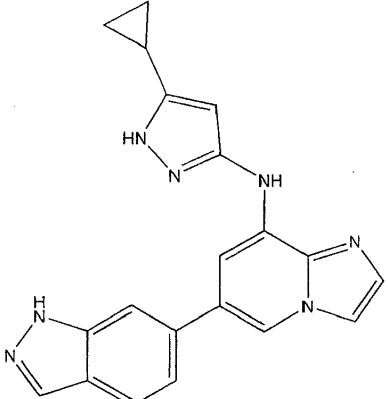
	<p>2-[4-((6-[3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il)amino)fenil]-2-metilpropan-1-ol</p>	138	441,4
	<p>1-[4-[6-((6-[3-(2-hidroxietyl)-1H-indol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il)amino)piridin-3-il]piperazin-1-il]etan-1-ona</p>	25	496,8
	<p>2-[5-metil-3-((6-[1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il)amino)-1H-pirazol-1-il]etan-1-ol</p>	54	374,2
	<p>6-[8-[[5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	13	375,1
	<p>6-[8-((5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	18	428,2

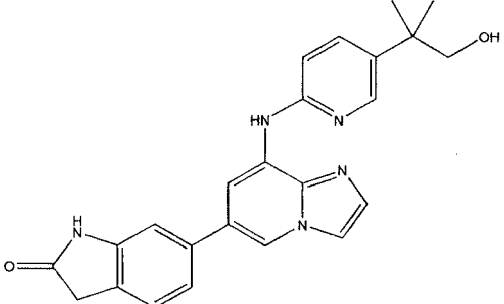
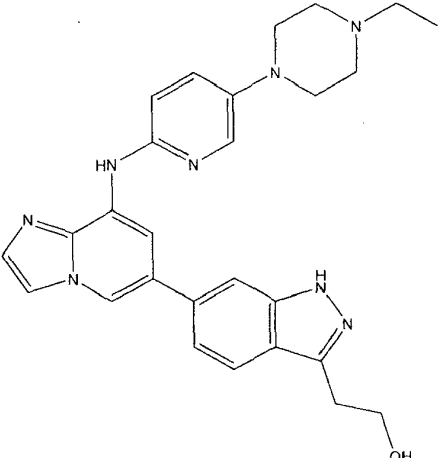
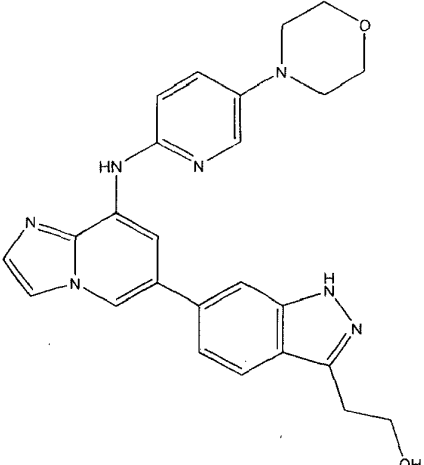
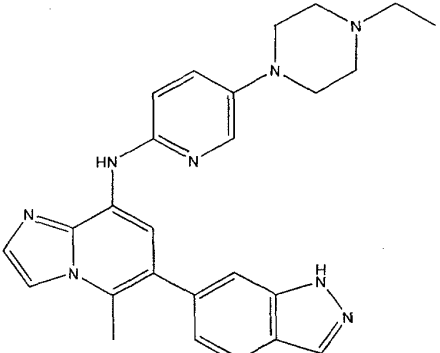
	<p>2-hidroxi-1-(4-{6-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)amino]piridin-3-il}piperazin-1-il)etan-1-ona</p>	<p>2,6</p>	<p>469,4</p>
	<p>6-(8-[[1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-3-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	<p>43,2</p>	<p>389,5</p>
	<p>{1-metil-3-[(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)amino]-1H-pirazol-5-il}metanol</p>	<p>20,8</p>	<p>360,1</p>
	<p>6-[8-({5-metanosulfonil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il]-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	<p>10</p>	<p>464,2</p>
	<p>N-{5-metanosulfonil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il}-6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	<p>3,7</p>	<p>449</p>
	<p>6-(8-[[5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	<p>15,5</p>	<p>468,3</p>

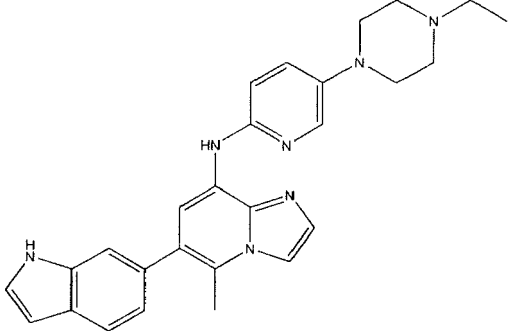
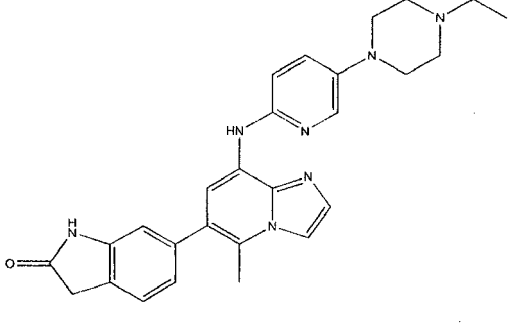
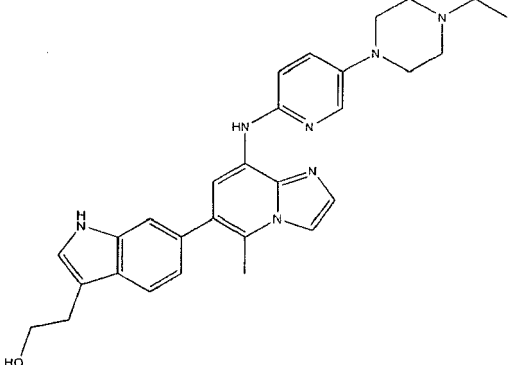
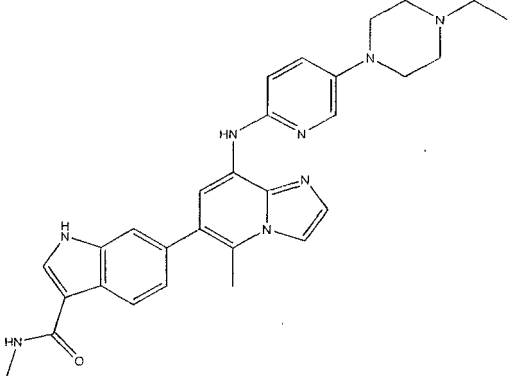
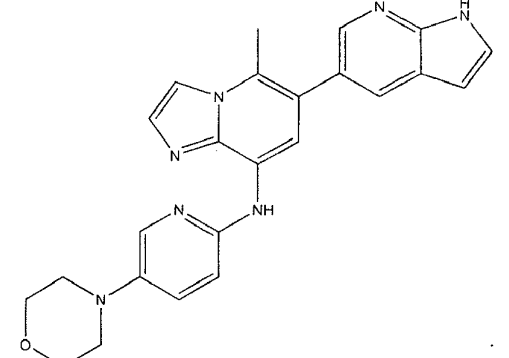
	<p>5-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(6-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)piridin-2-amina</p>	11,3	439,6
	<p>2-(6-(8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol</p>	23,9	455,3
	<p>N-(5-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)-6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	10,9	374,1
	<p>N-(5-metil-6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina</p>	7,7	386,2

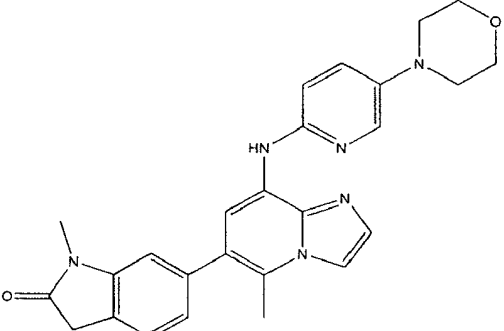
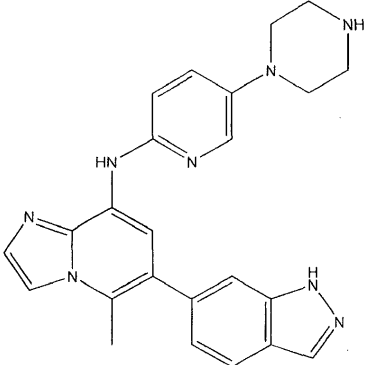
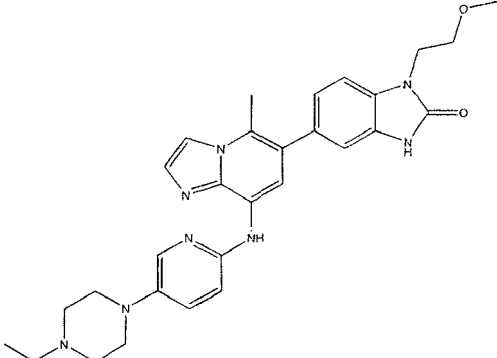
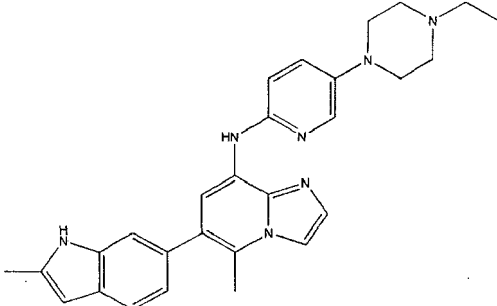
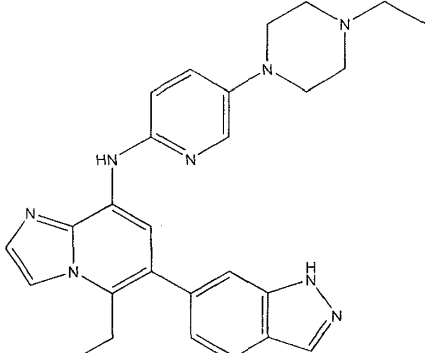
	<p>6-(8-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	10,8	455,3
	<p>1-(2-(6-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5-(4H-il)etanona</p>	2,8	374,1
	<p>6-(8-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	41,5	386,2
	<p>2-(6-(8-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol</p>	7,1	401,2

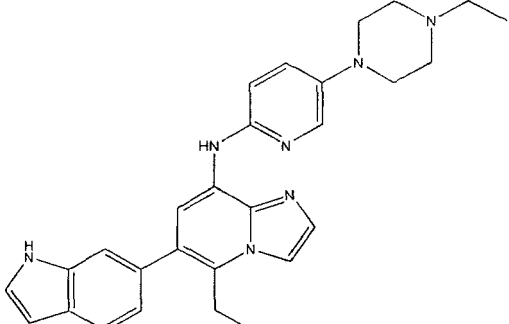
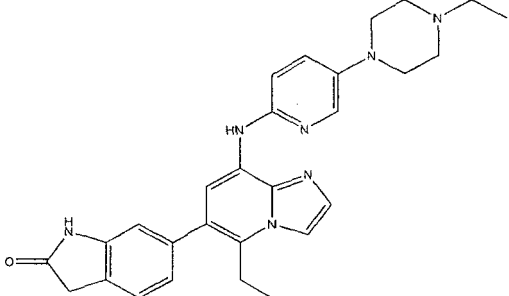
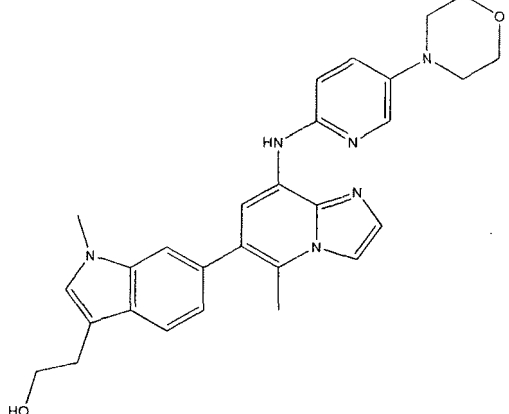
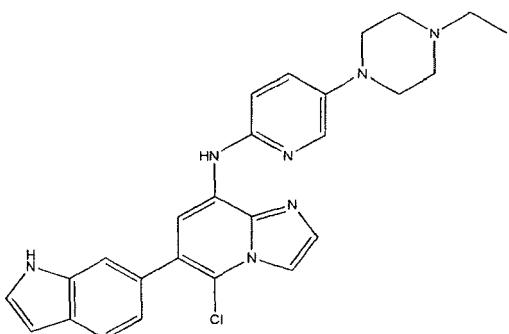
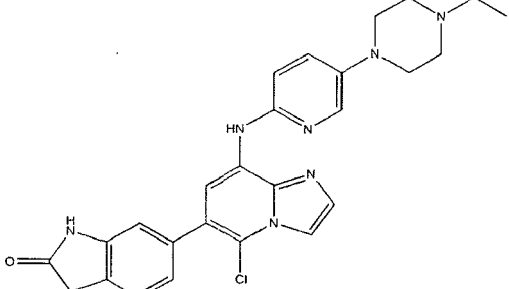
	<p>5-(8-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona</p>	19,7	413,5
	<p>2-(3-(6-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-ilamino)-1-metil-1H-pirazol-5-il)propan-2-ol</p>	44,8	403,1
	<p>N-(6-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina</p>	49,3	415,6
	<p>N-(6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina</p>	12,8	418,1

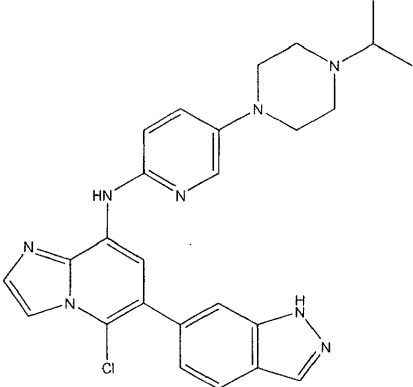
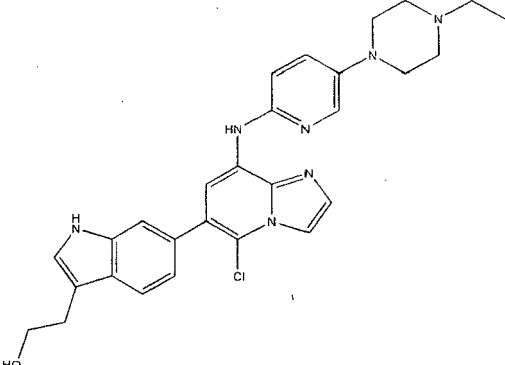
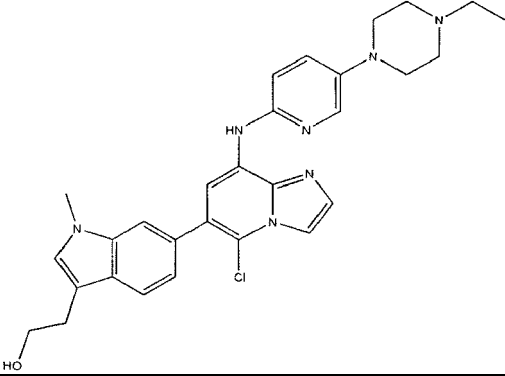
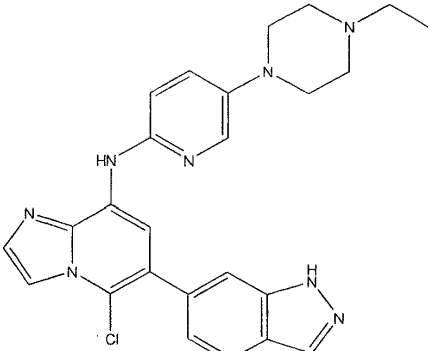
	<p>6-(8-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	26	388,1
	<p>6-(8-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	34	389,7
	<p>N-(6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-amina</p>	13	386,1
	<p>N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	22	371

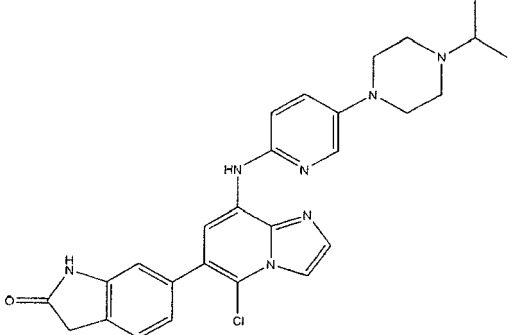
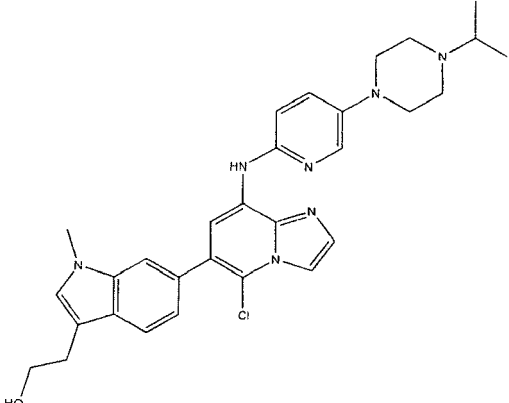
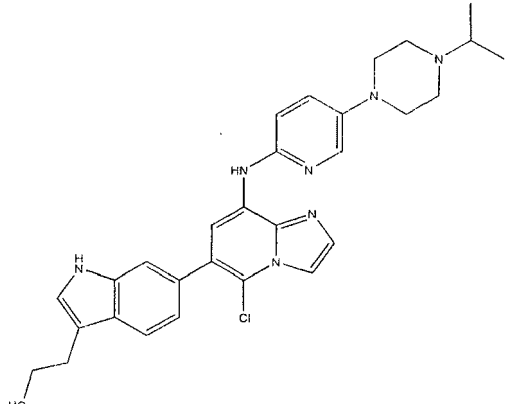
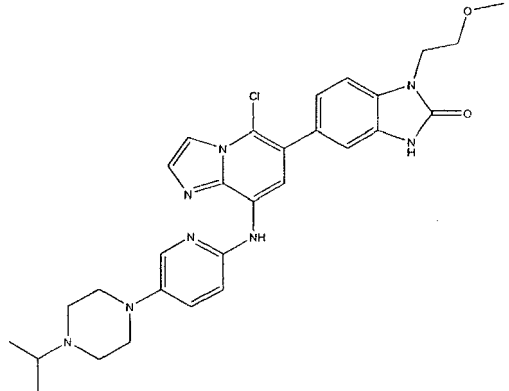
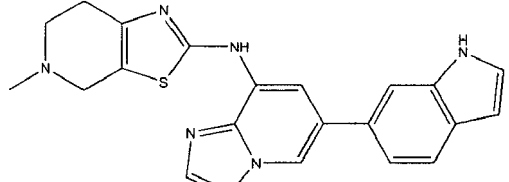
	<p>6-(8-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-2-il)ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	19	387,4
	<p>2-(6-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indazol-3-il)etanol</p>	92	371,2
	<p>2-(6-(8-(5-morfolinopiridin-2-il)ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indazol-3-il)etanol</p>	17	356,3
	<p>N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	17	414,4

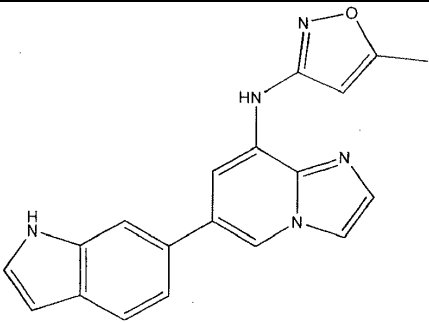
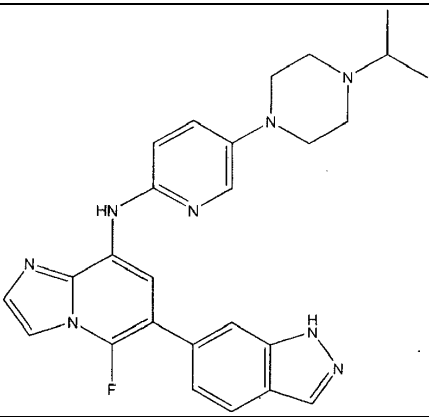
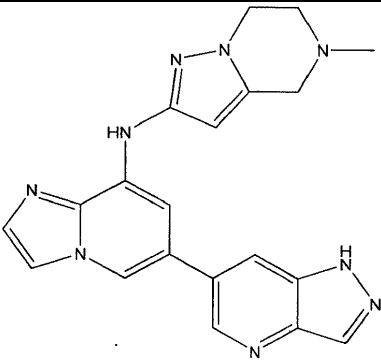
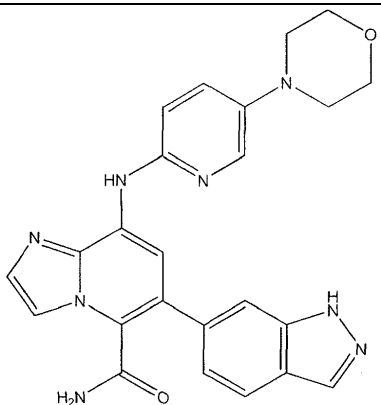
	<p>N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	<p>42</p>	<p>483,6</p>
	<p>6-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	<p>71</p>	<p>456,2</p>
	<p>2-(6-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol</p>	<p>301</p>	<p>453,2</p>
	<p>6-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-N-metil-1H-indolo-3-carboxamida</p>	<p>883</p>	<p>452,3</p>
	<p>5-metil-N-(5-morfolinopiridin-2-il)-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	<p>166</p>	<p>468,3</p>

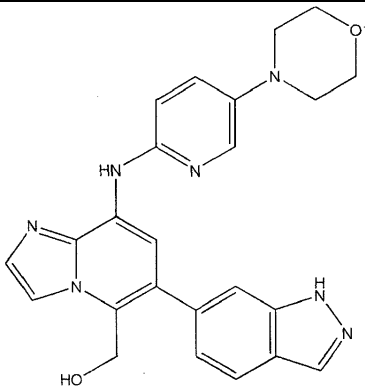
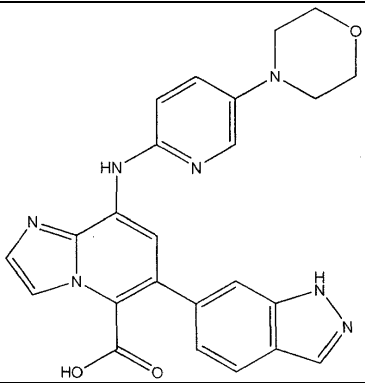
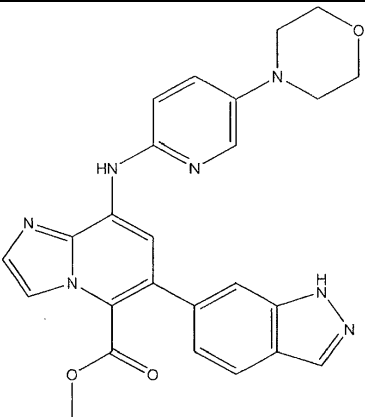
	<p>1-metil-6-(5-metil-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	1029	496,2
	<p>6-(1H-indazol-6-il)-5-metil-N-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	128	509,2
	<p>5-(8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona</p>	55	426,1
	<p>N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-metil-6-(2-metil-1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	423	455,1
	<p>5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	252	425,2

	<p>5-etil-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	272	527,2
	<p>6-(5-etil-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	532	466,2
	<p>2-(1-metil-6-(5-metil-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol</p>	320	467,2
	<p>5-cloro-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	271	466,2
	<p>6-(5-cloro-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	80	482,2

	5-cloro-6-(1H-indazol-6-il)-N-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina	32	483,2
	2-(6-(5-cloro-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol	215	472,1
	2-(6-(5-cloro-8-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-indol-3-il)etanol	278	488,1
	5-cloro-N-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina	14	487,1

	<p>6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)indolin-2-ona</p>	<p>17</p>	<p>516,2</p>
	<p>2-(6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-metil-1H-indol-3-il)etanol</p>	<p>218</p>	<p>530,2</p>
	<p>2-(6-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-indol-3-il)etanol</p>	<p>15</p>	<p>473,1</p>
	<p>5-(5-cloro-8-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-(3H)-ona</p>	<p>12</p>	<p>502,1</p>
	<p>N-(6-(1H-indol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-amina</p>	<p>72</p>	<p>544,2</p>

	<p>N-(6-(1H-indol-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl)-5-metilsoxazol-3-amina</p>	49	530,2
	<p>5-fluoro-6-(1H-indazol-6-yl)-N-(5-(4-isopropilpiperazin-1-yl)piridin-2-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina</p>	68	561,2
	<p>N-(6-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-yl)imidazo[1,2-a]piridin-8-yl)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina</p>	26,38	401,1
	<p>6-(1H-indazol-6-yl)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxamida</p>	569,46	330,1

	(6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-il)metanol	75,48	471,2
	ácido 6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxílico	4227,2	386,2
	6-(1H-indazol-6-il)-8-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridin-5-carboxilato de metilo	43,29	455,2

EJEMPLO 18**Ensayo Bioquímico de Syk**

5

Un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico convencional de Syk quinasa que puede usarse para probar los compuestos divulgados en la presente solicitud es tal como sigue:

10

Se prepara una mezcla maestra negativa de enzima Syk conteniendo tampón de quinasa 1X Cell Signaling (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitól 2 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato de péptido biotinilado 1 PTK de Promega 0,5 μM, caseína al 0,01 %, Triton-X100 al 0,01 %, y glicerol al 0,25 %. Se prepara una mezcla maestra positiva de enzima Syk conteniendo tampón de quinasa 1X Cell Signaling, sustrato de péptido biotinilado 1 PTK 0,5 μM, caseína al 0,01 %, Triton-X100 al 0,01 %, glicerol al 0,25 % y 0,4 ng / pocillo de enzima Syk. La enzima Syk se adquiere de Cell Signaling Technologies, expresada en baculovirus y es una Syk de tipo silvestre humano de longitud completa marcada con GST N-terminalmente (número de registro NM-00377).

15

20

La proteína Syk se purifica en una etapa usando glutatión-agarosa. La pureza de la preparación final de proteína se evalúa mediante SDS-PAGE y tinción con Coomassie. Se prepara una solución de ATP 200 μM en agua y se ajusta a un pH de 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 μl de los compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos.

Los compuestos se prueban individualmente y con una curva de 11 puntos de respuesta a la dosis (la concentración inicial es de 10 - 1 μM; dilución de 1 : 2). Una cantidad de 18,75 μl de la mezcla maestra negativa de enzima (como

un control negativo) y de la mezcla maestra positiva de enzima se transfiere a pocillos apropiados en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Se añaden 5 µl de ATP 200 µM a esa mezcla en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 40 nM.

- 5 La reacción se deja incubarse durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con tampón de detección Perkin Elmer 1X conteniendo EDTA 30 mM, SA-APC 80 nM, y anticuerpo PT66 4 nM. La placa se lee usando fluorescencia de resolución temporal con un Perkin Elmer Envision usando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un 2º filtro de emisión de 615 nm. Los valores de Cl_{50} se calculan subsiguientemente usando un algoritmo de regresión lineal.

10

EJEMPLO 19

Ensayo de Célula Ramos pBLNK(Y96)

- 15 Otro procedimiento generalizado para un ensayo convencional celular de Syk quinasa que puede usarse para probar los compuestos divulgados en la presente solicitud es tal como sigue:

20 Se sacian con suero células Ramos a 2×10^6 células / ml en RPMI sin suero durante 1 hora en un matraz vertical T175 Falcon TC. Las células se centrifugan (1100 rpm x 5 minutos) y se incuban a una densidad de $0,5 \times 10^7$ células / ml en presencia del compuesto de prueba o de controles de DMSO durante 1 hora a 37 °C. A continuación las células se estimulan incubándolas con 10 µg / ml de F(ab)₂ de IgM anti-humano durante 5 minutos a 37 °C. Las células se granulan, se lisan en 40 µl de tampón de lisis celular y se mezclan con tampón de carga Invitrogen SDS-PAGE. 20 µl del lisado celular para cada muestra se someten a SDS-PAGE y transferencia de Western con anticuerpo anti-fosfoBLNK (Tyr96) (Cell Signaling Technology #3601) para evaluar la actividad de Syk y con anticuerpo anti-Syk (BD Transduction Labs #611116) para controlar la carga total de proteína en cada lisado. Las imágenes se detectan usando sistemas de detección secundaria fluorescente y el soporte lógico LiCor Odyssey.

25

EJEMPLO 20

- 30 Ensayo de Proliferación de Células B

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional celular de proliferación de células B que puede usarse para probar los compuestos divulgados en la presente solicitud es tal como sigue:

35 Se purifican células B a partir de bazo de ratones Balb / c de 8 - 16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech., Cat # 130-090-862). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con $2,5 \times 10^5$ de células B esplénicas purificadas de ratón durante 30 minutos antes de la adición de 10 µg / ml de un anticuerpo de IgM anti-ratón (Southern Biotechnology Associates Cat # 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Después de 24 horas de incubación, se añade ³H-timidina 1 µCi y las placas se incuban durante 36 horas adicionales antes de recogerse usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA[³H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). Se cuenta la fluorescencia basada en la partícula SPA en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

40

EJEMPLO 21

45

Ensayo de Proliferación de Células T

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional de proliferación de células T que puede usarse para probar los compuestos divulgados en la presente solicitud es tal como sigue:

50

Se purifican células T a partir de bazo de ratones Balb / c de 8 - 16 semanas de edad usando un kit de aislamiento de células T Pan (Miltenyi Biotech., Cat # 130-090-861). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con $2,5 \times 10^5$ de células T esplénicas purificadas de ratón en un volumen final de 100 µl en placas planas de fondo transparente cada una pre-cubierta durante 90 minutos a 37 °C con 10 µg / ml de anticuerpos anti-CD3 (BD # 553057) y anti-CD28 (BD # 553294). Después de 24 horas de incubación, se añade ³H-timidina 1 µCi y las placas se incuban durante 36 horas adicionales antes de recogerse usando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA[³H] timidina (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). Se cuenta la fluorescencia basada en la partícula SPA en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

55

EJEMPLO 22

60

Ensayo de Inhibición de CD69

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la inhibición de la actividad de células B que puede usarse para probar los compuestos divulgados en la presente solicitud es tal como sigue:

65

Se purifican esplenocitos totales de ratón de bazo de ratones Balb / c de 8 a 16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen # 555899). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,5% y se incuban con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 μ l en placas planas de fondo transparente (Falcon 353072) durante 60 minutos a 37 °C: A continuación las células se estimulan con la adición de 15 μ g / ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incuban durante 16 horas a 37 °C bajo una atmósfera conteniendo CO₂ al 5%. Después de 16 horas de incubación, las células se transfieren a placas cónicas de fondo transparente de 96 pocillos y se granulan mediante centrifugación a 1200 x g x 5 minutos. Las células se pre-bloquean por medio de CD16/CD32 (BD Pharmingen # 553142), seguido por una tinción triple con CD19-FITC (BD Pharmingen # 553785), CD69-PE (BD Pharmingen # 553237), y 7AAD (BD Pharmingen # 51-68981E). Las células se clasifican en un BD FACSCalibur y se someten a selección sobre la población de CD19⁺ / 7AAD⁻. Se miden los niveles de la expresión de superficie de CD69 en la población sometida a selección frente a la concentración del compuesto de prueba.

EJEMPLO 23

15 Desgranulación de BMMC

Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la desgranulación de mastocitos de ratón derivados de médula ósea (BMMC) que puede usarse para probar los compuestos divulgados en la presente solicitud es tal como sigue:

20 Se cultivan mastocitos derivados de médula ósea durante > 4 semanas con IL-3 (10 ng / ml) y SCF (10 ng / ml). Se determina que las células son > 90 % cKit⁺ / FcεRI⁺ mediante análisis de FACS en el momento de uso. Las células (6×10^7 células / 50 ml) se sacian con suero en un matraz de cultivo de tejido T150 durante 16 horas en ausencia de IL-3 y SCF conteniendo IgEa-DNP a 1 μ g / ml. Las células sensibilizadas durante una noche se lavan dos veces en tampón Tyrodes y se re-suspenden a 5×10^6 células / ml. 5×10^5 células (100 μ l) se colocan en placas en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Falcon 353072) y los compuestos de prueba se diluyen en serie hasta una concentración final de DMSO al 0,25% en la placa durante 1 hora a 37 °C bajo una atmósfera que contiene CO₂ al 5%. Los pocillos se tratan con una exposición a antígeno DNP-BSA (50 ng / ml) y se incuban durante 30 minutos adicionales a 37 °C. Los sobrenadantes se analizan para determinar la liberación de hexosaminidasa frente a los pocillos de control. Los gránulos celulares se lisan y se evalúan de forma simultánea para determinar la liberación total de hexosaminidasa para calcular la liberación específica. Se generan curvas de respuesta a la dosis usando un ajuste logístico de 4 parámetros y se calculan las CI₅₀.

EJEMPLO 24

35 Anafilaxis Cutánea Pasiva (PCA)

El siguiente es un procedimiento para un modelo convencional de PCA usado para medir la sensibilización *in vivo* de anticuerpo IgE anti-DNP y el antígeno DNP-BSA para desencadenar la desgranulación de mastocitos y la liberación de los reguladores inmunes que ocasionan permeabilidad aguda de vasos supervisada mediante un tinte azul de Evan en el área inflamada en la oreja del ratón.

45 **Reactivos: IgE Anti-DNP:** se suministra como 1,2 mg / ml en una solución tamponada con fosfato con BSA para proteína adicional y con azida para esterilizar. Esto se diluye a 1 : 100 en PBS estéril como una reserva de trabajo de 12 μ g / ml que puede diluirse adicionalmente en PBS a la concentración apropiada para su inyección. Una dilución adicional a 1 : 5 proporciona una solución final de 1 : 500 a 2,4 ng / μ l (10 μ l / oreja = 24 ng). Se usa solo PBS estéril como control negativo.

50 **Tinte azul de Evan:** Una reserva al 2 % en solución salina se somete a filtración estéril y se diluye a 1 : 1 con solución salina de DNP-BSA para una concentración final de 1 % para inyección.

DNP-BSA: Se prepara a 4 mg / ml en ddH₂O estéril. Se diluye adicionalmente a 1 : 1 con solución salina estéril antes de usarse. Esta solución o una dilución adicional en solución salina se diluye a 1 : 1 con Azul de Evan al 2 % en solución salina estéril que se ha filtrado a través de un filtro de 0,02 μ m y se ha vuelto a filtrar antes de su inyección. Para estos experimentos se usa una solución final de 0,5 mg / ml de DNP-BSA en azul de Evan al 1 % y se inyectan alícuotas de 200 μ l en la vena de la cola.

Protocolo de PCA general usando la sensibilización intradérmica de la oreja

60 1) En el día 0, los animales anestesiados con isoflúor se sensibilizan pasivamente mediante inyecciones intradérmicas de IgE anti-DNP usando una jeringa para insulina de calibre 29. Por protocolo, la oreja derecha recibe una inyección intradérmica de 10 μ l de IgE anti-DNP, mientras que la oreja izquierda recibe PBS. 2) 20 horas después de la sensibilización, se administra la exposición a antígeno por medio de inyección i. v. en la cola de DNP-BSA en 200 μ l de solución de tinte azul de Evan al 1% en solución salina. Las colas se sumergen en agua tibia antes de la inyección i. v. 3) De 30 minutos a 2 horas antes de esta exposición a antígeno, se suministra el fármaco por vía s. c. o p. o. en EtOH al 10 % / cremaphor al 20 % / solución salina al 70 %. 4) Se sacrifica a los animales

mediante inhalación de CO₂ de 30 a 60 minutos después de la exposición a antígeno y se retiran las orejas para la extracción del tinte azul de Evan en 500 µl de formamida durante una noche a 65 °C. 5). Se obtiene la sangre mediante punción cardíaca justo antes de una dislocación cervical final y se procesa por plasma para proporcionar el análisis de PK. 6). Se cuantifica el tinte azul de Evan tomando la lectura de la absorbencia de 200 µl de solución extraída en placas de microtitulación a 620 nm.

Diseño de Estudio del Experimento

Cada animal tiene una oreja sensibilizada con IgE anti-DNP (la oreja derecha por protocolo) y una oreja de control con PBS (oreja izquierda por protocolo). *Grupos 1 - 8*: representan las ramas de prueba de vehículo y compuesto; *Grupo 9*: representa el control negativo sin antígeno; *Grupo 10*: representa el control negativo expuesto no sensibilizado; *Grupo 11*: representa el grupo de control negativo no expuesto a antígeno, no sensibilizado (los Grupos 9 a 11 representan controles negativos solo para los niveles originales y solo requieren un número mínimo de animales por grupo).

Los compuestos divulgados en los ejemplos anteriores se probaron en el ensayo bioquímico de Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 18) y algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 100 nM. Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 nM. Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 1 nM.

Algunos de los compuestos divulgados en el Ejemplo 16 se probaron en el ensayo de proliferación de células B (tal como se describe en el Ejemplo 20) y exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 1 micromolar.

Algunos de esos compuestos no inhibieron la proliferación de la células T y tuvieron valores de CI₅₀ mayores que o iguales a 5 micromolar cuando se probaron bajo las condiciones descritas en el presente documento (tal como se describe en el Ejemplo 20).

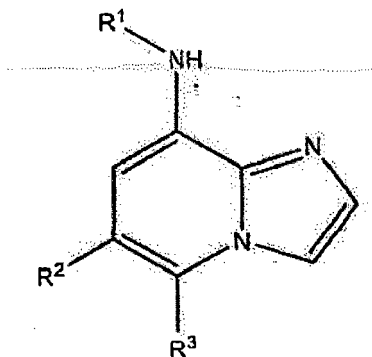
Ciertos compuestos divulgados en el presente documento exhibieron valores de CI₅₀ para la inhibición de la proliferación de células T que fueron al menos 3 veces, y en algunos casos 5 veces, mayores que los valores de CI₅₀ de los compuestos para la inhibición de la proliferación de células B. Algunos de los compuestos divulgados en el presente documento se probaron en un ensayo para la inhibición de la actividad de células B (bajo las condiciones descritas en el Ejemplo 22), y exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 1 micromolar.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento exhibieron actividad tanto química como basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos descritos en el presente documento exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 18) y un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (que no sea el ensayo de célula T) descritos en el presente documento (Ejemplos 19, 20, 22 o 23). Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Syk descrito en el presente documento (Ejemplo 19) y un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (que no sea el ensayo de célula T) descritos en el presente documento (Ejemplos 19, 20, 22 o 23). Algunos de esos compuestos exhibieron un valor de CI₅₀ menor que o igual a 0,1 micromolar y un valor de CI₅₀ menor que o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (que no sea el ensayo de célula T) descritos en el presente documento (Ejemplos 19, 20, 22 o 23).

A pesar de que se han mostrado y descrito algunas realizaciones, pueden realizarse diversas modificaciones y sustituciones a las mismas sin apartarse del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones. Por ejemplo, para fines de construcción de reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones expuestas en lo sucesivo se interpreten en modo alguno como más limitadas que el lenguaje literal de las mismas, y por lo tanto no se pretende que se deduzcan realizaciones a modo de ejemplo a partir de la memoria descriptiva en las reivindicaciones. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a modo de ilustración y no como limitaciones al alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegida de entre compuestos de la Fórmula I:



(I)

5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

10 R¹ se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y cada uno de los cuales está además opcionalmente condensado con un grupo heterocíclico o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido,

R² es heteroarilo opcionalmente sustituido; y

15 R³ se elige de entre hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que si R² es 3-(4-(terc-butil)benzamido)-2-metilfenilo, entonces R³ sea alquilo inferior, con la condición de que si R¹ es 5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilo, entonces R³ sea alquilo inferior

15

y con la condición además de que el compuesto de la Fórmula I no sea

20 1-(((6-((6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino)piridin-3-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol
1-(((6-((6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino)piridin-3-il)-3-metilazetidín-3-ol;
1-(((6-((6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino)piridin-3-il)azetidín-3-ol;
1-etil-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-metil-1H-pirazol-3-amina;
N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-amina;
25 2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-N-(2-metoxietil)-5-N-metilpiridin-2,5-diamina;
2-(((6-((6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino)piridin-3-il(metil)amino)etan-1-ol; o
N-[6-(1H-indazol-6-il)-5-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina,

25

en la que alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R¹ se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de entre

hidroxi;

35 -NR^bR^c en la que R^b se elige de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C₁-C₄ y R^c se elige independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C₁-C₄;

40 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, -alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)(alquilo C₁-C₄-OH) y -O-alquilo C₁-C₄;

-O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, -alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄) y -O-alquilo C₁-C₄; y

45 alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH, -alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄) y -O-alquilo C₁-C₄.

45

3. Al menos una entidad química de la reivindicación 2, en la que R₁ se elige de entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos elegidos de entre:

50

hidroxi;

-NR^bR^c en la que R^b se elige de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C₁-C₄ y R^c se elige independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi y -O-alquilo C₁-C₄;

5 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, -O-alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₄-OH y alquilo C₁-C₄;

-O-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos de entre hidroxi, -O-alquilo C₁-C₄, -NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)H y -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄); y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con hidroxi.

10

4. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R¹ se elige de entre

3,4-dimetoxifenilo,

4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo),

15

5,6-dimetoxipiridin-2-ilo,

5-((morfolin-4-il)piridin-2-ilo),

(R)-5-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-ilo,

(S)-5-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-2-ilo,

6-aminopiridin-2-ilo,

20

5-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilo),

5-(((2-hidroxi)etil)(metil)amino)piridin-2-ilo,

5-(((2-metoxi)etil)(metil)amino)piridin-2-ilo,

S-(3-hidroxi)azetidín-1-il)piridin-2-ilo,

5-((3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)piridin-2-ilo),

25

5-((2-hidroxi-2-metilpropoxi)piridin-2-ilo),

5-((etil(2-hidroxi)etil)amino)piridin-2-ilo,

5-((4-acetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilo,

5-((4-(2-hidroxi)acetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilo,

5-((4-etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilo,

30

pirimidin-4-ilo,

2-metoxipirimidin-4-ilo,

1-metil-1H-pirazol-3-ilo,

1-etil-1H-pirazol-3-ilo,

1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo,

35

1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo,

1-((2-hidroxi)etil)-5-metil-1H-pirazol-3-ilo,

5-((hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilo),

6-((morfolin-4-il)piridazin-3-ilo),

2-morfolinotiazol-4-ilo,

40

6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilo,

5-acetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, y

5-metanosulfonil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo.

5. Al menos una entidad química de la reivindicación 1, en la que R¹ se elige de entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido y cada uno de los cuales está condensado con un grupo heterocíclico o heteroarilo y cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

45

6. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R² se elige de entre heteroarilo opcionalmente sustituido, dihidroindolilo opcionalmente sustituido con oxo y alquilo C₁-C₆, y dihidrobenzoxazinilo opcionalmente sustituido con oxo.

50

7. Al menos una entidad química de la reivindicación 6, en la que R² se elige de entre 2,3-dimetil-2H-indazol-6-ilo, 1H-indazolil-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona-6-ilo, 1-(2-hidroxi)etil)-1H-benzod[imidazol-2-(3H)-ona-5-ilo, 3-amino-1H-indazol-6-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-ilo, 2-hidroxi)quinoxalin-7-ilo, 3-aminoquinolin-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 1H,2H,3H-pirido[2,3-b][1,4]oxazin-2-ona, (3-hidroxi)etil)-1H-indol-6-ilo, benzotiazolilo, 2-aminoquinazolin-6-ilo, 3,3-dimetilindolin-2-ona, 2,3-dihidro-1H-indol-2-ona, 4-fluoro-1H-indazol-6-ilo, 5-fluoro-1H-indazol-6-ilo y 3-amino-1H-indazol-6-ilo.

55

8. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que R³ se elige de entre hidrógeno y metilo.

60

9. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 elegida de entre:

N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina,

65

N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]pirimidin-4-amina,
 N-[6-(1,3-benzotiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina,
 7-{8-[(5,6-dimetoxipiridin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-2-ol,
 6-{8-[(5,6-dimetoxipiridin-2-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-1H-indazol-3-amina,
 5 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5,6-dimetoxipiridin-2-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1,8-dimetil-1H-pirazol-3-amina,
 6-{8-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona,
 6-{8-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinazolin-2-amina,
 1,5-dimetil-N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1H-pirazol-3-amina,
 10 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-2-metoxipirimidin-4-amina,
 N-[6-(3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina,
 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1-metil-1H-pirazol-3-amina,
 1,5-dimetil-N-[6-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-1H-pirazol-3-amina,
 15 2-N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]piridin-2,6-diamina,
 1-((6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-ol,
 6-((1H-indazol-6-il)-N-{4H,6H,7H-pirazol[3,2-c][1,4]oxazin-2-il})imidazo[1,2-a]piridin-8-amina,
 6-((8-[[6-(morfolin-4-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona;
 [(2S)-4-(6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)morfolin-2-il]metanol;
 [(2R)-4-(6-[[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)morfolin-2-il]metanol;
 20 N-[6-(1H-indazol-6-il)imidazo[1,2-a]piridin-8-il]-2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-amina;
 N-(4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazin-2-il)-6-{1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-amina;
 1-metil-N-(6-{1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-3-amina;
 N-(5-metil-6-{1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-5-(morfolin-4-il)piridin-2-amina;
 25 1,5-dimetil-N-(6-{1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-1H-pirazol-3-amina;
 1-((2-hidroxi-etil)-5-(8-[[5-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-
 2-ona;
 2-[etil({6-[[6-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il)}amino)etan-1-ol;
 1-((4-{6-[[6-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-il}imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino]piridin-3-il}piperazin-1-il)etan-1-ona;
 30 2-[4-((6-[[3-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-6-il]imidazo[1,2-a]piridin-8-il]amino)fenil]-2-metilpropan-1-ol);

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de entre vehículos, adyuvantes y excipientes.

11. Una cantidad efectiva de al menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de un ser humano que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk.

12. La entidad química para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Syk se selecciona entre:

45 cáncer, linfoma de células B; leucemia;
 artritis reumatoide;
 rinitis alérgica;
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
 síndrome de dificultad respiratoria adulta (sDRA);
 50 una enfermedad inflamatoria inducida por alergia;
 esclerosis múltiple;
 enfermedad autoinmune;
 enfermedad inflamatoria;
 reacción inflamatoria aguda;
 55 trastorno alérgico; y
 enfermedad renal poliquística.

13. Un método para determinar la presencia de Syk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 bajo unas condiciones que permitan la detección de la actividad de Syk, detectar un nivel de actividad de Syk en la muestra, y a partir del mismo determinar la presencia o ausencia de Syk en la muestra.

14. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de células B, que comprende poner en contacto células que expresan Syk con al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable la actividad de células B *in vitro*.

15. Un método *in vitro* para inhibir la hidrólisis de ATP, comprendiendo el método poner en contacto células que expresan Syk con al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.